

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bimican 0,3 mg/ml oční kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje bimatoprostum 0,3 mg.
Jedna kapka roztoku obsahuje bimatoprostum 9 mikrogramů.

Pomocné látky se známým účinkem: benzalkonium-chlorid, fosfáty.
Jeden ml roztoku obsahuje benzalkonium-chlorid 0,05 mg.
Jeden ml roztoku obsahuje fosfáty 0,96 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok

Čirý, bezbarvý, sterilní roztok, prakticky bez částic,
pH 6,5 až 7,5, osmolalita 280 až 340 mosm/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Snížení zvýšeného nitroočního tlaku u chronického glaukomu s otevřeným úhlem a nitrooční hypertenze u dospělých (jako monoterapie nebo jako adjuvantní terapie k betablokátorům).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je jedna kapka do postiženého oka (očí) jedenkrát denně večer. Dávkování jedenkrát denně by nemělo být překročeno, protože častější podávání může vést ke snížení účinku na nitrooční tlak.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost bimatoprostu nebyla u dětí ve věku 0 až 18 let zatím stanovena.

Pacienti s poruchou funkce jater a ledvin

Přípravek Bimican nebyl hodnocen u pacientů s renální nebo středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater a má proto být u těchto pacientů používán s opatrností. U pacientů s anamnézou mírného jaterního onemocnění nebo s abnormálními výchozími hladinami alanin aminotransferázy (ALT), aspartát aminotransferázy (AST) a/nebo bilirubinu, nemá bimatoprost 0,3 mg/ml oční kapky, roztok nepříznivý účinek na funkci jater v průběhu 24 měsíců.

Způsob podání

Pro oční použití.

Pokud je používán více než jeden topický oční léčivý přípravek, musí se používat s minimálně

5 minutovým odstupem.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na účinnou látku nebo kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Bimatoprost je kontraindikován u pacientů, kteří měli podezření na předchozí nežádoucí reakci na benzalkonium-chlorid, která vedla k přerušení léčby.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Oční

Před zahájením léčby, má být pacient informován o možnosti vzniku periorbitopatie způsobené analogy prostaglandinu (PAP) a zvýšené pigmentaci duhovky, které byly pozorovány během léčby Bimicanem. Některé z těchto změn mohou být permanentní a mohou vést k defektu zorného pole a rozdílnému vzhledu očí, pokud bylo léčeno pouze jedno z nich (viz bod 4.8).

Během léčby očními kapkami obsahujícími bimatoprost 0,3 mg/ml byl méně často ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) zaznamenán cystoidní makulární edém. U pacientů se známými rizikovými faktory pro makulární edém (např. pacienti s afakií, pacienti s pseudoafakií s trhlinou zadního pouzdra čočky) má proto být přípravek Bimican používán s opatrností.

Existují vzácná spontánní hlášení o reaktivaci dřívějších rohovkových infiltrátů nebo očních infekcí následkem léčby očními kapkami roztoku bimatoprostu 0,3 mg/ml. Pacienti se závažnými virovými očními infekcemi v anamnéze (jako je herpes simplex) nebo uveitidou/iritidou mají přípravek Bimican používat opatrně.

Bimatoprost nebyl studován u pacientů s očními zánětlivými stavy, glaukomem s uzavřeným úhlem neovaskulární nebo zánětlivé etiologie, kongenitálním glaukomem a glaukomem s úzkým úhlem.

Kůže

V místech, kde roztok bimatoprostu přijde opakovaně do styku s povrchem pokožky, může docházet k růstu ochlupení. Proto je důležité přípravek Bimican podávat podle pokynů a zabránit tomu, aby stékal na tvář nebo jiné oblasti kůže.

Respirační

Bimican nebyl hodnocen u pacientů s poškozenými respiračními funkcemi. Ačkoli jsou k dispozici pouze omezené informace u pacientů s anamnézou astmatu nebo CHOPN, bylo hlášeno zhoršení astmatu, dušnosti a CHOPN, stejně jako zprávy o astmatu v postmarketingovém období. Frekvence výskytu těchto příznaků není známa. Pacienti s CHOPN, astmatem nebo snížením respiračních funkcí kvůli jiným onemocněním, mají být léčeni s opatrností.

