

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

BENEMICIN 150 mg tvrdé tobolky

BENEMICIN 300 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

BENEMICIN 150 mg: jedna tvrdá tobolka obsahuje 150 mg rifampicinu.

BENEMICIN 300 mg: jedna tvrdá tobolka obsahuje 300 mg rifampicinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdé tobolky

Červené tvrdé želatinové tobolky obsahující červený až červenohnědý prášek s viditelnými bílými tečkami.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Rifampicin se užívá k antibiotické léčbě:

- všech typů tuberkulózy (*Mycobacterium tuberculosis*) nově diagnostikované i relabující, vždy v kombinaci s jinými antituberkulotiky: izoniazidem, pirazinamidem, jakož i streptomycinem nebo etambutolem,
- lepry (*Mycobacterium leprae*).

Ve výjimečných případech, pokud je původce rezistentní na jiná antibiotika, může být rifampicin použit k léčbě:

- nosičství *Neisseria meningitidis* za účelem předcházení invazivního meningokokového onemocnění,
- těžkých stafylokokových infekcí (*Staphylococcus spp.*), v kombinaci s jinými antibiotiky účinnými v daném případě,
- legionelózy (*Legionella pneumophila*). Aby se zabránilo vzniku rezistentních kmenů infekčních organismů, má se rifampicin užívat v kombinaci s jiným antibiotikem vhodným proti infekci.

Pozor! Vzhledem k možnosti rychle se vyvíjející rezistence mykobakterií na rifampicin je třeba před začátkem léčby otestovat citlivost kmene na rifampicin a toto opakovat několikrát i v průběhu léčby.

V případě zjištění rezistence k rifampicinu a nedostatečného klinického efektu léčby je třeba modifikovat schéma podávání léčiv, přičemž je nutné vzít v úvahu oficiální doporučení ohledně antibakteriální léčby.

4.2 Dávkování a způsob podání

Rifampicin se podává současně s jinými antituberkulotiky.

Přípravek se podává nalačno, přibližně 1 hodinu před jídlem a nejdříve 2 hodiny po jídle 1 krát denně, zapíjí se sklenkou vody.

Dávkování

Dospělí

obvyklá dávka je **10mg/kg tělesné hmotnosti (dále jen t.hm./den)**

- osobám o tělesné hmotnosti nižší než 50 kg se podává 450 mg/den,

- osobám o tělesné hmotnosti vyšší než 50 kg se podává 600 mg/den.

Výše uvedené dávky se podávají při léčbě trvalé i přerušované – tj. 2 až 3 krát týdně.

Pediatrická populace

Obvyklá dávka je **10 až 20 mg/kg t.hm./den**

Pozor! Při léčbě TBC nepodávat dávky vyšší než 600 mg/den. Vyšší dávky rifampicinu jsou pacienty špatně snášeny a nemají lepší léčebný účinek.

Při léčbě stafylokokových infekcí je možno použít dávku 900 mg/den.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nemá denní dávka překročit 8 mg/kg t.hm./den.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nemá denní dávka překročit 600 mg.

Starší pacienti

Starším pacientům, zvláště se současnou poruchou funkce jater, je třeba rifampicin podávat se zvláštní opatrností.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku(y), jiné rifamyciny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Těžká porucha funkce jater, hepatitida.

Rifampicin je kontraindikován při užívání sachnaviru/ritonaviru (viz bod 4.5.).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Rifampicin má být podáván pod kontrolou pneumologa nebo jiného lékaře odpovídající specializace.

V případě poruchy funkce ledvin je třeba opatrnosti (viz bod 4.2.).

Před zahájením léčby rifampicinem se doporučuje v každém případě provést vyšetření krve a jaterních testů.

Pacienti s jaterní nedostatečností mají dostávat rifampicin ve snížených dávkách, upravených podle jaterních funkcí, pod přísným lékařským dohledem. U těchto pacientů se doporučuje monitorování jaterních funkcí, zvláště hladiny aspartátaminotransferázy a alaninaminotransferázy. Kontrolní vyšetření se provádí před začátkem léčby a následně každé 2 – 4 týdny během léčby.

V případě výskytu laboratorních známek poškození jaterních buněk je na místě vysazení přípravku.

Rifampicin je třeba vysadit i v případě, že se v průběhu léčby objeví závažné klinické příznaky svědčící pro jaterní insuficienci. Tehdy je třeba zvážit alternativní postup při léčbě tuberkulózy. Pokud se podávání rifampicinu obnoví po normalizaci jaterní činnosti, doporučuje se každodenní kontrola parametrů jaterních funkcí.

