

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ILUVIEN 190 mikrogramů intravitreální implantát v aplikátoru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden implantát obsahuje fluocinoloni acetonidum 190 mikrogramů.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Intravitreální implantát v aplikátoru.

Světle hnědý tyčinkový implantát velikosti asi 3,5 mm x 0,37 mm.

Aplikátor implantátu s jehlou velikosti 25 G.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek ILUVIEN je indikován k léčbě poškození zraku souvisejícím s chronickým diabetickým makulárním edémem (DMO), který nereaguje dostatečně na dostupnou léčbu (viz bod 5.1).

Přípravek ILUVIEN je indikován pro prevenci relapsu u recidivující neinfekční uveitidy postihující zadní segment oka (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je jeden implantát ILUVIEN do postiženého oka. Podání do obou očí současně se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Jeden implantát ILUVIEN uvolňuje fluocinolon-acetonid po dobu až 36 měsíců.

Diabetický makulární edém

Další implantát je možné zavést po 12 měsících, pokud se u pacienta objeví zhoršení zraku nebo větší tloušťka sítnice v důsledku rekurence nebo zhoršení diabetického makulárního edému (viz bod 5.1).

Opakovaná léčba se nemá podávat, pokud potenciální přínosy nepřevyšují rizika.

Pouze pacienti, kteří nedostatečně reagovali na předchozí léčbu laserovou fotokoagulací nebo jinou dostupnou terapií diabetického makulárního edému, mají být léčeni přípravkem ILUVIEN.

Neinfekční uveitida postihující zadní segment

Nejsou k dispozici žádné údaje podporující opakovanou léčbu pacientů dalším implantátem, pokud se použije pro prevenci relapsu u recidivující neinfekční uveitidy postihující zadní segment oka.

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití intravitreálně podaného fluocinolon-acetonidu u pediatrické populace s diabetickým makulárním edémem (DMO).

Bezpečnost a účinnost u uveitidy u pediatrické populace nebyla stanovena.

Zvláštní populace

U starších pacientů nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater není nutná žádná úprava dávky.

Způsob podání

POUZE PRO INTRAVITREÁLNÍ PODÁNÍ.

Léčba přípravkem ILUVIEN je určena pouze pro podání do sklivce a má být podávána oftalmologem se zkušenostmi v aplikaci intravitreálních injekcí. Intravitreální injekční zákrok má být prováděn za kontrolovaných aseptických podmínek, které zahrnují použití sterilních rukavic, sterilních roušek a sterilního víčkového spekula (nebo ekvivalentního nástroje). Před injekcí implantátu má být podána adekvátní anestezie a širokospektré mikrobicidní antiseptikum.

Postup injekce implantátu ILUVIEN je následující:

1. Na základě rozhodnutí ošetřujícího očního lékaře mohou být před operací podány antibiotické kapky.
2. Těsně před injekcí podejte lokální anestezii k místu injekce (doporučuje se dolní temporální kvadrant) jako jedna kapka následovaná buď vatovou štětičkou namočenou v anestetiku nebo jako subkonjunktivální podání adekvátní anestezie.
3. Aplikujte 2-3 kapky adekvátního lokálního antiseptika do dolního fornixu. Víčka mohou být omývána aplikátorem s vatovou štětičkou namočenou v adekvátním lokálním antiseptiku. Vložte sterilní víčkové spekulum. Nechte pacienta podívat nahoru a na místo injekce použijte vatovou štětičku namočenou v adekvátním antiseptiku. Před injekcí přípravku ILUVIEN ponechte lokální antiseptikum zaschnout po dobu 30-60 sekund.
4. Vnější část fóliového tvarovaného blistru **nemá** být považována za sterilní. Asistent (nesterilní) má odstranit tvarovaný blistr z obalu a zkontrolovat tvarovaný blistr a fólii, zda není přítomné poškození. Pokud je přítomné poškození, soupravu nepoužívejte.

Pokud je přijatelná, asistent by měl sloupnout fólii z tvarovaného blistru, **aniž by se dotknul vnitřního povrchu.**
5. Vizually zkontrolujte okénko na připraveném aplikátoru, abyste se ujistili, že je uvnitř lékový implantát.
6. Vyjměte aplikátor z tvarovaného blistru pomocí sterilních rukavic a **dotýkejte se pouze sterilního povrchu a aplikátoru.**

Ochranný kryt na jehle nemá být odstraněn, dokud se nebude přípravek ILUVIEN injikovat.

Před injekcí musí být hrot aplikátoru nad horizontální rovinou, aby bylo zajištěno, že je implantát v aplikátoru ve správné poloze.

7. Zavádění vyžaduje dva kroky, aby se snížilo množství vzduchu aplikovaného spolu s implantátem. Před injekcí jehly do oka stiskněte tlačítko směrem dolů a posuňte ho k první zarážce (na zahnuté černé značce, podél tlačítkové lišty). U první zarážky uvolněte tlačítko a to se přesune do polohy nahoru („UP“). Pokud se v této poloze tlačítko nezvedne, nepokračujte s použitím této soupravy.
8. Optimální umístění implantátu je níže, než je disk optického nervu a vzadu za rovníkem oka. Změřte 4 milimetry inferotemporálně od limbu za pomoci kaliper.
9. Opatrně odstraňte ochranný kryt z jehly a zkontrolujte hrot, abyste se ujistili, že není ohnutý.
10. Jemně posuňte oční spojivku tak, aby po vytažení jehly nebyla místa vstupu jehly do spojivky a skléry ve stejné úrovni. Je třeba zabránit kontaktu mezi jehlou a okrajem víčka nebo řasami. Zasuňte jehlu do oka. Pro uvolnění implantátu, zatímco je tlačítko v poloze nahoru („up“), posuňte tlačítko dopředu až do konce tlačítkové lišty a vytáhněte jehlu. Poznámka: ujistěte se, že tlačítko dosáhne konce lišty před odstraněním jehly.
11. Odstraňte víčkové spekulum a proveďte nepřímou oftalmoskopii pro ověření umístění implantátu, dostatečné perfuze centrální sítnicové tepny a absenci jakýchkoli dalších komplikací. Deprese skléry může zlepšit vizualizaci implantátu. Vyšetření má zahrnovat kontrolu prokrvení hlavového optického nervu bezprostředně po injekci implantátu. Podle rozhodnutí očního lékaře se může provést bezprostřední měření nitroočního tlaku (NOT).

V návaznosti na zákrok by měli být pacienti sledováni s ohledem na možné komplikace, jako je endoftalmitida, zvýšený nitrooční tlak, odchlípení sítnice a krvácení do sklivce nebo jeho odchlípení a oční hypotonii (pozorovanou do 8 dnů po léčbě). Biomikroskopie s tonometrií mají být provedeny v době mezi dvěma a sedmi dny po injekci implantátu.

Poté se doporučuje sledování pacientů alespoň čtvrtletně s ohledem na potenciální komplikace kvůli prodloužení doby uvolňování fluocinolon-acetonidu přibližně o 36 měsíců (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

Intravitreální implantát s přípravkem ILUVIEN je kontraindikován v přítomnosti již existujícího glaukomu, případně aktivní nebo suspektní oční nebo periokulární infekce zahrnující většinu virových onemocnění rohovky a spojivky, včetně aktivní epiteliální herpes simplex keratitidy (dendritická keratitida), vakcinie, varicely, mykobakteriální infekce a mykotických onemocnění.

Přípravek ILUVIEN je kontraindikován u pacientů s:

- hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku přípravku uvedenou v bodě 6.1.
- infekční uveitidou.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Intravitreální injekce byly dávány do souvislosti s endoftalmitidou, zvýšeným nebo sníženým intraokulárním tlakem, odchlípením sítnice a krvácením do sklivce nebo jeho odchlípením. Pacienty je třeba poučit, že mají okamžitě hlásit jakékoliv příznaky, které poukazují na endoftalmitidu.