Kardiovaskulární

Bimatoprost nebyl hodnocen u pacientů se srdečním blokem více než prvního stupně nebo nekontrolovaným městnavým srdečním selháním. Existuje omezený počet spontánních hlášení o výskytu bradykardie nebo hypotenze po užití očních kapek obsahujících roztok bimatoprostu v dávce 0,3 mg/ml. Pacienti s predispozicí k nízké srdeční frekvenci nebo nízkému krevnímu tlaku mají přípravek Bimican užívat opatrně.

Další informace

Ve studiích s bimatoprestem 0,3 mg/ml u pacientů s glaukomem nebo nitrooční hypertenzí bylo prokázáno, že častější expozice oka více než jedné dávce bimatoprostu denně může způsobit redukcii účinku přípravku na snižování nitroočního tlaku (viz bod 4.5). U pacientů používajících přípravek Bimican s dalšími analogy prostaglandinů musí být sledovány změny nitroočního tlaku.

Konzervační látky

Přípravek Bimican obsahuje benzalkonium-chlorid, který se běžně používá jako konzervační látka oftalmologických přípravků. Benzalkonium-chlorid může způsobit podráždění očí, příznaky suchého oka a může mít vliv na slzný film a povrch rohovky. Má být používán s opatrností u pacientů se syndromem suchého oka a u pacientů s možným poškozením rohovky. Pacienti mají být sledováni v případě dlouhodobé léčby.

Použití kontaktních čoček:

Benzalkonium-chlorid může být vstřebán měkkými očními čočkami a může měnit jejich barvu. Pacienti mají před podáním tohoto léčivého přípravku vyjmout kontaktní čočky a nasadit je zpět až po 15 minutách.

Byla hlášena bakteriální keratitida spojená s použitím balení topických očních produktů s více dávkami. Tato balení byla neúmyslně kontaminována pacienty, kteří ve většině případů trpěli souběžným očním onemocněním. Pacientům s narušeným povrchem očního epitelu hrozí vyšší riziko bakteriální keratitidy.

Pacienti mají být poučeni o tom, že špička lahvičky nesmí přijít do styku s okem, okolními strukturami, prsty ani jiným povrchem, aby nedošlo ke kontaminaci roztoku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Vzhledem k tomu, že systémová koncentrace bimatoprostu po očním podávání očních kapek obsahujících roztok bimatoprostu 0,3 mg/ml je extrémně nízká (méně než 0,2 ng/ml), nejsou interakce u lidí očekávány. Bimatoprost je biotransformován více enzymy a cestami a v předklinických studiích nebyl pozorován žádný účinek na jaterní enzymy, které metabolizují léky.

V klinických studiích byl bimatoprost používán souběžně s řadou různých očních betablokátorů bez známek interakcí.

Souběžné použití přípravku Bimican s jinými léky pro léčbu glaukomu než topickými betablokatory nebylo během adjuvantní léčby glaukomu hodnoceno.

Účinek na snižování nitroočního tlaku u analogů prostaglandinu (např. bimatoprostu) může být nižší u pacientů s glaukomem nebo oční hypertenzí, pokud zároveň používají další analoga prostaglandinu (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné adekvátní údaje o použití bimatoprostu u těhotných žen. Studie se zvířaty prokázaly reprodukční toxicitu při vysokých maternotoxických dávkách (viz bod 5.3).

Přípravek Bimican nesmí být v průběhu těhotenství užíván, pokud to není zcela nezbytné.

Kojení

Není známo, zda je bimatoprost vylučován do lidského mateřského mléka. Studie se zvířaty prokázaly vylučování bimatoprostu do mléka. Je zapotřebí rozhodnout o ukončení kojení nebo ukončení léčby přípravkem Bimican s ohledem na přínosy kojení pro dítě a přínosy léčby pro danou ženu.

