

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bicaluplex 150 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Každá tableta obsahuje 150 mg bicalutamidum.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 99,75 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílé až téměř bílé bikonvexní potahované tablety, s vyraženým „BCL“ na jedné straně, druhá strana je hladká.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Bicaluplex 150 mg je indikován buď jako samostatná léčba nebo jako adjuvantní léčba k radikální prostatektomii či radioterapii u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty a vysokým rizikem progresu (viz bod 5.1).

Přípravek Bicaluplex 150 mg je jako monoterapie rovněž indikován u pacientů s lokálně pokročilým nemetastatickým karcinomem prostaty, u kterých není chirurgická kastrace nebo jiný chirurgický zásah vhodný či přijatelný.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí muži včetně starších pacientů: Dávkování je jedna tableta (150 mg) užitá perorálně jednou denně.

Přípravek Bicaluplex 150 mg má být užíván minimálně 2 roky nebo do progresu onemocnění.

Zvláštní skupiny pacientů:

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování.

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater může docházet ke zvýšené akumulaci bikalutamidu (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Použití bikalutamidu je kontraindikováno u dětí (viz bod 4.3).

4.3 Kontraindikace

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

Bikalutamid je kontraindikován u žen a dětí (viz bod 4.6).

Současné podávání terfenadinu, astemizolu nebo cisapridu s bikalutamidem je kontraindikováno (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zahájení léčby má být pod přímým dohledem odborníka.

Bikalutamid je rozsáhle metabolizován v játrech. Údaje ukazují, že jeho eliminace může být pomalejší u osob s těžkou poruchou funkce jater a to může vést ke zvýšené akumulaci bikalutamidu. Proto je při podávání bikalutamidu pacientům se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater nutná opatrnost.

Vzhledem k možnosti jaterních změn je třeba zvážit pravidelné testování funkce jater. Většina změn je očekávaná během prvních 6 měsíců léčby bikalutamidem.

Těžké změny na játrech nebo selhání jater bylo pozorováno u bikalutamidu zřídka a fatální výsledky byly hlášeny (viz bod 4.8). Léčba bikalutamidem má být ukončena, pokud jsou změny závažné.

U pacientů s prokazatelnou progresí onemocnění spolu se zvýšením hodnot PSA má být zváženo ukončení podávání bikalutamidu.

Bylo prokázáno, že bikalutamid inhibuje cytochrom P450 (CYP3A4), a proto je třeba dbát opatrnosti při současném podávání s léky, které jsou metabolizovány převážně pomocí CYP3A4 (viz body 4.3 a 4.5).

U pacientů užívajících 150 mg bikalutamidu byly vzácně hlášeny případy fotosenzitivních reakcí. Pacientům je třeba doporučit, aby se během užívání bikalutamidu v dávce 150 mg vyvarovali přímé expozici nadměrnému slunečnímu a UV záření, přičemž lze zvážit použití opalovacích krémů. V případě přetrvávající a/nebo závažné fotosenzitivní reakce má být zahájena příslušná symptomatická léčba.

Androgen-deprivační léčba může prodlužovat QT interval.

Před zahájením léčby přípravkem Bicaluplex by měl lékař zvážit poměr přínosů a rizik, včetně rizika Torsade de pointes, u pacientů s rizikovými faktory pro

prodloužení QT intervalu v anamnéze a u pacientů souběžně užívajících léčivé přípravky, které mohou prodlužovat QT interval (viz bod 4.5).

Antiandrogenní léčba může zapříčinit morfologické změny spermií. Ačkoliv účinek bikalutamidu na morfologii spermií nebyl hodnocen a žádné takové změny nebyly u pacientů, kteří dostávali bikalutamid, hlášeny, pacienti a/nebo jejich partnerky mají používat vhodnou antikoncepci během léčby bikalutamidem a po dobu 130 dní po jejím skončení.

Potenciace účinků kumarinových antikoagulancií byla hlášena u pacientů léčených současně bikalutamidem. To může vést ke zvýšení protrombinového času (PT) a mezinárodního normalizovaného poměru (INR). Některé případy byly spojeny s rizikem krvácení. Je doporučeno pečlivé sledování PT/INR a zvážení úpravy dávky antikoagulancií (viz body 4.5 a 4.8).