Sledování pacienta během dvou až osmi dnů po injekci může umožnit časnou identifikaci a léčbu oční infekce, sníženého nebo zvýšeného nitroočního tlaku nebo dalších komplikací. Doporučuje se, aby se potom nitrooční tlak monitoroval minimálně jednou za čtvrt roku.

Použití intravitreálních kortikosteroidů může způsobovat kataraktu, zvýšení nitroočního tlaku, glaukom a může zvyšovat riziko sekundárních infekcí.

Bezpečnost a účinnost přípravku ILUVIEN podaného do obou očí současně nebyla hodnocena. Doporučuje se, aby se implantát nepodával současně při stejné návštěvě do obou očí. Souběžná léčba obou očí se nedoporučuje, dokud nebude známa systémová a oční odpověď pacienta na první implantát (viz bod 4.2).

Porucha zraku

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zvaženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů.

Studie diabetického makulárního edému fáze 3 (FAME)

80 % fakických subjektů léčených fluocinolon-acetonidem podstoupilo operaci katarakty (viz bod 4.8). Fakičtí pacienti mají být důkladně sledováni s ohledem na známky katarakty po léčbě.

38 % pacientů léčených fluocinolon-acetonidem vyžadovalo léčbu přípravky snižujícími nitrooční tlak (viz bod 4.8). Fluocinolon-acetonid se má používat s opatrností u pacientů s vysokým NOT a nitrooční tlak se musí důsledně monitorovat. V případě zvýšení NOT, který nereaguje na léky snižující NOT nebo postupy na snížení NOT, je možné implantát ILUVIEN odstranit pomocí vitrektomie.

Vyskytlo se 24 % subjektů ve skupině se simulovanou léčbou, kteří byli léčeni kdykoliv buď antikoagulantem nebo antitrombocytární medikací, ve srovnání s 27 % subjektů léčených přípravkem ILUVIEN. U subjektů léčených přípravkem ILUVIEN souběžně nebo v průběhu 30 dnů od ukončení léčby pomocí antioagulancia nebo antitrombocytární léčby se objevila mírně zvýšená incidence spojivkového krvácení ve srovnání se subjekty léčenými se simulovanou léčbou (0,5 % simulovaná léčba a 2,7 % ILUVIEN). Jedinou další příhodou hlášenou s vyšší incidencí u subjektů léčených přípravkem ILUVIEN byla komplikace oční operace (0 % simulovaná léčba a 0,3 % léčených přípravkem ILUVIEN).

Existují omezené zkušenosti s účinkem fluocinolon-acetonidu na oči po vitrektomii. Je pravděpodobné, že clearance léku by se po vitrektomii urychlila, neočekává se však, že by byly koncentrace v ustáleném stavu ovlivněny. To může zkrátit trvání účinku implantátu.

Studie uveitidy fáze 3

Ve studiích uveitidy podstoupili pacienti léčení intravitreálním implantátem s fluocinolon-acetonidem operaci katarakty. Fakičtí pacienti mají být důkladně monitorováni z hlediska příznaků katarakty po léčbě.

Dále se u některých pacientů vyvinul zvýšený intraokulární tlak vyžadující léčbu pomocí léků, které snižují NOT.

U pacientů ve studiích léčených pomocí fluocinolon-acetonidu došlo k rozvoji hypotonie, která vznikla během několika dnů po léčbě, u mnoha pacientů k tomu došlo 1. den. U většiny ustoupila

během 1 týdne od vzniku. Doporučuje se sledování pacienta s ohledem na zvýšený nebo snížený NOT okamžitě po a během dvou až osmi dnů po injekcích.

Při léčbě pacientů s uveitidou je velmi důležité vyloučit možné infekční příčiny uveitidy před zahájením terapie přípravkem ILUVIEN.

Existuje možnost, že by mohlo dojít k migraci implantátu do přední komory, zejména u pacientů s absencí zadního pouzdra čočky nebo defektem zadního pouzdra nebo jeho natržením v souvislosti s nitroočními operačními výkony. Bez léčby může vést migrace implantátu k edému rohovky a v závažných případech může vést k poranění rohovky vyžadujícímu transplantaci rohovky. Pacienti stěžující si na poruchy zraku mají být vyšetřeni, aby byla umožněna včasná diagnostika a řešení migrace implantátu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o intravitreálním použití fluocinolon-acetonidu u těhotných žen jsou omezené. Studie reprodukční toxicity intravitreálně podaného fluocinolon-acetonidu na zvířatech jsou nedostatečné (viz bod 5.3). I když není fluocinolon-acetonid detekovatelný v systémové cirkulaci po lokálním nitroočním ošetření, je fluocinolon potentní kortikoid a dokonce i velmi nízké hladiny systémové expozice mohou představovat určité riziko pro vývoj plodu. Použití přípravku ILUVIEN v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Systémově podávaný fluocinolon-acetonid je vylučován do mateřského mléka. I když se očekává, že systémová expozice u kojících žen po intravitreálním podání fluocinolon-acetonidu je velmi nízká, je nutno na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku rozhodnout, zda přerušit kojení nebo podávání přípravku ILUVIEN nezahájit.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje týkající se fertility. Nicméně účinky na plodnost u mužů a žen jsou nepravděpodobné, protože systémová expozice fluocinolon-acetonidu po intravitreálním podání je velmi nízká.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek ILUVIEN má malý vliv na schopnost řídit a používat stroje. U pacientů se může po podání přípravku ILUVIEN vyskytnout dočasné zhoršení zraku mají se vyhnout řízení nebo používání strojů, dokud to neustoupí.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Diabetický makulární edém

Intravitrealně podaný fluocinolon-acetonid byl hodnocen u 768 subjektů (375 ve skupině 0,2 mikrogramů/den/ILUVIEN; 393 ve skupině 0,5 mikrogramů/den) s diabetickým makulárním edémem v rámci klinických studií FAME. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky léků zahrnovaly operaci katarakty, kataraktu a zvýšený nitrooční tlak.

Ve studiích fáze 3 vyžadovalo 38,4 % subjektů léčených přípravkem ILUVIEN léky na snižování nitroočního tlaku a 4,8 % vyžadovalo operaci na snižování nitroočního tlaku. Použití léků na snižování nitroočního tlaku bylo podobné u subjektů, kteří podstoupili dvě nebo více ošetření přípravkem ILUVIEN.

Během studií fáze 3 byly hlášeny dva případy endoftalmitidy u subjektů léčených přípravkem ILUVIEN. To představuje incidenci 0,2 % (2 případy rozdělené na 1022 injekci).

Vzhledem k tomu, že většina subjektů v klinických studiích FAME dostala pouze jeden implantát (viz bod 5.1), nejsou dlouhodobé implikace retence nebiodegradabilního implantátu uvnitř oka známy.

V klinických studiích FAME ukazují 3leté údaje, že se příhody, jako je katarakta, zvýšený nitrooční tlak a mušky objevovaly pouze mírně častěji u subjektů, kteří dostávali 2 nebo více implantátů. To je považováno za funkci zvýšené expozice léku a nikoliv za účinek samotného implantátu.

V neklinických studiích se nevyskytly doklady pro zvýšení bezpečnostních rizik kromě změn čočky v oku králíka s 2-4 implantáty za 24 měsíců. Implantát je vyroben z polyimidu a je prakticky podobný haptice intraokulární čočky. Proto se očekává, že zůstane uvnitř oka inertní.

