

1. LEGEMIDLETS NAVN

Alluzience 200 Speywood-enheter/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Clostridium botulinum-toksin type A haemagglutinin-kompleks 200 Speywood-enheter/ml
Botulinumtoksin-enheter er ikke byttbare fra et legemiddel til et annet. Den anbefalte doseringen i Speywood-enheter er ulik doseringen for andre legemidler med botulinumtoksin.
Hvert hetteglass inneholder 125 Speywood-enheter i 0,625 ml oppløsning.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.
Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Alluzience er indisert for midlertidige forbedringer av moderate til alvorlige glabbelaliner (vertikale rynker mellom øyenbrynene) som ses ved maksimal rynking i pannen hos voksne pasienter under 65 år når disse rynkene har en betydelig psykologisk innvirkning på pasienten.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Botulinumtoksin-enheterne er forskjellige fra legemiddel til legemiddel. Botulinumtoksin-enheterne for Alluzience er spesifikke og de anbefalte dosene i Speywood-enheter kan ikke erstattes med enheter fra andre legemidler med botulinumtoksin.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Alluzience hos barn i alderen opptil 18 år har ikke blitt fastslått. Bruk av Alluzience er ikke anbefalt hos pasienter under 18 år.

Administrasjonsmåte

Alluzience skal kun administreres av en kvalifisert lege med spesialisering for denne typen behandling og tilgang til nødvendig utstyr.

Et hetteglass med Alluzience skal bare brukes til behandling av én enkelt pasient i løpet av én behandlingsomgang. Fjern all sminke og desinfiser huden med et lokalt antiseptikum før administrering.

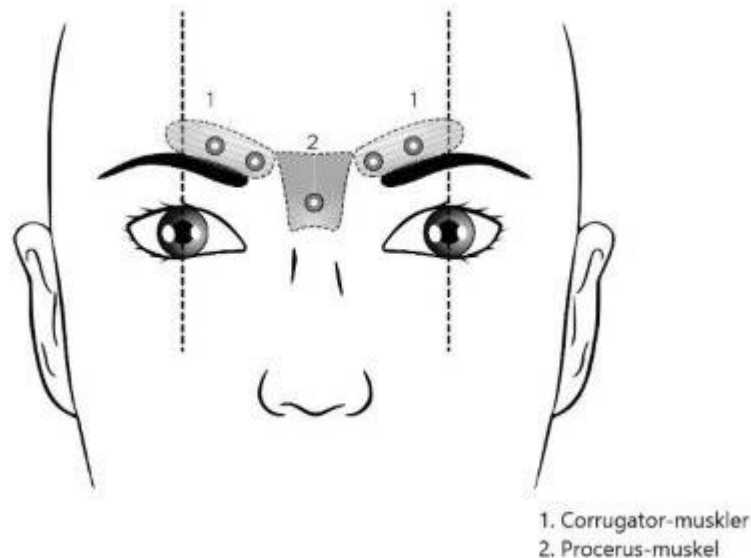
Den intramuskulære injeksjonen skal administreres ved bruk av en steril kanyle i egnet størrelse (gauge).

Doseringen og behandlingsintervallene baseres på vurdering av pasientens individuelle respons.

Median tid til innsettende effekt var 3 dager ifølge subjektive rapporter fra pasienter (de fleste pasientene rapporterte om effekt innen 2-3 dager mens noen av pasientene rapporterte om effekt innen 24 timer). Effekt har blitt vist i opptil 6 måneder etter injeksjon.

Behandlingsintervallet skal ikke være kortere enn hver 3. måned.

De anbefalte injeksjonsstedene for glabellaliner er vist nedenfor:



Instruksjoner for administrering:

Den anbefalte dosen er 0,25 ml injeksjonsvæske, oppløsning (50 Speywood-enheter) fordelt på 5 injeksjonssteder, 0,05 ml injeksjonsvæske, oppløsning (10 Speywood-enheter) administrert intramuskulært på hvert av de 5 injeksjonsstedene: 2 injeksjoner i hver *corrugator*-muskel og én i *procerus*-muskelen, nær nasofrontalvinkelen. De anatomiske strukturene kan lettere identifiseres dersom observasjon og palpasjon gjøres ved maksimal rynking i pannen. Før injeksjon plasseres tommelen eller pekefinger fast under orbitalranden for å unngå ekstravasering nedenfor orbitalranden. Kanylen skal peke oppover og medalt under injeksjonen. For å redusere risikoen for ptose skal injeksjoner nær *levator palpebrae superioris*-muskelen unngås, særlig hos pasienter med større depressormuskler ved øyenbrynene (*depressor supercilii*). Injeksjoner i *corrugator*-muskelen skal settes i den sentrale delen av muskelen, minst 1 cm over orbitalranden.