Pomocné látky

Laktosa

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktasy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Podle studií *in vitro* R-bikalutamid je inhibitor CYP 3A4 a má menší inhibiční účinek na CYP 2C9, 2C19 a 2D6.

I když klinické studie, které využívají antipyrin jako marker aktivity cytochromu P450 (CYP), neprokázaly potenciál pro lékové interakce mezi midazolamem a bikalutamidem, byla po souběžném podávání bikalutamidu po dobu 28 dnů zvýšena střední hodnota expozice midazolamu (AUC) až o 80 %. Pro léky s úzkým terapeutickým indexem může být takový nárůst významný.

Proto je souběžné používání terfenadinu, astemizolu a cisapridu kontraindikováno (viz bod 4.3) a při souběžném podávání bikalutamidu s léky jako jsou cyklosporin a blokátory kalciového kanálu je nutná opatrnost. U těchto léků může být potřebné snížení dávek, zejména v případě průkazu zesílení účinku nebo nežádoucích účinků. U cyklosporinu je doporučeno, aby byly plazmatické koncentrace a klinický stav po zahájení nebo ukončení terapie bikalutamidem důkladně monitorovány.

Při souběžném předepisování bikalutamidu s dalšími léky, které mohou inhibovat jeho oxidaci, například s cimetidinem a ketokonazolem, je nutná opatrnost. To by mohlo vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím bikalutamidu, které by mohly teoreticky vést ke zvýraznění výskytu nežádoucích účinků.

In vitro studie ukázaly, že bikalutamid může vytěšňovat kumarinové antikoagulans warfarin z jeho vazebných míst na proteinech. Byl hlášen zvýšený účinek warfarinu a dalších kumarinových antikoagulancií podávaných souběžně s bikalutamidem. Proto se u pacientů, kterým je podáván bikalutamid souběžně s kumarinovými antikoagulancií, doporučuje pečlivé sledování PT/INR a zvážení úpravy dávky antikoagulancií (viz body 4.5 a 4.8).

Kvůli souvislosti androgen-deprivační léčby a prodloužení QT intervalu by měla být pečlivě zvážena souběžná léčba přípravkem Bicaluplex s léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, a léčba přípravky, které mohou vyvolat Torsade de pointes, jako antiarytmika třídy I A (např. chinidin, disopyramid), třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, antipsychotika a další (viz bod 4.4.).

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bikalutamid je kontraindikován u žen a nesmí být podáván těhotným ženám.

Kojení

Podávání bikalutamidu je během kojení kontraindikováno.

Fertilita

Vratná porucha samčí fertility byla pozorována ve studiích na zvířatech (viz bod 5.3). U mužů je třeba počítat s obdobím subfertility nebo infertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není pravděpodobné, že by bikalutamid narušoval schopnost pacientů řídit nebo obsluhovat stroje. Přípravek však občas může způsobovat ospalost. Pacienti, u kterých se vyskytnou nežádoucí účinky ovlivňující schopnost řídit a obsluhovat stroje, musí být opatrní.

4.8 Nežádoucí účinky

V tomto bodě jsou nežádoucí účinky definovány následujícím způsobem: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $\leq 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $\leq 1/1\,000$); velmi vzácné ($\leq 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1

Frekvence výskytu nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Anémie
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersensitivita, angioedém a kopřivka
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Snížená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	Časté	Snížené libido

		Deprese
Poruchy nervového systému	Časté	Závratě Somnolence
Srdeční poruchy	Není známo	Prodloužení QT intervalu (viz bod 4.4 and 4.5)
Cévní poruchy	Časté	Návaly horka
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	Intersticiální plicní onemocnění ^c (byly hlášeny fatální případy)
Gastrointestinální poruchy	Časté	Bolest břicha Zácpa Dyspepsie Flatulence Nauzea
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Hepatotoxicita, žloutenka, hypertransaminasemie ^a
	Vzácné	Jaterní selhání ^d (byly hlášeny fatální případy)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Vyrážka
	Časté	Alopecie Hirsutismus/opětovný růst vlasů Suchá kůže ^c Svědění
	Vzácné	Fotosensitivní reakce
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Hematurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Velmi časté	Gynekomastie a citlivost prsů ^b
	Časté	Erektální dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Astenie
	Časté	Bolest na hrudi Edém
Vyšetření	Časté	Zvýšení tělesné hmotnosti

^a Jaterní změny jsou vzácně závažné, často byly přechodné a vymizely či se zlepšily s pokračující léčbou nebo po ukončení léčby

^b U většiny pacientů, kteří dostávají bicalutamid v dávce 150 mg jako monoterapii, se objevuje gynekomastie a/nebo bolest prsů.