Neinfekční uveitida postihující zadní segment

Bezpečnostní profil pro neinfekční uveitidu postihující zadní segment oka je založen na dvou 36měsíčních pivotních studiích uveitidy (PSV-FAI-001 a PSV-FAI-005). V současné době jsou k dispozici údaje pro 36 měsíců u PSV-FAI-001 a 12 měsíců u PSV-FAI-005. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky zahrnují zvýšený nitrooční tlak, kataraktu a krvácení do spojivky. Méně často hlášenými, ale závažnými nežádoucími účinky, byly krvácení do optického disku a odchlípení sítnice.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly považovány jako související s léčbou z klinických studií fáze III (DMO a uveitida) a spontánního hlášení a jsou klasifikovány dle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($\leq 1/10000$). V rámci jednotlivých skupin frekvence jsou nežádoucí účinky řazeny dle klesající závažnosti.

Infekce a infestace	<i>Méně časté:</i> Endoftalmitida
Poruchy nervového systému	<i>Méně časté:</i> Bolesti hlavy
Poruchy oka	<i>Velmi časté:</i> katarakta ¹ , zvýšený nitrooční tlak ² <i>Časté:</i> glaukom ³ , odchlípení sítnice, krvácení do optického disku*, krvácení do sklivce, snížená zraková ostrost, defekt zorného pole*, makulární fibróza*, krvácení do spojivky ⁴ , rozmazané vidění (viz také bod 4.4) ⁵ , hypotonie oka ⁶ , sklivcové plovoucí zákaly ⁷ , buňky v přední komoře*, sklivcové opacity*, pocit cizího tělesa v očích*, suché oko*, fotopsie*, bolesti oka ⁸ . <i>Méně časté:</i> Retinální cévní okluze ⁶ , porucha optického nervu, makulopatie, atrofie optiku, vřed spojivky, neovaskularizace duhovky, retinální exsudáty, degenerace sklivce, odchlípení

	sklivce, odchlípení cévnatky*, eroze rohovky*, rohovková depozita, zakalení zadní kapsuly, adheze duhovky, blefarospasmus*, edém oka* ¹⁰ , oční hyperemie, ztenčení sklery, výtok z oka, pruritus oka
Poranění, otravy a procedurální komplikace	<i>Méně časté:</i> Extruze implantátu, implantát v rovině pohledu, komplikace zákroku, bolest při zákroku
Chirurgické a léčebné postupy	<i>Velmi časté:</i> operace katarakty <i>Časté:</i> trabekulektomie, operace glaukomu, vitrektomie, trabekuloplastika <i>Méně časté:</i> odstranění extrudovaného implantátu ze sklery
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<i>Méně časté:</i> dislokace přístroje (migrace implantátu), která může vést k edému rohovky

**Pozorováno pouze u pacientů s uveitidou*

¹ Zahrnuje MedDRA terminologii pro kataraktu (jinak nespecifikováno), subkapsulární kataraktu, kortikální kataraktu, nukleární kataraktu a diabetickou kataraktu.

² Zahrnuje MedDRA terminologii pro zvýšení nitroočního tlaku a oční hypertenzi.

³ Zahrnuje MedDRA terminologii pro glaukom, glaukom s otevřeným úhlem, hraniční glaukom, cupping optického nervu a zvýšení poměru jamky/disku optického nervu.

⁴ Zahrnuje MedDRA terminologii pro krvácení do spojivky, hyperemii spojivky.

⁵ Zahrnuje MedDRA terminologii pro rozmazané vidění a poruchu zraku.

⁶ Zahrnuje MedDRA terminologii pro snížení nitroočního tlaku.

⁷ Zahrnuje MedDRA terminologii pro myodesopsii.

⁸ Zahrnuje MedDRA terminologii pro bolesti oka, podráždění oka a oční diskomfort.

⁹ Zahrnuje MedDRA terminologii pro okluzi retinální žíly, okluzi retinální arterie a vaskulární retinální okluzi.

¹⁰ Zahrnuje MedDRA terminologii pro edém oka, edém spojivky, edém rohovky.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Dlouhodobé použití kortikosteroidů může způsobovat kataraktu a zvýšení nitroočního tlaku.

Frekvence výskytu uvedená níže reflektuje nálezy u všech pacientů ve studiích FAME. Pozorované frekvence u pacientů s chronickou DMO nebyl významně odlišný od výskytu v celkové populaci.

Studie diabetického makulárního edému fáze 3

Incidence katarakty u fakických pacientů byla v klinických studiích fáze 3 asi 82 % u pacientů léčených přípravkem ILUVIEN a 50 % u pacientů se simulovanou léčbou. 80 % fakických pacientů léčených přípravkem ILUVIEN vyžadovalo operaci katarakty do 3. roku ve srovnání s 27 % pacientů se simulovanou léčbou s tím, že většina pacientů vyžadovala operaci do 21 měsíců. Zadní subkapsulární katarakta je nejčastější typ katarakty související s kortikosteroidy. Operace tohoto typu katarakty je obtížnější a může být spojena s vyšším rizikem chirurgických komplikací.

Ve studiích DMO byly pacienti s výchozím NOT > 21 mmHg vyloučeny. Incidence zvýšeného nitroočního tlaku byla 37 % a 38 % pacientů vyžadovalo léky na snižování nitroočního tlaku, přičemž polovina z nich vyžadovala minimálně dva léky pro kontrolu NOT. Použití léků na snižování nitroočního tlaku bylo podobné u pacientů, u kterých byla aplikována léčba dalším implantátem během studie. Kromě toho 5,6 % (21/375) pacientů, kteří dostali implantát, vyžadovalo chirurgickou nebo laserovou operaci pro kontrolu nitroočního tlaku (trabekuloplastika 5 (1,3 %), trabekulektomie 10 (2,7 %), endocykloablace 2 (0,5 %) a další chirurgické metody 6 (1,6 %)).

V podskupině pacientů s vyšším než středním nitroočním tlakem na začátku (≥ 15 mmHg), 47 % vyžadovalo přípravky na snižování nitroočního tlaku a podíl chirurgických a laserových zákroků se zvýšil na 7,1 %. V této podskupině bylo 5 pacientů (2,2 %) léčeno pomocí trabekuloplastiky, 7 (3,1 %) pomocí trabekulektomie, 2 (0,9 %) pomocí endocykloablace a 4 (1,8 %) pomocí další chirurgické metody pro léčbu glaukomu.

Studie uveitidy fáze 3

Tabulka 1: Nežádoucí účinky zahrnující NOT, kataraktu a hypotonii v populacích k léčbě (ITT) ve studiích PSV-FAI-001 a PSV-FAI-005.

Populace ITT				
	PSV-FAI-001 (36 měsíců)		PSV-FAI-005 (12 měsíců)	
	FAI vložka	Simulovaná injekce	FAI vložka	Simulovaná injekce
Počet randomizovaných subjektů	87	42	101	52
Průměrné trvání expozice (dny) (SD)	1055 (139,47)	1029 (191,09)	354 (37,56)	354 (37,56)
Léky snižující NOT n(%)	37 (42,5)	14 (33,3)	51 (50,5)	27 (51,9)
NOT > 25 mmHg, n(%)	21 (24,1)	10 (23,8)	22 (21,8)	2 (3,8)
NOT > 30 mmHg, n(%)	14 (16,1)	5 (11,9)	15 (14,9)	1 (1,9)
Operace snižující NOT, n(%)	5 (5,7)	5 (11,9)	1 (1,0)	0
NU NOT, n(%)	28 (32,2)	13 (31,0)	30 (29,7)	1 (1,9)
Operace katarakty, n (%) na základě fakických pacientů	31 (73,8)	5 (23,8)	11 (18)	4 (11,4)
NU katarakty, n(%)	37 (42,5)	10 (23,8)	29 (47,5)	11 (31,4)
Hypotonie, n(%)	9 (10,3)	5 (11,9)	13 (12,9)	0 (0,0)

Ve studii uveitidy fáze 3 nebyly ve skupině léčené flucinolon-acetonidem zaznamenány žádné případy endoftalmitidy.