U pacientů s poruchou funkce jater, u starších pacientů, podvyživených pacientů, a případně u dětí do dvou let věku se doporučuje zvláštní opatrnost při zavedení léčebných režimů, ve kterých se současně s rifampicinem užívá isoniazid. Pokud pacientovi není známo, že by před zahájením léčby trpěl onemocněním jater a neví, zda má normální funkci jater, je třeba jaterní testy opakovat pouze při výskytu horečky, zvracení, žloutenky nebo jiného zhoršení stavu pacienta.

Během léčby musí být pacienti nejméně jednou za měsíc kontrolováni a musí jim být kladeny dotazy týkající se nežádoucích účinků.

U některých pacientů se v prvních dnech léčby může objevit hyperbilirubinemie zapříčiněná kompeticí mezi rifampicinem a bilirubinem při exkreční činnosti jater.

Mírný vzrůst hladiny bilirubinu, aktivity alkalické fosfatázy nebo aminotransferáz u pacientů s původně normální jaterní funkcí na začátku léčby není indikací k vysazení přípravku. Výše uvedené symptomy jsou nejčastěji pomíjivé. Doporučuje se opakovat vyšetření během léčby.

Dospělí pacienti léčení na tuberkulózu rifampicinem musí být na začátku léčby podrobeni kontrole jaterních enzymů, hladiny bilirubinu, sérového kreatininu, celkového počtu krvinek a počtu trombocytů.

Vzhledem k možnosti imunologické reakce, včetně anafylaxe (viz bod 4.8) vyskytující se při přerušované léčbě (méně než 2 až 3 krát týdně), mají být pacienti pečlivě sledováni. Pacienti mají být varováni před přerušením léčby.

Rifampicin je induktorem enzymů a může zvýšit metabolismus endogenních substrátů včetně adrenálních hormonů, hormonů štítné žlázy a vitamínu D. Izolované případy ukazují na exacerbaci porfyrie při užívání rifampicinu.

Při léčbě tuberkulózy se doporučuje každodenní podávání rifampicinu. Přerušovaná léčba, zatížená rizikem zesílených nežádoucích účinků, se může uplatnit pouze u pacientů, u kterých z různých důvodů není zaručen pravidelný příjem léků. Pacienti v režimu přerušované léčby musí být pod přísnou kontrolou zdravotnického personálu. Doporučuje se časté provádění testů za účelem vyhnutí se komplikacím v souvislosti s výše uvedeným režimem léčby.

Dávky rifampicinu vyšší než 600 mg podávané 1 krát nebo 2 krát týdně při přerušované léčbě jsou špatně tolerovány. Pozoruje se zvýšený výskyt nežádoucích účinků, jako příznaky chřipkového typu, poruchy v hematologické oblasti, kožní reakce, poruchy v oblasti gastroenterologické, poruchy činnosti jater a (nebo) ledvin, dušnost, sípání, anafylaktický šok. Jsou poznatky o tom, že rifampicin podávaný 2 krát týdně v dávce 600 mg současně s inzoniazidem 15 mg/kg t.hm. je účinný v léčbě tuberkulózy a je mnohem lépe tolerován.

V době léčby rifampicinem obvykle mají slina, sputum, slzy a moč červenohnědé nebo oranžové zbarvení. Zbarvit se mohou také měkké kontaktní čočky.

Při podávání rifampicinu pacienti nesmějí požívat alkohol.

Výskyt průjmu během léčby rifampicinem může být příznakem pseudomembranózní kolitidy (polékové).

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce s cytochromem P-450

Rifampicin je silný induktor některých enzymů cytochromu P-450. Současné podávání rifampicinu s dalšími léky, které jsou také metabolizovány těmito enzymy cytochromu P-450, může urychlit metabolismus a snížit aktivitu těchto léků. Proto je třeba opatrnosti při předepisování rifampicinu s léky metabolizovanými cytochromem P-450. Pro udržení optimální terapeutické hladiny v krvi může být nutné přizpůsobit dávkování jiných léků metabolizovaných cytochromem P-450, a to při zahájení nebo přerušování léčby rifampicinem.

Příklady léků metabolizovaných cytochromem P-450:

- antiarytmika (např. disopyramid, mexiletin, chinidin, propafenon, tokainid),
- antiepileptika (např. fenytoin),
- hormonální antagonisté (antiestrogeny, např. tamoxifen, toremifen, gestinon),
- antipsychotika (např. haloperidol, aripiprazol),
- antikoagulační (např. kumariny). V případě současného podávání antitrombotik kumarinového typu

je indikováno každodenní stanovení protrombinového času a odpovídající korekce dávkování antitrombotik.