Fertilita

Údaje o vlivu bimatoprostu na lidskou fertilitu nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Bimican nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Jestliže, stejně jako po jiné oční léčbě, nastane po podání přechodné rozmazané vidění, měl by pacient před řízením nebo obsluhou strojů počkat, dokud není vidění ostré.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích bylo více než 1800 pacientů léčeno bimatoprostem 0,3 mg/ml ve formě oční kapky, roztok. Po sloučení údajů z monoterapie fáze III a adjuvantního použití očních kapek roztoku bimatoprostu 0,3 mg/ml byly nejčastěji hlášené nežádoucí účinky související s léčbou následující: růst řas až u 45 % pacientů v prvním roce s poklesem výskytu případů po 2 letech na 7 % a po 3 letech na 2 %, hyperémie spojivek (většinou v náznacích nebo mírná a považována za nezávažnou) až u 44 % pacientů v prvním roce s poklesem výskytu případů po 2 letech na 13 % a po 3 letech na 12 % a svědění očí až u 14 % pacientů v prvním roce s poklesem výskytu případů po 2 letech na 3 % a po 3 letech na 0 %. V prvním roce přerušilo léčbu kvůli jakémukoliv nežádoucímu účinku méně než 9 % pacientů, ve druhém a třetím roce poklesl počet případů přerušování léčby shodně na 3 %.

Během klinických studií s přípravkem Bimican 0,3 mg/ml oční kapky, roztok nebo po uvedení přípravku na trh byly zaznamenány následující nežádoucí účinky. Většina z nich byly oční, mírné nebo středně závažné, žádný z nich nebyl závažný:

Tabulka 1 ukazuje nežádoucí účinky rozdělené podle frekvence výskytu a seřazené podle tříd orgánových systémů na velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Není známo	Hypersenzitivní reakce včetně známek a příznaků oční alergie a alergické dermatitidy
<i>Poruchy nervového systému</i>	Časté	Bolesti hlavy
	Méně časté	Závratě
<i>Poruchy oka</i>	Velmi časté	Hyperémie spojivek, svědění očí, nadměrný růst řas, periorbitopatie způsobená analogy prostaglandinu
	Časté	Keratitis punctata, eroze rohovky, pálení očí, podráždění očí, alergická konjunktivitida, blefaritida, zhoršení zrakové ostrosti, astenopie, spojivkový edém, pocit cizího tělesa v oku, suché oči, bolesti očí, fotofobie, slzení, výtok z očí, zhoršení zraku/rozmazané vidění, zvýšená pigmentace duhovky, ztmavnutí řas, erytém víček, svědění víček
	Méně časté	Krvácení do rohovky, uveitida, cystoidní makulární edém, iritida, blefarospasmus, retrakce víček, periorbitální erytém, otoky víček

	Není známo	nepohodlí oka
<i>Cévní poruchy</i>	Časté	Hypertenze
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Není známo	Astma, exacerpace astmatu, exacerpace CHOPN a dyspnoe
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Méně časté	Nauzea
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	Časté	Pigmentace kůže kolem očí
	Méně časté	Hirsutismus
	Není známo	Změna barvy kůže (periokulární)
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Méně časté	Astenie
<i>Vyšetření</i>	Časté	Abnormální jaterní testy

Popis vybraných nežádoucích účinků

Periorbitopatie způsobená analogy prostaglandinu (PAP)

Analoga prostaglandinu, včetně Bimican, mohou vyvolat periorbitální lipodystrofické změny, které mohou vést k prohloubení záhybu očního víčka, ptóze, enoftalmu, retrakci očního víčka, involuci dermatochalázie a odhalení dolní části skléry. Změny jsou většinou mírné, mohou se objevit už jeden měsíc po zahájení léčby přípravkem Bimican a mohou mít za následek defekt zorného pole, kterého si pacient nemusí být vědom. PAP je také spojena s periokulární hyperpigmentací nebo změnou barvy kůže a hypertrichózou. Všechny tyto změny byly ale označeny za částečně nebo zcela reverzibilní po přerušení léčby nebo po přechodu na jinou léčbu.

Hyperpigmentace duhovky

Zvýšená pigmentace duhovky je pravděpodobně trvalá. Změna pigmentace je způsobena spíše zvýšeným obsahem melaninu v melanocytech, než zvýšením počtu melanocytů.

Dlouhodobé účinky zvýšené pigmentace duhovky nejsou známy. Změna barvy duhovky pozorovaná při očním podání bimatoprostu nemusí být patrná po několika měsících či let.

Obvykle se hnědá pigmentace okolo zorničky rozšíří soustředně směrem k okraji duhovky a celá duhovka nebo její části zhnědnou. Zdá se, že léčba nemá vliv na mateřská znaménka, ani pihy na duhovce. Po 12 měsících byla zaznamenána 0,5% incidence hyperpigmentace duhovky při podávání bimatoprostu ve formě očních kapek, roztoku o koncentraci 0,1 mg/ml. Po stejné době byla incidence tohoto účinku u bimatoprostu ve formě očních kapek, roztoku o koncentraci 0,3 mg/ml 1,5 % a po 3 letech léčby se nezvýšila.