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 popsán žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: PROTIZÁNĚTLIVÁ LÉČIVA, kortikosteroidy, samotné

ATC kód: S01BA15

Kortikosteroidy inhibují zánětlivou odpověď na různé vyvolávající látky. Inhibují otok, fibrinová depozita, dilataci kapilár, migraci leukocytů, kapilární proliferaci, proliferaci

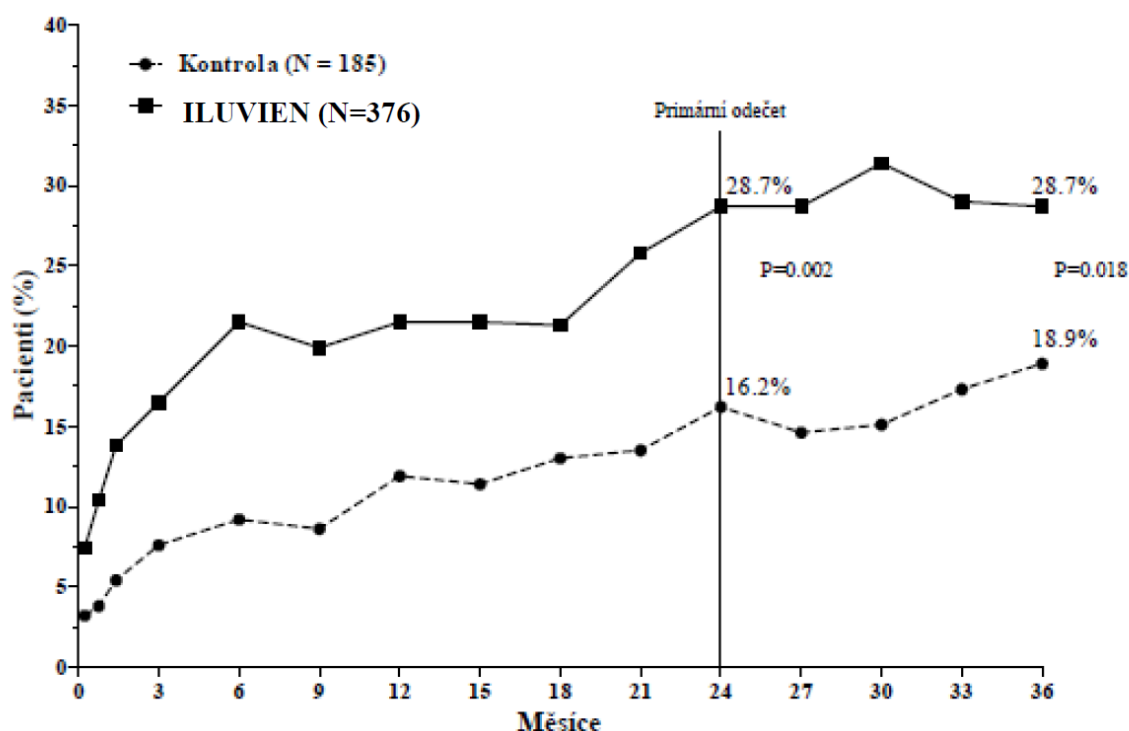
fibroblastů, depozita kolagenu a vznik jizev související se zánětem.

Kortikosteroidy pravděpodobně působí prostřednictvím indukce inhibičních proteinů fosfolipázy A, souhrnně označovaných jako lipokortiny. Předpokládá se, že tyto proteiny kontrolují biosyntézu potentních mediátorů zánětu, jako jsou prostaglandiny a leukotrieny inhibicí uvolnění společných prekurzorů arachidonové kyseliny. Kyselina arachidonová je uvolňována z membránových fosfolipidů prostřednictvím fosfolipázy A₂. Kortikosteroidy také prokazatelně redukuje hladinu vaskulárního endotheliálního růstového faktoru, což je protein, který zvyšuje cévní permeabilitu a způsobuje otok.

Diabetický makulární edém:

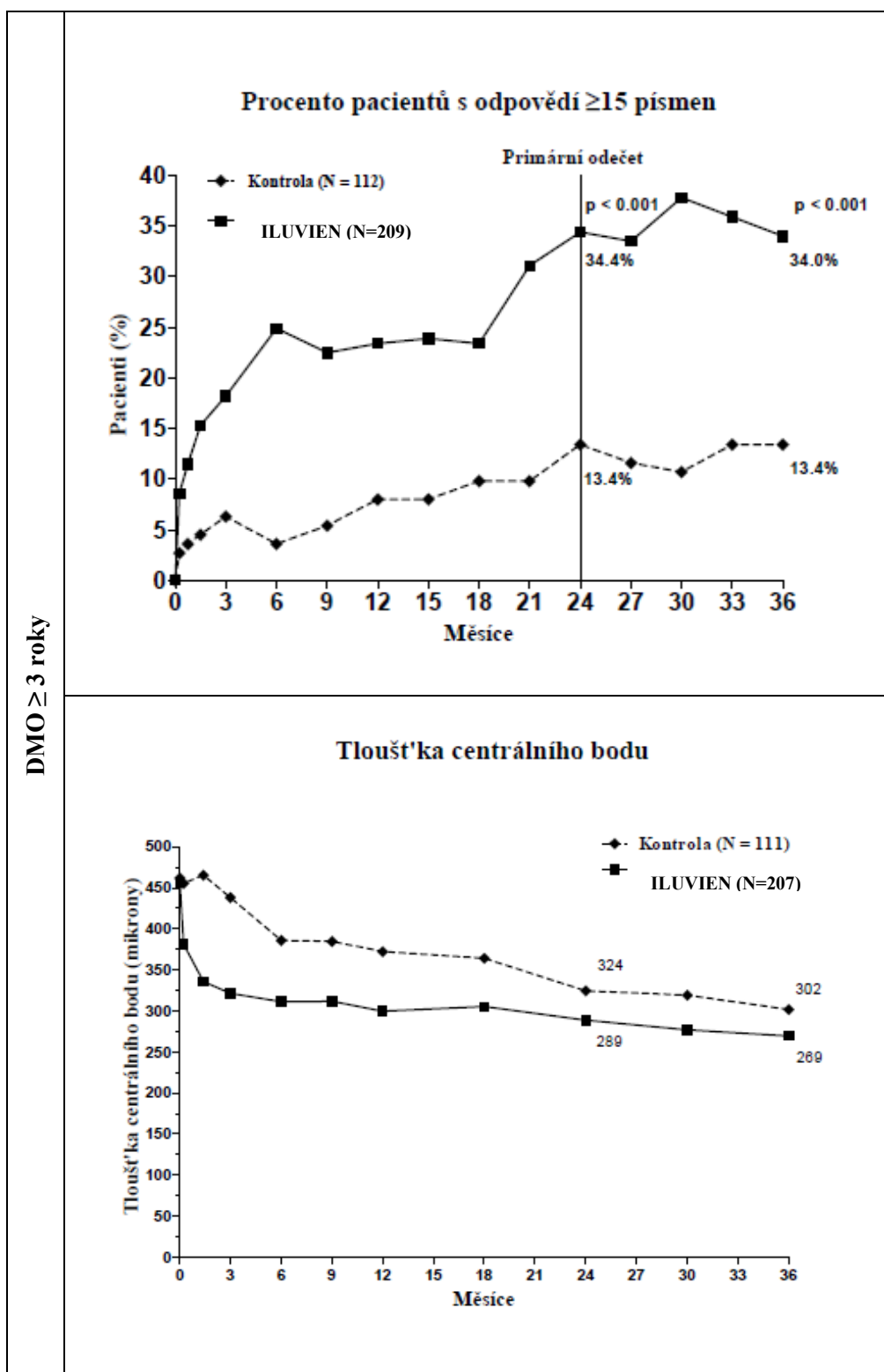
Účinnost přípravku ILUVIEN byla hodnocena ve dvou randomizovaných, multicentrických, dvojité zaslepených paralelních studiích zahrnujících pacienty s diabetickým makulárním edémem, kteří byli dříve léčeni laserovou fotokoagulací minimálně jednou, z nichž každá zahrnovala tři roky sledování. 74,4 % pacientů bylo léčeno 1 implantátem, 21,6 % bylo léčeno 2 implantáty, 3,5 % bylo léčeno 3 implantáty a 0,5 % 4 implantáty a 0 % > 4 implantáty). Primární cílový bod účinnosti v obou studiích byl podíl pacientů, jejichž zrak se zlepšil o 15 písmen nebo více po 24 měsících. U každé z těchto studií byl splněn primární cílový bod pro přípravek ILUVIEN (viz obrázek 1 pro integrované výsledky primárního cílového bodu účinnosti).