Generell informasjon

I tilfelle mislykket behandling eller redusert effekt ved gjentatte injeksjoner skal alternative behandlingsmetoder benyttes. I tilfelle mislykket behandling etter første behandlingsomgang kan følgende fremgangsmåter vurderes:

- Analyse av årsakene til den mislykkede behandlingen, f.eks. unøyaktig injeksjon i muskel, feil injeksjonsteknikk og dannelse av toksinnøytraliserende antistoffer,
- Ny evaluering av hvorvidt behandlingen med botulinumtoksin A er relevant.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Ved infeksjon på det foreslåtte injeksjonsstedet.

Ved myasthenia gravis, Eaton Lambert syndrom eller amyotrofisk lateral sklerose.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det skal utvises forsiktighet for å sikre at Alluzience ikke injiseres i en blodåre.

Injeksjon med Alluzience er ikke anbefalt hos pasienter med dyfagi og aspirasjon i anamnesen.

Det har i svært sjeldne tilfeller blitt rapportert om bivirkninger med botulinumtoksin som sannsynligvis er relatert til spredning av toksinet til steder langt fra administrasjonsstedet. Svelge- og pustevansker er alvorlig og kan resultere i dødsfall.

Svært sjeldne tilfeller av dødsfall, iblant i sammenheng med dysfagi, pneumopati (inkludert, men ikke begrenset til dyspné, respirasjonssvikt, respirasjonsstans) og/eller hos pasienter med signifikant asteni har blitt rapportert etter behandling med botulinumtoksin A eller B.

Pasienter skal rådes til å søke medisinsk hjelp umiddelbart dersom det oppstår vanskeligheter med å svelge, snakke eller puste.

Alluzience skal brukes med forsiktighet hos pasienter med risiko for eller kliniske tegn på markert defekt nevromuskulær transmisjon. Slike pasienter kan ha en økt sensitivitet overfor virkestoffer som botulinumtoksin, noe som kan resultere i en uttalt muskelsvakhet etter behandling.

Det er viktig å studere pasientens ansiktsanatomi før administrering av Alluzience. Ansiktsasymmetri, ptose, økt dermatochalaze, arr eller enhver forandring i denne anatomien som skyldes tidligere kirurgiske inngrep må tas i betraktning.

Det har blitt rapportert om tørre øyne ved bruk av Alluzience i periokulære områder (se pkt. 4.8). Denne bivirkningen er det viktig å ta hensyn til ettersom tørre øyne kan predisponere for kornealidelser. Bruk av beskyttende øyedråper, øyesalve, lukking av øyet ved bruk av lapp eller andre tiltak kan være nødvendig for å forhindre kornealidelser.

Den anbefalte dosen og administreringshyppigheten av Alluzience skal ikke overskrides.

Pasienter som er behandlet med anbefalt dose kan oppleve uttalt muskelsvakhet.

Det bør utvises forsiktighet når Alluzience blir brukt ved betennelse på de foreslåtte injeksjonsstedene eller når den aktuelle muskelen viser uttalt svakhet eller atrofi. Tilfeller av muskelatrofi har blitt rapportert etter bruk av botulinumtoksin (se pkt. 4.8).

Som for alle intramuskulære injeksjoner er ikke behandling med Alluzience anbefalt hos pasienter som har en forlenget blødningstid.

Hvert hetteglass med Alluzience skal brukes for én enkelt pasientbehandling i én behandlingsomgang.

Rester av ubrukt legemiddel skal destrueres som beskrevet i pkt. 6.6. Det skal tas særlige forholdsregler for inaktivering og destruksjon av gjenværende ubrukt oppløsning (se pkt. 6.6).

Dannelse av antistoffer

Injeksjoner som administreres ved kortere intervaller eller høyere doser kan øke risikoen for dannelse av nøytraliserende antistoffer mot botulinumtoksin. Klinisk kan dannelsen av nøytraliserende antistoffer redusere effekten av videre behandling.

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet journalføres.

Alluzience inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per hetteglass, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig behandling med Alluzience og aminoglykosider eller andre legemidler som påvirker nevro-muskulær transmisjon (f.eks. curare-lignende legemidler) skal kun brukes med forsiktighet siden effekten av botulinumtoksin kan potenseres.

Ingen interaksjonsstudier er utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er kun begrensede data på bruk av botulinumtoksin type A hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Alluzience under graviditet.