Nežádoucí účinky hlášené s očními kapkami obsahujícími fosfáty.

U některých pacientů s výrazně porušenou rohovkou byly v souvislosti s použitím očních kapek obsahujících fosfáty velmi vzácně hlášeny případy kalcifikace rohovky.

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

Nebyl hlášen žádný případ předávkování a není pravděpodobné, že by po podání do oka nastal.

Pokud dojde k předávkování, měla by být léčba symptomatická a podpurná. Pokud je bimatoprost

náhodně požit, mohou být užitečné následující informace: při dvoutýdenních perorálních studiích provedených u laboratorních potkanů a myší nevznikla při dávkách do 100 mg/kg/den žádná toxicita. Tato dávka vyjádřená v mg/m² je nejméně 70krát vyšší než náhodná dávka jedné lahvičky bimatoprostu 0,3 mg/ml oční kapky, roztok pro 10 kg dítě.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologika, analoga prostaglandinů, ATC kód: S01EE03

Mechanismus účinku

Mechanismem účinku, kterým bimatoprost redukuje nitrooční tlak u lidí, je zvýšený odtok nitrooční tekutiny trabekulární sítí komorového úhlu a zvýšený odtok uveosklerální cestou. Snižování nitroočního tlaku začíná přibližně 4 hodiny po prvním podání a maximálního účinku je dosaženo přibližně během 8 až 12 hodin. Snížení nitroočního tlaku přetrvává nejméně 24 hodin.

Bimatoprost je silné oční hypotenzivum. Je to syntetický prostamid, strukturálně blízký prostaglandinu F_{2α} (PGF_{2α}), který nepůsobí cestou známých prostaglandinových receptorů. Bimatoprost selektivně napodobuje účinek nově objevených biosyntetizovaných substancí nazývaných prostamidy. Nicméně prostamidové receptory dosud nebyly strukturálně identifikovány.

Během 12 měsíční monoterapie bimatoprostem 0,3 mg/ml u dospělých je proti timololu hlavní změna v ranní výchozí hodnotě (8:00) nitroočního tlaku v rozmezí od -7,9 do -8,8 mmHg. Průměrné denní hodnoty nitroočního tlaku, měřené při každé návštěvě po celou dobu 12měsíční studie, se nelišily o více než 1,3 mmHg během dne a nikdy nebyly vyšší než 18,0 mmHg.

V 6 měsíční klinické studii bylo u bimatoprostu 0,3 mg/ml na rozdíl od latanoprostu pozorováno statisticky největší snížení ranních středních hodnot nitroočního tlaku (hodnoty od -7,6 do -8,2 mmHg u bimatoprostu oproti -6,0 do -7,2 mmHg u latanoprostu) v průběhu všech návštěv během studie. Hyperémie spojivek, růst řas a svědění očí byly statisticky signifikantně častější u bimatoprostu než u latanoprostu, nicméně případy přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků byly ojedinělé a bez statisticky signifikantního rozdílu.

Ve srovnání s léčbou samotnými betablokátory snížila adjuvantní terapie betablokátorem a bimatoprostem 0,3 mg/ml ranní (8:00) střední nitrooční tlak o -6,5 až -8,1 mmHg.

Omezené zkušenosti jsou s použitím u pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem, s pseudoexfoliativním a pigmentovým glaukomem a u pacientů s chronickým glaukomem s uzavřeným úhlem s průchodnou iridotomií.

Během klinických studií nebyl pozorován žádný klinicky relevantní účinek na srdeční frekvenci a krevní tlak.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost bimatoprostu u dětí ve věku 0 až 8 let zatím nebyla stanovena.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Bimatoprost *in vitro* velmi dobře penetruje lidskou rohovkou a sklérou. Po očním podání dospělým pacientům je systémová expozice bimatoprostu velmi nízká bez akumulace během doby podávání. Při podávání jedenkrát denně po jedné kapce bimatoprostu 0,3 mg/ml do obou očí po dobu dvou týdnů je dosaženo vrcholové koncentrace v krvi během 10 minut po podání a k následnému snížení na nejnižší detekovatelnou hodnotu (0,025 ng/ml) došlo během 1,5 hodiny po aplikaci. Střední C_{max} a AUC_{0-24hod.}

hodnoty byly 7. a 14. den podobné, přibližně 0,08 ng/ml respektive 0,09 ng•hod/ml, což ukazuje, že rovnovážného stavu koncentrace bimatoprostu bylo dosaženo během prvního týdne očního podávání.