- antimykotika (např. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol),
- protivirové léky (např. sachinavir, indinavir, efavirenz, amprenavir, nelfinavir, atazanavir, lopinavir, nevirapin, zidovudin),
- barbituráty
- beta-blokátory (např. bisoprolol, propanolol),
- anxiolytika a hypnotika (např. diazepam, benzodiazepiny, zopiklon, zolpidem),
- blokátory kalciových kanálů (např. diltiazem, nifedipin, verapamil, nimodipin, isradipin, nikardipin, nisoldipin),
- antibiotika (např. chloramfenikol, klarithromycin, dapson, doxycyklin, fluorochinolony, telithromycin),
- kortikosteroidy,
- srdeční glykosidy (digitoxin, digoxin),
- klofibrát,
- systémová hormonální antikoncepce
- estrogen,
- antidiabetika (např. chlorpropamid, tolbutamid, deriváty sulfonylurey, rosiglitazon),
- imunosupresiva (např. cyklosporin, sirolimus, takrolimus),
- irinotekan,
- hormon štítné žlázy (např. levothyroxin),
- losartan,
- analgetika (např. methadon, narkotická analgetika),
- progestiny,
- chinin,
- riluzol,
- selektivní antagonisté 5-HT₃ receptorů (např. ondansetron),
- statiny metabolizované CYP 3A4 (např. simvastatin),
- theofylin,
- tricyklická antidepresiva (např. amitriptylin, nortriptylin),
- cytotoxické látky (např. imatinib),
- diuretika (např. eplerenon)

Rifampicin je silným induktorem CYP3A4, proto se při souběžné léčbě s amlodipinem (substrát CYP3A4) mohou měnit plazmatické koncentrace amlodipinu. Během souběžné léčby a po ní je nutné monitorovat krevní tlak a případně zvážit úpravu dávky amlodipinu.

Pacientky užívající perorální kontraceptiva mají v době léčení rifampicinem užívat alternativní, nehormonální metody antikoncepce.

U pacientů s cukrovkou užívajících rifampicin může být obtížněji dosažitelná optimální hladina glukózy v krvi (normoglykemie).

Jiné interakce

- Při současném užívání rifampicinu a kombinace sachinaviru a ritonaviru je zvýšena potenciální hepatotoxicita.
- Proto je současné užívání Rifadinu se sachinavirem a ritonavirem kontraindikováno (viz bod 4.3 Kontraindikace).
- Při současném užívání těchto dvou léků bylo pozorováno snížení koncentrace atovachonu a zvýšení koncentrace rifampicinu.
- Současné užívání ketokonazolu a rifampicinu mělo za následek snížení sérové koncentrace obou léčiv.
- Současné užívání kyseliny para-aminosalicylové (PAS) a rifampicinu způsobuje pokles koncentrace

rifampicinu v krvi. Proto se doporučuje dodržet 8hodinový interval mezi podáním obou léků.

- Léky k neutralizaci kyseliny chlorovodíkové (např. hydrogenuhličitan sodný, hydroxid hlinitý, křemičitan hořečnatý) snižují vstřebávání rifampicinu. Doporučuje se neužívat tyto léky dříve než 1 hodinu po podání rifampicinu.
- Současné užívání rifampicinu a enalaprilu snižuje jeho hladinu v krvi. V závislosti na klinickém stavu pacienta může být nutné zvýšit dávky enalaprilu.
- Cotrimoxazol a probenecid zvyšují sérové hladiny rifampicinu.
- Při současném užívání rifampicinu s haloethanem nebo isoniazidem je potenciální hepatotoxicita zvýšena, proto se rifampicin nesmí s haloethanem užívat. Pacienti užívající rifampicin současně s isoniazidem musí být pečlivě sledováni kvůli možné hepatotoxicitě.
- Současné podávání rifampicinu a sulfasalazinu způsobuje pokles sérové koncentrace sulfapyridinu.
- Rifampicin může snížit plazmatické koncentrace morfinu. Během léčby rifampicinem a po jejím ukončení je třeba monitorovat analgetický účinek morfinu a upravit dávky morfinu

Ovlivnění výsledků laboratorních vyšetření:

- U pacientů užívajících rifampicin byly pozorovány falešně pozitivní testy na opiáty. K rozlišení se doporučuje použití metody plynové spektrální chromatografie.
- Terapeutické hladiny rifampicinu v séru mohou maskovat výsledky mikrobiologické metody stanovení kyseliny listové a vitamínu B₁₂. Doporučuje se použití jiných metod.
- Vyšetření hladin bilirubinu, aktivity alkalické fosfatázy nebo aminotransferáz u pacientů užívajících rifampicin má být prováděna ráno před požitím přípravku.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Experimenty na hlodavcích dostávajících vysoké dávky rifampicinu prokázaly teratogenní účinky léku. Vzhledem k nedostatku dostatečně četných a kontrolovaných studií u těhotných žen může být rifampicin podáván těhotným ženám jen tehdy, je-li jistota, že tuberkulózní proces je aktivní a přínos pro matku převažuje nad potenciálním rizikem ohrožení plodu.

Rifampicin užívaný v posledních měsících těhotenství může způsobit poporodní krvácení u matky i novorozence. V takových případech může být indikováno podávání vitamínu K.

Kojení

Rifampicin přechází do mateřského mléka. Kojícím ženám může být rifampicin podáván jen po důkladném zvážení (lékařem) poměru léčebného prospěchu pro matku a rizika pro dítě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nedostatek údajů ohledně vlivu přípravku na schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Vzhledem k nedostatku údajů o frekvenci výskytu níže uvedených nežádoucích účinků, jsou nežádoucí účinky zařazeny do tříd orgánových systémů podle MedDRA.

Poruchy krve a lymfatického systému: akutní hemolytická anémie.

Může se vyskytnout trombocytopenie s purpurou nebo bez ní, obvykle spojená s přerušovanou léčbou, ale je reverzibilní, pokud se léčba ukončí ihned, jakmile se purpura objeví.

Pokud léčba rifampicinem pokračovala po výskytu purpury, došlo ke krvácení do mozku a úmrtí.

Velmi vzácně se objevila agranulocytóza.

Vzácně byla hlášena roztroušená intravaskulární koagulace.

U malého procenta pacientů se objevila eosinofilie a leukopenie.

Poruchy imunitního systému: anafylaxe. U malého procenta pacientů léčených rifampicinem se objevila eosinofilie, leukopenie a edém.

"Chřipkový syndrom" zahrnující epizody horečky, zimnice, bolesti hlavy, závratí a bolesti kostí se objevoval nejčastěji v průběhu 3. až 6. měsíce léčby. Četnost syndromu se liší, ale může se vyskytnout až u 50 % pacientů, kteří dostávali jednou týdně dávku rifampicinu 25 mg/kg nebo více.

Endokrinní poruchy: Vzácně byla hlášena nedostatečnost nadledvin u pacientů s poruchou funkce nadledvin.

Poruchy nervového systému: Vzácně byly hlášeny psychózy.

Cévní poruchy: pokles krevního tlaku a šok.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy: dušnost a sípání.

Gastrointestinální poruchy: nechutenství, nauzea, zvracení, bolesti břicha a průjem.

Při léčbě rifampicinem byla zaznamenána pseudomembranózní kolitida.

Poruchy jater a žlučových cest: rifampicin může způsobit hepatitidu, a proto je třeba sledovat jaterní testy (viz bod 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Poruchy kůže a podkožní tkáně jsou mírné a samy vymizí, a nezdá se, že to jsou reakce z přecitlivělosti. Obvykle se jedná o zarudnutí a svědění, s vyrážkou nebo bez ní. Objevila se kopřivka a závažnější kožní reakce z přecitlivělosti, ale jsou méně časté. Vzácně byla hlášena exfoliativní dermatitida, pemfigoidní reakce, erythema multiforme včetně Stevens-Johnsonova syndromu, Lyellsova syndromu a vaskulitida.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně: U malého procenta pacientů léčených rifampicinem se objevila svalová slabost a myopatie.

Poruchy ledvin a močových cest: akutní selhání ledvin obvykle v důsledku akutní tubulární nekrózy nebo akutní intersticiální nefritidy.

Poruchy reprodukčního systému a prsu: při dlouhodobé antituberkulózní terapii obsahující rifampicin byly hlášeny občasné poruchy menstruačního cyklu.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace: Rifampicin může způsobit červené zbarvení moči, sputa a slz. Pacienta je nutné o tom předem informovat.

Měkké kontaktní čočky mohou být trvale zbarveny.