Amming

Det er ukjent om Alluzience blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Alluzience bør ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Det forelegger ingen kliniske data som undersøker effekten av Alluzience på fertilitet. Det er ingen bevis fra dyrestudier på at Alluzience direkte påvirker fertiliteten (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Alluzience har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er en potensiell risiko for lokal muskelsvakhet eller synsforstyrrelser forbundet med bruken av dette legemidlet, noe som kan midlertidig nedsette evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Majoriteten av bivirkningene rapportert i studier med Alluzience var av mild til moderat alvorlighetsgrad og reversible. De mest hyppige rapporterte bivirkningene var hodepine og reaksjoner på injeksjonsstedet. Forekomsten av bivirkninger hadde tendens til å avta ved gjentatte behandlinger.

Det har i svært sjeldne tilfeller blitt rapportert om bivirkninger med botulinumtoksin som er relatert til spredning av toksinet til steder langt fra administrasjonsstedet (alvorlig muskelsvakhet, dysfagi, aspirasjonspneumoni med fatale utfall i noen tilfeller) (se pkt. 4.4).

Bivirkningene er vist fra pivotale placebokontrollerte kliniske studier med Alluzience og også fra pivotale placebokontrollerte kliniske studier med pulverformuleringen av samme virkestoff, og er organisert i henhold til MedDRA organklassesystem (SOC) for hver foretrukne term (tabell 1).

Bivirkningstabell

Frekvensen av bivirkningene er klassifisert som følger:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Bivirkninger sett i kliniske studier

Nevrologiske sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Hodepine <u>Vanlige</u> Facialisparese* <u>Mindre vanlige</u> Svimmelhet*
Øyesykdommer	<u>Vanlige</u> Øyelokkptose, øyelokkødem, øyenbrynsptose, tørre øyne, økt lakrimasjon, astenopi*, muskelrykninger (rykninger i musklene rundt øyet)* <u>Mindre vanlige</u> Muskelrykninger i øyelokk, synssvekkelse*, tåkesyn*, diplopi* <u>Sjeldne</u> Øyebevegelsesforstyrrelse*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<u>Svært vanlige</u> Reaksjoner på injeksjonsstedet (periorbitalt hematoma, hematoma, blåmerke, smerte, parestesi erytem, hevelse, kløe, ødem*, utslett*, irritasjon*, ubehag*, stikkende følelse*), asteni*, fatigue*, influensalignende sykdom*
Forstyrrelser i immunsystemet	<u>Mindre vanlige</u> Overfølsomhet (øyeallergi, overfølsomhet, utslett)
Hud- og underhudssykdommer	<u>Mindre vanlige</u> Utslett*, kløe* <u>Sjeldne</u> Urticaria*

* ytterligere bivirkninger kun sett i kliniske studier med pulverformuleringen av samme virkestoff

Erfering etter markedsføring

<u>Organklassesystem</u>	<u>Bivirkning</u>	<u>Frekvens</u>
Nevrologiske sykdommer	Hypoestesi	Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelatrfi	Ikke kjent

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

For store doser av botulinumtoksin kan forventes å forårsake nevromuskulær svakhet med forskjellige symptomer. Ventilasjonsstøtte kan være nødvendig når for store doser forårsaker lammelse av åndedrettsmuskulene. Ved tilfeller av overdose skal pasienten overvåkes medisinsk for symptomer på uttalt muskelsvakhet eller -lammelse. Symptomatisk behandling kan være nødvendig.

Symptomer på overdose er ikke nødvendigvis til stede umiddelbart etter injeksjon.

Innleggelse på sykehus skal vurderes hos pasienter med symptomer på forgiftning med botulinumtoksin (f.eks. en kombinasjon av muskelsvakhet, ptose, diplopi, svelge- og taleforstyrrelser eller parese i åndedrettsmuskulene).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre perifert virkende muskelrelakserende midler, ATC-kode: M03AX01

Virkningsmekanisme

Den viktigste farmakodynamiske effekten av botulinumtoksin type A er kjemisk denervering av den behandlede muskelen. Dette resulterer i en målbar nedsettelse av det sammensatte aksjonspotensialet i muskelen, noe som medfører en lokal reduksjon i muskelaktiviteten.

Botulinumtoksin type A er et muskelrelaksantium som midlertidig svekker muskelaktiviteten. Etter injeksjon virker botulinumtoksin type A ved å blokkere transporten av nevrotransmitteren acetylkolin over den nevromuskulære synapsen som er lokalisert mellom nerveenden og muskelfiberen. Virkningen av botulinumtoksin involverer fire hovedprosesser, der alle må virke for at effekt skal oppnås. Virkningen resulterer i at kontraksjon i mål musklene hemmes. Effekten vedvarer inntil synapsen er restituert og muskelaktiviteten gjenopprettes.