Obrázek 1: Procento subjektů se zlepšením o ≥ 15 písmen oproti výchozímu stavu, integrované studie FAME

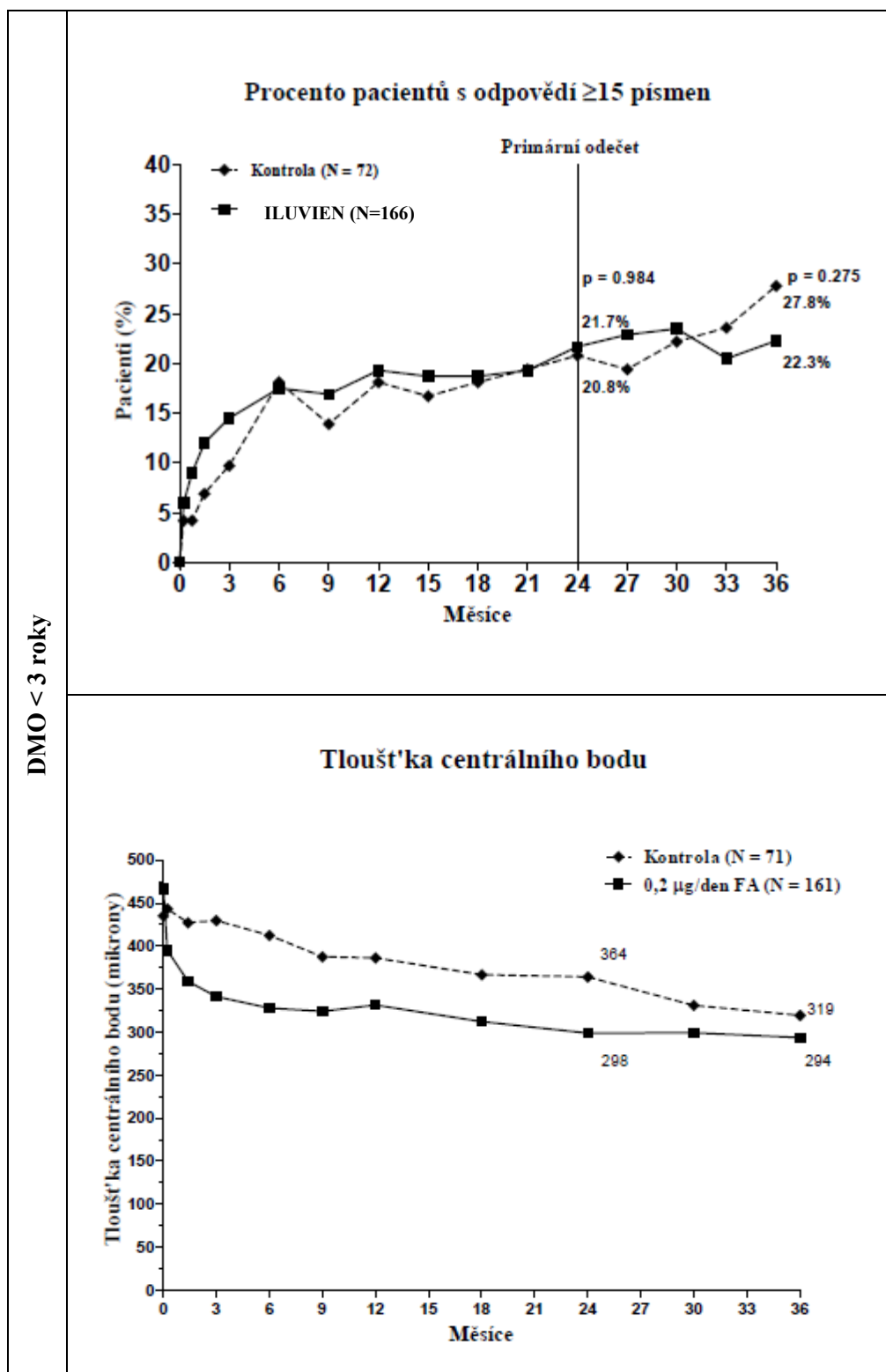


Když byla hodnocena účinnost jako funkce trvání choroby, pacienti s trváním DMO větším, než je medián (≥ 3 roky), měli významně příznivou reakci na přípravek ILUVIEN, zatímco pacienti s kratším trváním DMO nevykazovali další přínos proti kontrolní léčbě s ohledem na zlepšení zraku (Obrázek 2 a 3). Tyto údaje z podskupiny podporují indikaci v bodě 4.1 o použití u pacientů s chronickou DMO (tzn. trvání alespoň 3 roky).

Obrázek 2: Srovnání procenta pacientů se zlepšením ≥ 15 písmen oproti výchozímu BCVA (nejlépe upravené ostrosti zraku) a průměrná změna od výchozí hodnoty překročení tloušťky centrálního bodu podle skupiny trvání DMO ≥ 3 roky



Obrázek 3: Srovnání průměrné změny od výchozí hodnoty překročení tloušťky centrálního bodu a procento pacientů se zlepšením ≥ 15 písmen od výchozího BCVA podle skupiny trvání DMO < 3 roky



Byla dokončena studie IRISS, 6letá poregistrační studie bezpečnosti (M-01-12-001), zahrnující údaje od 556 pacientů (695 očí), která neprokázala žádná další bezpečnostní rizika k těm, která byla zjištěna ve studiích FAME.

Neinfekční uveitida zadního segmentu

Program vývoje přípravku ILUVIEN pro neinfekční uveitidu postihující zadní segment oka zahrnuje dvě studie fáze 3 hodnotící bezpečnost a účinnost fluocinolon-acetonidu 0,2 mikrogramu/den ve srovnání se simulovanou injekcí v průběhu 36měsíčního období. Obě studie jsou prospektivní, randomizované, dvojité zaslepené, simulovanou injekcí kontrolované, multicentrické studie zahrnující celkem 282 pacientů, kteří dostávali buď jednorázovou léčbu fluocinolon-acetonidem (188 subjektů) nebo simulovanou injekci (94 subjektů). Kritéria způsobilosti byla navržena pro nábor subjektů s recidivující nebo persistentní chorobou. Výchozí oční charakteristiky pacientů zařazených do studií jsou uvedeny v tabulce 2:

Tabulka 2: Výchozí oční charakteristiky hodnoceného oka (populace k léčbě ITT): PSV-FAI-001 a PSV-FAI-005

Populace ITT				
	PSV-FAI-001		PSV-FAI-005	
	FAI vložka (N=87)	Simulovan á léčba (N=42)	FAI vložka (N=101)	Simulovan á léčba (N=52)
BCVA písmena, průměr (SD)	66,9(15,49)	64,9(15,53)	66,4(15,85)	63,6(16,82)
Závažnost zakalení sklivce 0/0,5+	48 (55,2)	21 (50,0)	37(36,6)	14(27,0)
1/2+	39 (44,8)	21(50,0)	64(63,3)	38(73,1)
3/4+	0	0	0	0
Buňky přední komory 0/0,5+	77(88,5)	33(78,6)	93(92,0)	49(94,3)
1/2+	10(11,5)	9(21,4)	8(7,9)	3(5,8)
3/4+	0	0	0	0
Nitrooční tlak (NOT) Průměr (SD)	13,9 (3,12)	13,6 (3,15)	13,3 (3,07)	13,1 (2,60)
Závažnost makulárního edému (μm) CST<300	37 (42,5)	14 (33,3)	70 (69,3)	36 (69,2)
CST≥300	48 (55,2)	27 (64,3)	30 (29,7)	14 (26,9)

BCVA = nejlepší korigovaná zraková ostrost; CST = tloušťka centrálního podpole; SD=standardní odchylka
Údaje jsou číslo (%) s výjimkou, kde je specifikováno.