Ve studiích byly tyto příznaky považovány za závažné až u 5 % pacientů. Gynekomastie nemusí po ukončení léčby spontánně ustoupit, zejména po dlouhodobé léčbě.

^c Vzhledem ke kódovacím konvencím použitým ve studiích EPC byly nežádoucí účinky „suchá kůže“ kódovány pod COSTART termínem „vyrážka“. Nemůže být proto stanoven žádný zvláštní popis frekvence pro bicalutamid v dávce 150 mg, avšak předpokládá se stejná frekvence jako pro dávku 50 mg.

^d Zaznamenáno jako nežádoucí účinek přípravku po vyhodnocení postmarketingových údajů. Frekvence byla stanovena z výskytu hlášení nežádoucího účinku jaterního selhání u pacientů léčených 150 mg bicalutamidu v otevřeném ramenu studií EPC.

^e Zaznamenáno jako nežádoucí účinek přípravku po vyhodnocení postmarketingových údajů. Frekvence byla stanovena z výskytu hlášení nežádoucího účinku intersticiální pneumonie v randomizované léčebné periodě studií EPC s dávkou 150 mg.

Zvýšení PT/INR: po uvedení přípravku na trh byl hlášen výskyt interakcí kumarinových antikoagulancií s bikalutamidem (viz body 4.4 a 4.5).

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

4.9 Předávkování

S předávkováním u člověka neexistují žádné zkušenosti. Neexistuje specifické antidotum; léčba má být symptomatická. Dialýza nemusí pomoci, protože bikalutamid je výrazně vázán na proteiny a není vylučován nezměněný v moči. Indikována je obecná podpůrná léčba, včetně častého sledování vitálních funkcí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: anti-androgeny

ATC kód: L02BB03

Mechanismus účinku

Bikalutamid je nesteroidní antiandrogen bez jiné endokrinní aktivity. Váže se na androgenní receptory normální, nebo divokého typu, aniž by aktivoval expresi genů, a tak inhibuje androgenní stimulaci. Důsledkem inhibice je regrese tumoru prostaty. Prerušení léčby může mít klinicky u podskupiny pacientů za následek syndrom z vysazení antiandrogenu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bylo studováno podávání bikalutamidu v dávce 150 mg při léčbě lokalizovaného (T1-T2, N0 nebo NX, M0) nebo lokálně pokročilého (T3-T4, jakékoli N, M0; T1-T2, N+, M0) karcinomu prostaty bez metastáz metodou kombinované analýzy, zahrnující tři placebem kontrolované dvojité zaslepené studie, jichž se zúčastnilo 8113 pacientů. V těchto studiích byl bikalutamid podáván jako bezprostředně nasazená hormonální léčba nebo jako adjuvantní léčba k radikální prostatektomii nebo radioterapii (zejména ozařování externím svazkem). Při sledování s mediánem 9,7 roku byla u 36,6 % pacientů léčených bikalutamidem a u 38,17 % pacientů, jimž bylo podáváno placebo, zjištěna objektivní progrese onemocnění.

Snížení rizika objektivní progrese onemocnění bylo pozorováno ve většině skupin pacientů, nejzřetelnější však bylo u skupin s nejvyšším rizikem progrese. Proto se

ošetřující lékař může rozhodnout, že optimální strategií pro pacienta s nízkým rizikem progresse onemocnění, zejména při možnosti adjuvantního podávání po radikální prostatektomii, může být odložení hormonální terapie až do objevení známek, že onemocnění progreduje.

Při sledování s mediánem doby 9,7 roku a mortalitou 31,4 % (HR = 1,01; 95% CI 0,94 až 1,09) nebyl zjištěn žádný rozdíl v celkovém přežití. Při analýze podskupin však byly pozorovatelné určité trendy.