Klinisk effekt og sikkerhet

Et samlet antall på 372 pasienter med moderate til alvorlige glabellaliner ble behandlet i 2 pivotale studier, 250 fikk den anbefalte dosen på 50 Speywood-enheter og 122 fikk placebo.

Majoriteten av pasientene rapporterte subjektivt om effekt innen 2-3 dager, inkludert 23 % av pasientene innen 1 dag.

Etter utprøvers vurdering var andelen respondere statistisk signifikant høyere for pasienter behandlet med Alluzience 1 måned etter injeksjon sammenlignet med placebo (primært endepunkt), noe som var tilsvarende for alle andre tidspunkt fra 8 dager opptil 6 måneder (tabell 2).

Tabell 2: Utpørers fortløpende vurdering ved maksimal rynking – Responsrate (%) ved ulike tidspunkt

Undersøkelse etter injeksjon	Alluzience (N = 250)	Placebo (N = 122)
8 dager	80,0 %	2,5 %
1 måned	87,6 %	2,5 %
2 måneder	76,8 %	1,7 %
3 måneder	57,6 %	1,7 %
4 måneder	36,3 %	1,8 %
5 måneder	17,5 %	0,9 %
6 måneder	10,0 %	0,9 %

Merknad: En responder er definert som en som har alvorlighetsgrad moderat eller alvorlig ved baseline og en alvorlighetsgrad ingen eller mild ved et gitt undersøkelsestidspunkt.

Responsrate, primært effektendepunkt ved dag 29, var statistisk signifikant forskjellig fra placebo ($p < 0,0001$).

Responsrater ved andre tidspunkt var nominelt forskjellige fra placebo (p -verdier varierer fra $\leq 0,0001$ til $0,0008$).

Ifølge pasientenes egenvurdering var andelen respondere høyere for pasientene som ble behandlet med Alluzience sammenlignet med placebo ved alle tidspunkt fra 8 dager opptil 6 måneder (tabell 3).

Tabell 3: Pasientenes egenvurdering – Responsrate (%) ved ulike tidspunkt

Besøk etter injeksjon	Alluzience (N = 250)	Placebo (N = 122)
8 dager	66,0 %	4,9 %
1 måned	76,8 %	5,7 %
2 måneder	72,4 %	2,5 %
3 måneder	48,8 %	3,4 %
4 måneder	32,7 %	4,3 %
5 måneder	23,1 %	4,3 %
6 måneder	15,1 %	2,6 %

Merknad: En responder er definert som en som har alvorlighetsgrad moderat eller alvorlig ved baseline og en alvorlighetsgrad ingen eller mild ved et gitt undersøkelsestidspunkt.

Responsrater var nominelt forskjellige fra placebo med $p \leq 0,0001$ ved alle tidspunkt.

Pasienters tilfredshetsnivå 1 måned etter injeksjon viste at 85,2 % av pasientene som fikk Alluzience var enten fornøyd eller svært fornøyd sammenlignet med 9 % for pasienter som fikk placebo.

Utseendemessig og psykologisk forbedring ble sett ved bruk av Face-Q-skalaen. For vurdering av utseende ble «facial appearance overall»-skalaen brukt (den inkluderer målinger for ansiktsbalanse, utseende ved dagens slutt, friskhetsfølelse i ansiktet, utseende ved hvile, utseende når de våkner og utseende i sterkt lys) og for vurdering av psykisk forbedring ble psykisk velvære -skalaen brukt (den inkluderer forsøkspersonenes karakter for om de føler seg bra nok, selvaksept, om de er komfortable med seg selv, om de føler seg bra, om de liker seg selv, følelse av glede, om de føler seg attraktive og har selvtilitt) en måned etter injeksjon. Pasienter behandlet med Alluzience viste forbedring i skår for hver av disse skalaene sammenlignet med pasienter som ble behandlet med placebo (nominell $p < 0,0001$).

Totalt 595 pasienter fikk opptil 5 behandlingssykluser med Alluzience i en 12 måneders åpen langtids fase III-studie. Effekten ble opprettholdt over den 12 måneders perioden etter utprøvers vurdering, pasientenes vurdering, pasientenes tilfredshet og FACE-Q-spørreskjema.