Primární koncový parametr účinnosti byl založen na podílu subjektů s absencí recidivy uveitidy mezi randomizací a 6. měsícem, kde byla recidiva definována jako:

- (a) ≥ 2 krokové zvýšení počtu buněk ve vysoko výkonném poli ve srovnání s výchozím stavem nebo jakýkoliv časový bod návštěvy před měsícem 6, nebo
- (b) zvýšení zákalu sklivce ≥ 2 kroky ve srovnání s výchozím stavem nebo jakýkoliv časový bod návštěvy před měsícem 6, nebo
- (c) ztráta nejlépe korigované zrakové ostrosti ≥ 15 písmen ve srovnání s výchozím stavem při jakémkoliv časovém bodu návštěvy před měsícem 6.

Jakékoliv kritérium použité pro definici recidivy muselo být přičteno pouze neinfekční uveitidě. Subjekt, u něhož se dříve nevyskytla recidiva, definovaná v bodech (a), (b), (c), a který užíval systémové kortikostereoidy nebo imunosupresiva nebo intra-/periokulární nebo topické kortikostereoidy v hodnoceném oku kdykoliv během studie před měsícem 6, byl považován za subjekt s recidivou. Recidiva mohla být léčena pomocí standardní péče dle kritérií definovaných protokolem.

V každé klinické studii fáze 3 byl splněn primární koncový parametr. V tabulce 3 a 4 jsou uvedeny výsledky primárních koncových parametrů účinnosti se srovnáním podílu recidiv uveitidy v hodnoceném oku proti simulované kontrole. Viz obrázek 4, kde je uvedeno srovnání času do recidivy uveitidy v těchto léčebných skupinách.

Tabulka 3: Podíl subjektů s recidivou uveitidy v hodnoceném oku během 6 měsíců (populace ITT): PSV-FAI-001 a PSV-FAI-005

Populace ITT				
	PSV-FAI-001		PSV-FAI-005	
	FAI vložka (N=87)	Simulovaná injekce (N=42)	FAI vložka (N=101)	Simulovaná injekce (N=52)
Recidiva během 6 měsíců, n (%)	24 (27,6)	38 (90,5)	26 (25,7 %)	31 (59,6 %)
Žádná recidiva během 6 měsíců, n (%)	63 (72,4)	4 (9,5)	75 (74,3 %)	21 (40,4 %)
Rozdíl od simulované léčby ¹				
Poměr šancí	24,94		4,26	
95% IS	8,04, 77,39		2,09, 8,67	
Hodnota P	<0,001		<0,001	
Rozdíl od simulované léčby ²				
Procentuální rozdíl	62,9 %		33,9 %	
95% IS	(50,0 %, 75,8 %)		(18,0 %, 49,7 %)	
Hodnota P	<0,001		<0,001	

¹ Poměr šancí a 95% interval spolehlivosti vychází z Mantel-Haenszelova testu. Hodnota P vychází z chí-square testu upraveným pro kontinuitu srovnávajícím mezi léčebnými skupinami počet subjektů s a bez recidivy uveitidy po 6 měsících.

² Hodnota P vychází z Cochran-Mantel-Haenszelova chí-square testu pro obecné asociace srovnávajícím mezi léčebnými skupinami počet subjektů s nebo bez recidivy uveitidy po 6 měsících.

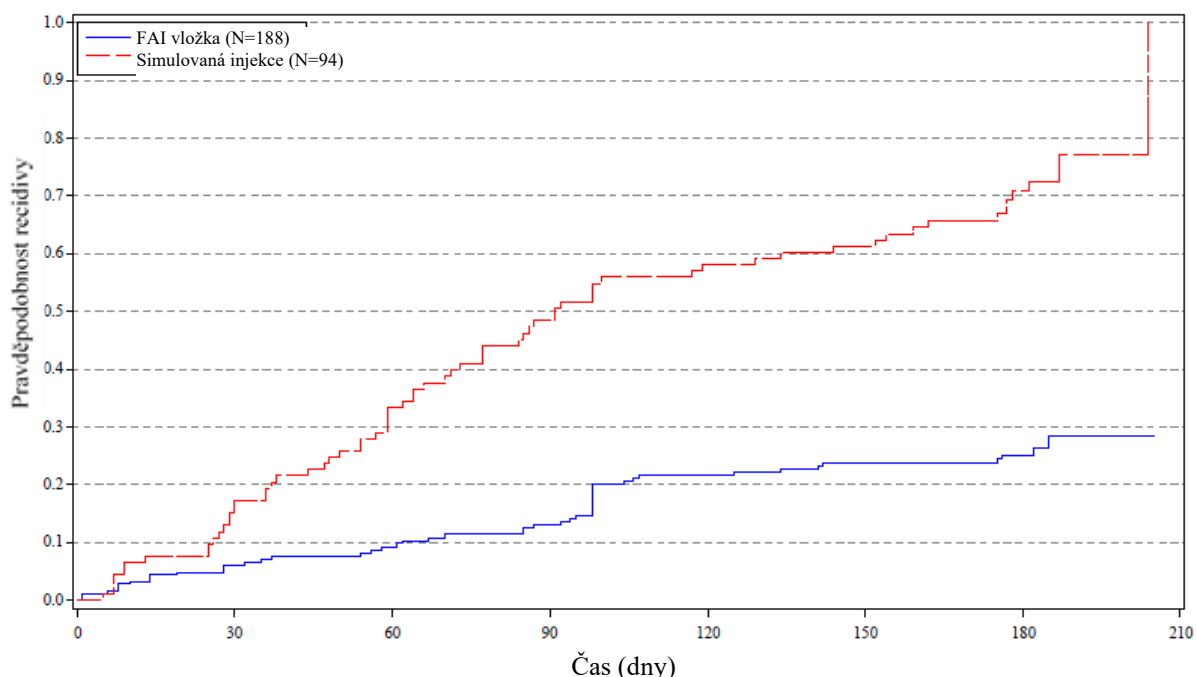
Tabulka 4: Podíl subjektů s recidivující uveitidou v hodnoceném oku během 6 měsíců (populace ITT): souhrn studií uveitidy

Populace ITT		
	FAI vložka (N=188)	Simulovaná injekce (N=94)
Recidiva během 6 měsíců, n (%)	50 (26,6)	69 (73,4)
Žádná recidiva během 6 měsíců, n (%)	138 (73,4)	25 (26,6)
Rozdíl od simulované léčby ¹		
Poměr šancí	7,62	
95% IS	(4,35; 13,34)	
Hodnota P	<0,001	
Rozdíl od simulované léčby ²		
Procentuální rozdíl	46,8 %	
95% IS	(35,9 %, 57,8 %)	
Hodnota P	<0,001	

¹ Poměr šancí a 95% interval spolehlivosti vychází z Mantel-Haenszelova testu. Hodnota P vychází z chí-square testu upraveným pro kontinuitu srovnávajícím mezi léčebnými skupinami počet subjektů s a bez recidivy uveitidy po 6 měsících.

² Hodnota P vychází z Cochran-Mantel-Haenszelova chí-square testu pro obecné asociace srovnávajícím mezi léčebnými skupinami počet subjektů s nebo bez recidivy uveitidy po 6 měsících.

Obrázek 4: Kaplan-Meier záznam času do prvních recidiv uveitidy v hodnoceném oku během 6 měsíců (ITT): souhrn studií uveitidy



Hodnota p ($p < 0,001$) srovnávající dvě distribuce času do recidivy uveitidy je založena na log-rank testu.