Údaje o přežití bez progresse onemocnění a celkové doby přežití na základě Kaplan-Meierových odhadů pro pacienty s lokálně pokročilým onemocněním jsou shrnuty v následujících tabulkách:

Tabulka 2

Poměr pacientů s progresí lokálně pokročilého onemocnění v průběhu času podle terapeutických podskupin

Analyzovaná populace	Léčebná skupina	Příhody (%) po 3 letech	Příhody (%) po 5 letech	Příhody (%) po 7 letech	Příhody (%) po 10 letech
Pečlivé sledování (n=657)	bikalutamid 150 mg	19,7 %	36,3 %	52,1 %	73,2 %
	placebo	39,8 %	59,7 %	70,7 %	79,1 %
Radioterapie (n=305)	bikalutamid 150 mg	13,9 %	33,0 %	42,1 %	62,7 %
	placebo	30,7 %	49,4 %	58,6 %	72,2 %
Radikální prostatektomie (n=1719)	bikalutamid 150 mg	7,5 %	14,4 %	19,8 %	29,9 %
	placebo	11,7 %	19,4 %	23,2 %	30,9 %

Tabulka 3

Celková míra přežití u lokálně pokročilého onemocnění podle terapeutických podskupin

Analyzovaná populace	Léčebná skupina	Příhody (%) po 3 letech	Příhody (%) po 5 letech	Příhody (%) po 7 letech	Příhody (%) po 10 letech
Pečlivé sledování (n=657)	bikalutamid 150 mg	14,2 %	29,4 %	42,2 %	65,0 %
	placebo	17,0 %	36,4 %	53,7 %	67,5 %
Radioterapie (n=305)	bikalutamid 150 mg	8,2 %	20,9 %	30,0 %	48,5 %
	placebo	12,6 %	23,1 %	38,1 %	53,3 %
Radikální prostatektomie (n=1719)	bikalutamid 150 mg	4,6 %	10,0 %	14,6 %	22,4 %
	placebo	4,2 %	8,7 %	12,6 %	20,2 %

U pacientů s lokalizovaným onemocněním při podávání bikalutamidu v monoterapii nebyly pozorovány žádné významné rozdíly v přežití bez progresse. Nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl v celkovém přežití u pacientů s lokalizovaným onemocněním, kteří užívali bikalutamid jako adjuvantní terapii po radioterapii (HR=0,98; 95% CI 0,80 až 1,20) či radikální prostatektomii (HR=1,03; 95% CI 0,85 až 1,25). U pacientů s lokalizovaným onemocněním, kteří by jinak byli léčeni pečlivým sledováním, byl rovněž pozorován trend k nižšímu přežití oproti pacientům užívajícím placebo (HR = 1,15, 95% CI 1,00 až 1,32). Vzhledem k těmto

skutečností není poměr rizik a léčebného prospěchu při užívání bikalutamidu u pacientů s lokalizovaným onemocněním považován za příznivý.

V samostatném programu byla prokázána účinnost bikalutamidu v dávce 150 mg v léčbě pacientů s lokálně pokročilým nemetastatickým karcinomem prostaty, u nichž byla indikována okamžitá kastrace, a to ve dvou studiích u 480 dříve neléčených pacientů s nemetastatickým (M0) karcinomem prostaty. Při 56% mortalitě a mediánu sledování 6,3 roku nebyl zjištěn signifikantní rozdíl mezi bikalutamidem a kastrací z hlediska přežití (poměr rizika = 1,05 [CI 0,81 až 1,36]); ekvivalenci obou druhů léčby však nebylo možno potvrdit statisticky.

V kombinované analýze 2 studií u 805 dříve neléčených pacientů s metastatickým (M1) onemocněním při 43% mortalitě bylo prokázáno, že bikalutamid v dávce 150 mg je méně účinný než kastrace z hlediska doby přežití (poměr rizik = 1,30 [CI 1,04 až 1,65]), s numerickým rozdílem v odhadovaném času do úmrtí 42 dnů (6 týdnů) při střední době přežití 2 roky.

Bikalutamid je racemát, jehož antiandrogenní účinek je téměř výlučně spojen s jeho (R)-enantiomerem.