Andelen respondenter som ble vurdert ved maksimal rynking etter utprøverens vurdering 1 måned etter injeksjon ble opprettholdt ved gjentatte injeksjonssykluser (mellom 82,2 % og 87,8 %). De korresponderende andelen 3 måneder etter injeksjon var på mellom 45,3 % og 56,8 % på tvers av de 5 behandlingssyklusene.

Pasientene (totalt 595) som fikk Alluzience over en 12 måneders periode, ble testet for antistoffproduksjon. Ingen av pasientene testet positivt for toksinnøytraliserende antistoffer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Alluzience forventes ikke å være til stede i perifert blod i målbare nivåer etter intramuskulær injeksjon av anbefalt dose. Farmakokinetiske studier er derfor ikke utført.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I reproduksjonsstudier hos rotter og kaniner ble det observert alvorlig maternal toksisitet med implantasjonstap ved høye doser. Ved doser tilsvarende 60 til 100 ganger den anbefalte dosen hos mennesker (50 Speywood-enheter) hos henholdsvis kaniner og rotter ble det ikke observert embryoføtal toksisitet. Ingen teratogene effekter ble observert i disse dyreartene. Hos rotter var fertiliteten hos hann- og hunnrotter nedsatt på grunn av redusert parring som sekundæreffekt av muskel-lammelse ved høye doser.

I kroniske toksisitetsstudier utført på rotter var det ingen indikasjoner på systemisk toksisitet ved doser tilsvarende 75 ganger den anbefalte dosen hos mennesker (50 Speywood-enheter) likt fordelt mellom høyre og venstre gluteusmuskler.

Studier av akutt toksisitet, kronisk toksisitet og lokal toleranse på injeksjonsstedet viste ingen uvanlige uønskede lokale eller systemiske effekter ved klinisk relevante dosenivåer.

Evaluering av miljørisiko (environmental risk assessment, ERA)

Det er lite trolig at Alluzience vil representere noen risiko for miljøet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

L-histidin
Sukrose
Natriumklorid
Polysorbat 80
Saltsyre for pH-justering
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

12 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Det er anbefalt at hetteglasset får nå romtemperatur etter uttak fra kjøleskapet.

Alluzience kan oppbevares ved høyst 25 °C over én enkelt periode på 12 timer dersom legemidlet er uåpnet og beskyttet mot lys. Alluzience skal kastes hvis ikke brukt innen 12 timer etter uttak fra kjøleskapet.

Legemidlet skal brukes umiddelbart etter åpning av hetteglasset.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass

Hetteglass (type 1-glass) med propp (butylgummi) og aluminiumsforsegling med flip-off-kork i polypropylen.

Innholdet i pakningen

Hvert hetteglass inneholder 125 Speywood-enheter med *Clostridium botulinum*-toksin type A haemagglutinin-kompleks i 0,625 ml oppløsning.

Klar, fargeløs oppløsning.

Pakningsstørrelser:

Pakningen inneholder 1 eller 2 hetteglass med Alluzience 200 Speywood-enheter/ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Flerpakninger som inneholder 12 (6 pakninger à 2) hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Umiddelbart etter behandling av pasienten skal alle rester av Alluzience som kan være igjen i hetteglasset eller i sprøyten inaktiveres med fortynnet oppløsning med hypokloritt (1 % klor).

Søl fra Alluzience skal tørkes opp med absorberende materiale fuktet i en fortynnet oppløsning med hypokloritt.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

ANBEFALINGER DERSOM ET UHELL SKULLE SKJE VED HÅNDTERING AV BOTULINUMTOKSIN

- Alt søl fra legemidlet må tørkes opp med tørt, absorberende materiale.
- De forurensede overflatene skal rengjøres med absorberende materiale impregnert med en oppløsning av natriumhypokloritt (klor) og deretter tørkes.
- Dersom et hetteglass er knust, gå frem som beskrevet ovenfor ved å forsiktig samle opp alle knuste glassbiter og tørk opp legemidlet. Unngå kuttskader i huden.
- Dersom legemidlet kommer i kontakt med huden, vask det forurensede hudområdet med en oppløsning av natriumhypokloritt (klor). Deretter skylld godt med rikelig mengde vann.
- Dersom legemidlet kommer i kontakt med øynene, skylld godt med rikelig mengde vann eller med en oftalmisk øyespylevæske.
- Dersom legemidlet kommer i kontakt med sår, kutt eller sprukken hud, skylld med rikelig mengde vann og treff nødvendige medisinske tiltak avhengig av injisert dose.

Disse instruksjonene for bruk, håndtering og destruksjon skal følges nøye.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

19-13194

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 31.08.2021

10. OPPDATERINGSDATO

01.04.2025