V populaci ITT byla recidiva uveitidy v hodnoceném oku hlášena po 6 měsících významně ($p < 0,001$) nižší ve skupině s přípravkem ILUVIEN (37,9%) ve srovnání se skupinou se simulovanou injekcí (97,6%); poměr šancí pro rozdíl od simulované injekce byl 67,09 (95% IS: 8,81, 511,06).

Přetrvávání účinnosti bylo prokázáno pomocí výsledků v 36. měsíci ve studii fáze 3 zahájené jako první (PSV-FAI-001) (viz tabulka pro výsledky PSV-FAI-001 primárního koncového bodu účinnosti srovnávající podíl recidivu uveitidy v hodnoceném oku versus simulovaná kontrola a obrázek pro srovnání času do recidivy uveitidy v těchto léčebných skupinách).

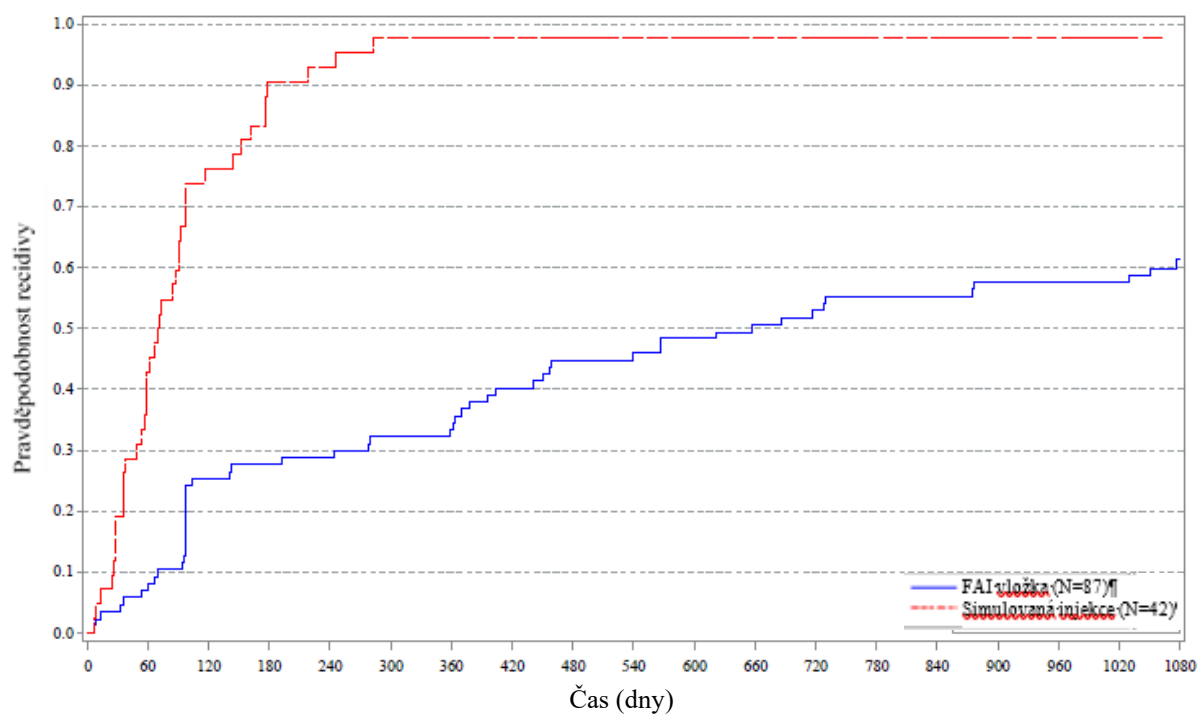
Tabulka 5: Podíl subjektů s recidivou uveitidy v hodnoceném oku během 36 měsíců (populace ITT) PSV-FAI-001

Populace ITT		
	FAI vložka (N=87)	Simulovaná injekce (N=42)
Recidiva během 36 měsíců, n (%)	57 (65,5%)	41 (97,6%)
Žádná recidiva během 36 měsíců, n (%)	30 (34,5%)	1 (2,4%)
Rozdíl od simulované injekce ¹		
Poměr šancí	21,58	
95% IS	(2,83; 164,70)	
Hodnota P	<0,001	
Rozdíl od simulované léčby ²		
Procentuální rozdíl	32,1%	
95% IS	(21,1%, 43,1%)	
Hodnota P	<0,001	

¹ Poměr šancí a 95% interval spolehlivosti vychází z Mantel-Haenszelova testu. Hodnota P vychází z chí-square testu upraveného pro kontinuitu srovnávajícím mezi léčebnými skupinami počtu subjektů s a bez recidivy uveitidy po 36 měsících.

² Hodnota P vychází z Cochran-Mantel-Haenszelova chí-square testu pro obecné asociace srovnávajícím mezi léčebnými skupinami počet subjektů s nebo bez recidivy uveitidy po 36 měsících.

Obrázek 5: Kaplan-Meier záznam času do prvních recidiv uveitidy v hodnoceném oku během 36 měsíců (populace ITT): PSV-FAI-001



V populaci ITT byla recidiva uveitidy v hodnoceném oku během 36 měsíců významně nižší ($p < 0,001$) ve skupině s přípravkem ILUVIEN ve srovnání se skupinou se simulovanou injekcí.

Tabulka 6: Počet recidiv uveitidy v hodnoceném oku během 6 měsíců (populace k léčbě (ITT): PSV-FAI-001 a PSV-FAI-005

Populace ITT				
	PSV-FAI-001		PSV-FAI-005	
	FAI vložka (N=87)	Simulovaná injekce (N=42)	FAI vložka (N=101)	Simulovaná injekce (N=52)
Celkový počet recidiv	36	70	59	53
Počet pacientů s minimálně jednou recidivou	24	38	26	31
Počet recidiv na jednoho pacienta				
N	87	42	101	52
Průměr (SD)	0,4 (0,76)	1,7 (1,07)	0,6 (1,34)	1,0 (1,21)
Medián	0,0	1,0	0,0	1,0
Minimum, maximum	(0, 3)	(0, 5)	(0, 9)	(0, 6)
0	63 (72,4%)	4 (9,5%)	75 (74,3%)	21 (40,4%)
1	14 (16,1%)	18 (42,9%)	12 (11,9 %)	18 (34,6%)
2	8 (9,2%)	10 (23,8%)	4 (4,0 %)	8 (15,4%)
3	2 (2,3%)	9 (21,4%)	7 (6,9%)	3 (5,8 %)
4	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)	1 (1,9%)
5	0 (0,0%)	1 (2,4%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)
>5	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)	1 (1,9%)
Rozdíl od simulované léčby ¹				
Odhad	-1,3		-0,4	
95% IS	(-1,62; -0,88)		(-0,87; 0,00)	
P hodnota	<0,001		0,051	

¹ Hodnota P vychází z variační analýzy jednoho vzorku s léčebnou skupinou jako fixním efektem srovnávajícím průměrný počet recidiv uveitidy během 36 měsíců.

Tabulka 7: Počet recidiv uveitidy v hodnoceném oku během 36 měsíců (cíl léčit (populace ITT): PSV-FAI-001

Populace ITT		
	FAI vložka (N=87)	Simulovaná injekce (N=42)
Celkový počet recidiv	149	223
Počet pacientů s minimálně jednou recidivou	57	41
Počet recidiv na jednoho pacienta		
N	87	42
Průměr (SD)	1,7 (2,42)	5,3 (3,84)
Medián	1,0	5,0
Minimum, maximum	(0, 15)	(0, 15)
0	30 (34,5%)	1 (2,4%)
1	29 (33,3%)	5 (11,9%)
2	7 (8,0%)	7 (16,7%)
3	8 (9,2%)	4 (9,5%)
4	4 (4,6%)	3 (7,1%)
5	2 (2,3%)	5 (11,9%)
>5	7 (8,0%)	17 (40,5%)
Rozdíl od simulované léčby ¹		
Odhad	-3,6	
95% IS	(-4,89; -2,30)	
P hodnota	<0,001	

¹ Hodnota P vychází z variační analýzy jednoho vzorku s léčebnou skupinou jako fixním efektem srovnávajícím průměrný počet recidiv uveitidy během 36 měsíců.