Pediatrická populace

U pediatrických pacientů nebyly provedeny žádné studie (viz body 4.3 a 4.6).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Bikalutamid se po perorálním podání dobře vstřebává. Nebyl prokázán žádný klinicky významný vliv potravy na biologickou dostupnost.

Distribuce

Bikalutamid se ve velké míře váže na proteiny (racemát z 96 %, (R)-enantiomer z více než 99 %) a je rozsáhle metabolizován (oxidací a glukuronidací). Metabolity jsou vylučovány přibližně stejným dílem ledvinami a žlučí.

Biotransformace

(S)-enantiomer se v porovnání s (R)-enantiomerem rychle vylučuje. Poločas plazmatické eliminace (R)-enantiomeru je přibližně jeden týden.

Po pravidelném denním podávání bikalutamidu v dávce 150 mg se (R)-enantiomer v plazmě přibližně 10násobně akumuluje vzhledem k jeho dlouhému poločasu eliminace.

Při pravidelném denním podávání 150 mg bikalutamidu je pozorována plazmatická koncentrace (R)-enantiomeru v rovnovážném stavu přibližně 22 µg/ml. Z celkového množství cirkulujících enantiomerů v rovnovážném stavu představuje 99 % převážně aktivní (R)-enantiomer.

Eliminace

V klinické studii byla v semeni mužů, kteří užívali bikalutamid 150 mg, nalezena průměrná koncentrace (R)-bikalutamidu 4,9 µg/ml. Množství bikalutamidu, které se může přenést pohlavním stykem na ženu, je malé a rovná se se přibližně 0,3 µg/kg.

Toto množství je nižší než dávka nutná pro navození změn u potomků laboratorních zvířat.

Zvláštní skupiny pacientů

Farmakokinetika (R)-enantiomeru není ovlivněna věkem, poruchou funkce ledvin ani mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater. Bylo prokázáno, že u pacientů s těžkou poruchou funkce jater je (R)-enantiomer eliminován z plazmy pomaleji.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Bikalutamid působí u zvířat jako účinný antiandrogen a induktor oxidázy se smíšenou funkcí. S těmito účinky jsou u zvířat spojeny změny cílových orgánů včetně indukce tumoru (Leydigových buněk, štítné žlázy, jater). Indukce enzymů nebyla u člověka pozorována. Atrofie semenotvorných kanálků patří k předpokládaným účinkům antiandrogenů a byla pozorována u všech zkoumaných živočišných druhů. K úplnému zotavení testikulární atrofie došlo 4 měsíce po ukončení podávání v 6měsíční studii u potkanů (při dávkách rovnajících se přibližně 0,6násobku terapeutické koncentrace pro člověka při doporučené dávce 150 mg). Žádné zotavení nebylo pozorováno po 24 týdnech po ukončení podávání ve 12měsíční studii u potkanů (při dávkách rovnajících se přibližně 0,9násobku terapeutické koncentrace pro člověka při doporučené dávce 150 mg). Po 12 měsících opakovaného podávání u psů (při dávkách rovnajících se přibližně 3násobku terapeutické koncentrace pro člověka při doporučené dávce 150 mg) byl po 6měsíční rekonvalescenci výskyt testikulární atrofie u psů s dávkou a u kontrolních psů stejný. Ve studii fertility (při dávkách rovnajících se přibližně 0,6násobku terapeutické koncentrace pro člověka při doporučené dávce 150 mg) měli samci prodloužený čas k úspěšnému páření bezprostředně po 11 týdnech dávkování; reverze byla pozorována po 7 týdnech bez dávky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokrystalická celulóza
Povidon 40
Sodná sůl kroskarmelosy
Natrium-lauryl-sulfát
Monohydrát laktosy
Bezvodý koloidní oxid křemičitý
Magnesium stearát

Potahová vrstva:

Hypromelosa
Polydextrosa
Oxid titaničitý
Makrogol 4000

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledný PVC/PVdC/Al blistr, papírová krabička.

Balení obsahují 20, 28, 30, 40, 56, 60, 84, 90 nebo 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

44/412/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30.11.2005

Datum posledního prodloužení registrace: 14.1.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 5. 2019