Distribuce

Bimatoprost je středně distribuován do tělesných tkání a systémový distribuční objem je u člověka ustálen na 0,67 l/kg. V lidské krvi je bimatoprost především v plazmě. Vazba bimatoprostu na plazmatické bílkoviny je přibližně 88 %.

Biotransformace

Jakmile je po očním podání dosaženo systémové cirkulace, je bimatoprost hlavní cirkulující složkou v krvi. Bimatoprost podléhá oxidaci, N-deetylace a glukuronidaci a tvoří se řada různých metabolitů.

Eliminace

Bimatoprost je primárně eliminován ledvinami, více než 67 % z intravenózní dávky podávané zdravým dobrovolníkům bylo vyloučeno močí, 25 % bylo vyloučeno stolicí. Poločas eliminace stanovený po intravenózním podání byl přibližně 45 minut. Celková krevní clearance byla 1,5 l/hod/kg.

Charakteristiky u starších pacientů:

U starších pacientů (65 let a více) byla při dávkování bimatoprostu 0,3 mg/ml dvakrát denně střední hodnota AUC_{0-24hod} bimatoprostu 0,0634 ng•hod/ml, což je výrazně více než 0,0218 ng•hod/ml u mladých zdravých dospělých osob. Toto zjištění však není klinicky relevantní vzhledem k tomu, že systémová expozice starších i mladších osob byla při očním podávání velmi nízká. Během užívání nedocházelo ke kumulaci bimatoprostu v krvi a bezpečnostní profil pro starší i mladé pacienty byl podobný.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích považovaných za dostatečně převyšující maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu pro klinické použití.

Oční podávání bimatoprostu opicím v koncentraci $\geq 0,3$ mg/ml denně po dobu jednoho roku způsobilo zvýšení pigmentace duhovky a reverzibilní na dávce závislý periokulární efekt charakterizovaný prominující horní a/nebo dolní rýhou a rozšířením palpebrální štěrbin. Zdá se, že zvýšení pigmentace duhovky je způsobeno zvýšenou stimulací produkce melaninu v melanocytech, a ne zvýšením počtu melanocytů. Žádné funkční ani mikroskopické změny ve vztahu k periokulárním účinkům nebyly pozorovány a mechanismus účinku na periokulární změny není znám.

Bimatoprost nebyl v sériích *in vitro* a *in vivo* studií mutagenní ani karcinogenní.

Bimatoprost nenarušoval u potkanů fertilitu až do dávky 0,6 mg/kg/den (nejméně 103 násobná plánovaná expozice u člověka). V embryofetální vývojové studii byl pozorován vznik abortů, ale žádný vliv na vývoj u myši a potkanů při dávkách, které byly nejméně 860 krát, resp. 1700 krát vyšší než u člověka. Tyto dávky byly výsledně při systémovém podávání nejméně 33 x respektive 97 x vyšší než množství určené pro člověka. V peri/postnatálních studiích u potkanů způsobila mateřská toxicita redukci gestačního času, smrt plodu a snížení tělesné hmotnosti mláďat o $\geq 0,3$ mg/kg/den (nejméně 41 krát vyšší, než předpokládaná expozice člověka). Neurobehaviorální funkce potomků nebyly ovlivněny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Monohydrát kyseliny citronové

Chlorid sodný
Benzalkonium-chlorid
Roztok kyseliny chlorovodíkové 1 mol/l a/nebo roztok hydroxidu sodného 1 mol/l (pro úpravu pH)
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

4 týdny po prvním otevření.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílá, neprůhledná lahvička z polyethylenu o nízké hustotě s bílým neprůhledným kapátkem z polyethylenu o nízké hustotě a bílým neprůhledným šroubovacím víčkem garantujícím neporušenost obalu z polyethylenu o vysoké hustotě. Jedna lahvička obsahuje 3 ml roztoku.

Kartony obsahují 1, 3 nebo 6 lahviček.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelpińska 19
83-200 Starogard Gdański
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

64/034/14-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22.1.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 2. 2022