Pokud se objeví závažné komplikace, jako je např. renální selhání, trombocytopenie nebo hemolytická anémie, léčba rifampicinem musí být zcela ukončena.

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

Brzy po předávkování rifampicinem se mohou objevit nauzea, zvracení, žloutenka, poruchy vědomí až bezvědomí při akutní jaterní insuficienci.

V případě otravy rifampicinem je na místě co nejrychleji odstranit z organismu ještě nevstřebanou léčivou látku (vyvolání zvracení, výplach žaludku) nebo zmírnit její vstřebávání z trávicího traktu (podání aktivního uhlí), je-li pacient při vědomí.

Léčba otravy je především symptomatická a spočívá v monitorování a podpoře základních životních funkcí. Rifampicin je možné odstranit z organismu hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antimykobakteriální léčiva, léčiva k terapii tuberkulózy (tuberkulostatika)
ATC kód: J04AB02

Rifampicin je ansamycinové antibiotikum. Je polosyntetickým derivátem rifamicinu B, vytvářeného *Streptomyces mediterranei*. Rifampicin působí baktericidně tak, že blokuje aktivitu DNA-dependentní RNA polymerázy. Působí silně baktericidně na mykobakteria tuberkulózy, atypická mykobakteria a mykobakteria lepry. V podmínkách *in vitro* také inhibuje růst grampozitivních mikrobů (hlavně stafylokoků, např. *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*) a gramnegativních mikrobů (např. *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella spp.*).

Během léčby rifampicinem dochází k selekci rezistentních kmenů, má se proto podávat po stanovení citlivosti, krátce a v kombinaci s jinými antibiotiky, aby se rezistenci předešlo.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Rifampicin podaný perorálně se rychle vstřebává z trávicího ústrojí, téměř 100 %. Obsah potravy v žaludku značně omezuje jeho vstřebávání.

S bílkovinami se váže asi ze 75 %, poločas vylučování je 2 až 5 hodin. Po perorálním podání 600 mg rifampicinu je biologický poločas zhruba 3 hodiny, zatímco po podání 900 mg vzrůstá na zhruba 5 hodin. Rifampicin podaný perorálně v dávce 10 mg/kg t.hm. dosahuje po zhruba 2 – 4 hodinách maximální koncentrace v krvi zhruba 10 µg/ml.

Rifampicin dobře proniká do tuberkulózních ložisek, lymfatických uzlin a tělních tekutin. Prochází placentou i do mateřského mléka. V mozkomíšním moku dosahuje léčebných hladin u zánětlivých stavů. Rifampicin se metabolizuje v játrech.

Přibližně 60 % perorálně přijaté dávky je vylučováno stolicí a 30 % močí. Nevelký podíl léčiva je vyloučen slzami, potom a jinými tělními tekutinami, které se zbarvují do oranžova. Jaterní insuficience je indikací ke snížení dávek přípravku, zatímco při nedostatečnosti ledvin může být plné dávkování zachováno.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U lidí nebyly provedeny dlouhodobé studie potenciálního mutagenního, kancerogenního a teratogenního účinku rifampicinu.

Potenciální kancerogenní účinek rifampicinu byl zjištěn u samic i samců myší pocházejících z různých kmenů. Zvířatům byl rifampicin podáván perorálně po dobu 60 týdnů v dávkách 2-10krát vyšších než jsou průměrné dávky u člověka. Nárůst incidence nádorů jater byl prokázán jen u samic těch myší, které pocházely z kmene charakterizovaného zvláštní náchylností ke spontánnímu vzniku nádorů. U samců myší téhož kmene a u samců a samic myší jiných kmenů nebyly pozorovány případy výskytu žádných nádorů.

Teratogenní účinek rifampicinu byl pozorován u hlodavců, kterým se perorálně podával přípravek v dávkách 15-25krát vyšších než jsou průměrné dávky pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

Mastek
magnesium-stearát
natrium-lauryl-sulfát

Víčko a tělo tobolky:

Želatina
oxid titaničitý (E171)
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v dobře uzavřené nádobce, aby byl léčivý přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílá PP nádobka s HDPE pojistným uzávěrem, krabička.

Velikost balení:

100 x 150 mg

100 x 300 mg

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna
A. Fleminga 2
03-176 Varšava, Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

BENEMICIN 150 mg tvrdé tobolky: 15/050/88-A/C

BENEMICIN 300 mg tvrdé tobolky: 15/050/88-B/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19.10.1988

Datum posledního prodloužení registrace: 14.9.2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 3. 2023