Pacienti léčení přípravkem ILUVIEN měli významně méně recidiv během 36 měsíců než pacienti, kteří byli léčení simulovanou léčbou (1,7 recidiv vs. 5,3 recidiv, $p < 0,001$).

Tabulka 8: Počet doplňkových terapií pro uveitidu v hodnoceném oku během 36 měsíců (populace ITT): PSV-FAI-001 a PSV-FAI-005

Populace ITT				
	PSV-FAI-001		PSV-FAI-005	
	FAI vložka (N=87)	Simulovaná injekce (N=42)	FAI vložka (N=101)	Simulovaná injekce (N=52)
Systémové steroidy nebo imunosupresiva				
Celkový počet recidiv	21	24	25	14
Počet subjektů s minimálně jednou recidivou	13 (14,9%)	16 (38,1%)	14 (13,9%)	11 (21,2%)
Rozdíl od simulované léčby ¹				
Procentuální rozdíl	23,2%		7,3%	
95% IS	(6,7%; 39,6%)		(-5,7%; 20,3%)	
Hodnota P	0,003		0,249	
Intra/periokulární steroidy				
Celkový počet recidiv	5	35	2	19
Počet subjektů s minimálně jednou recidivou	5(5,7%)	24(57,1%)	2(2%)	19(36,5%)
Rozdíl od simulované léčby ¹				
Procentuální rozdíl	51,4%		34,6%	
95% IS	(35,7%; 67,1%)		(21,2%; 47,9%)	
Hodnota P	<0,001		<0,001	
Topický steroid				
Celkový počet recidiv	17	22	11	17
Počet subjektů s minimálně jednou recidivou	15(17,2%)	18(42,9%)	10 (9,9%)	12(23,1%)
Rozdíl od simulované léčby ¹				
Procentuální rozdíl	25,6%		13,2%	
95% IS	(8,7%; 42,6%)		(0,3%; 26,0%)	
Hodnota P	0,002		0,028	

¹ Hodnota P vychází z Cochran-Mantel-Haenszelova chi-square testu pro obecné asociace srovnávající mezi léčebnými skupinami počet subjektů s nebo bez použití doplňkové léčby.

Tabulka 9: Počet doplňkových terapií pro uveitidu v hodnoceném oku během 36 měsíců (populace ITT): PSV-FAI-001

Populace ITT		
	FAI vložka (N=87)	Simulovaná injekce (N=42)
Systémové steroidy nebo imunosupresiva		
Celkový počet recidiv	61	45
Počet subjektů s minimálně jednou recidivou	30 (34,5%)	21 (50,0%)
Rozdíl od simulované léčby ¹		
Procentuální rozdíl	15,5%	
95% IS	(-2,6%; 33,6%)	
Hodnota P	0,092	
Intra/periokulární steroidy		
Celkový počet recidiv	23	99
Počet subjektů s minimálně jednou recidivou	17 (19,5%)	29 (69,0%)
Rozdíl od simulované léčby ¹		
Procentuální rozdíl	49,5%	
95% IS	(33,2%; 65,8%)	
Hodnota P	<0,001	
Topický steroid		
Celkový počet recidiv	40	47
Počet subjektů s minimálně jednou recidivou	24 (27,6%)	24 (57,1%)
Rozdíl od simulované léčby ¹		
Procentuální rozdíl	29,6%	
95% IS	(11,9%; 47,2%)	
Hodnota P	0,001	

¹ Hodnota P vychází z Cochran-Mantel-Haenszelova chi-square testu pro obecné asociace srovnávající mezi léčebnými skupinami počet subjektů s nebo bez použití doplňkové léčby.

Významně méně pacientů léčených přípravkem ILUVIEN versus simulovaná léčba vyžadovalo doplňkové intra/periokulární steroidy (19,5 % vs 69,0%, $p < 0,001$) nebo topické steroidy (27,6 % vs 57,1 %, $p = 0,001$). Méně pacientů vyžadovalo doplňkovou léčbu systémovými steroidy nebo imunosupresivní terapií (34,5 % vs 50,0%, $p = 0,092$).

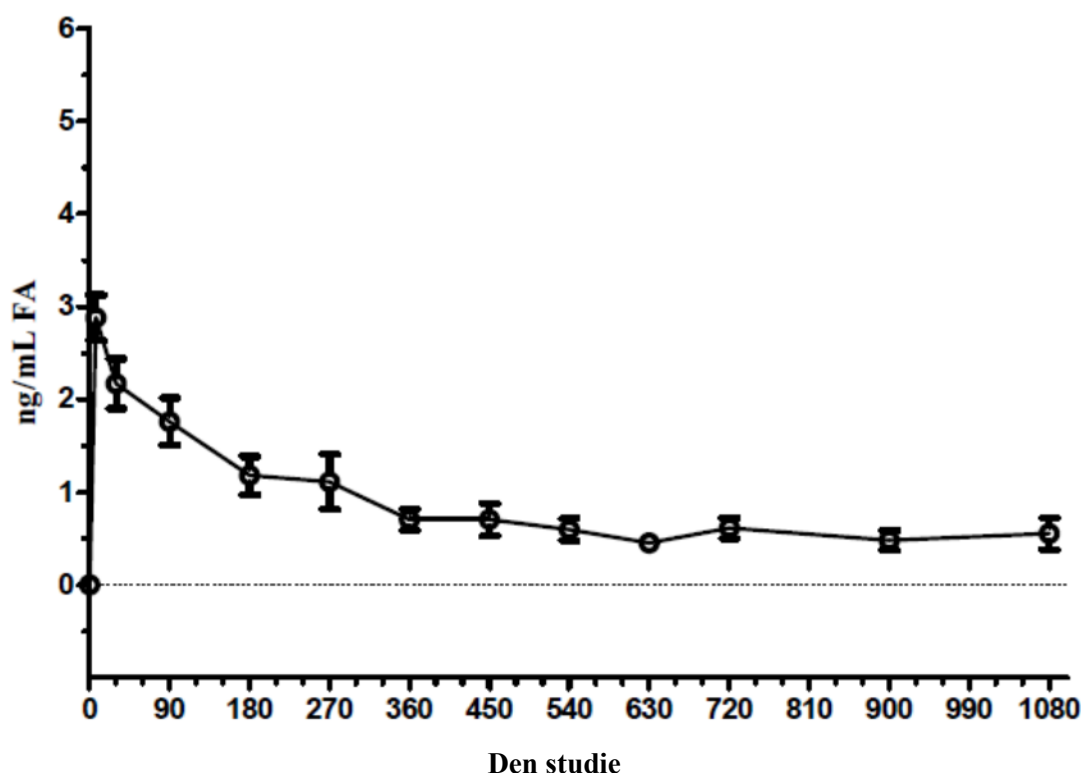
Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s intravitreálně podávaným fluocinolon-acetonidem u všech podskupin pediatrické populace pro léčbu diabetického makulárního edému. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ve farmakokinetických studiích u člověka (C-01-06-002, studie FAMOUS) byly koncentrace fluocinolon-acetonidu v plazmě nižší, než dolní mez kvantifikace analýzy (100 pg/ml) ve všech časových bodech od dne 1 do měsíce 36. Maximální koncentrace fluocinolon-acetonidu ve sklivci byla pozorována v den 7 pro většinu pacientů. Koncentrace fluocinolon-acetonidu ve sklivci se snižovaly v průběhu prvních 3 – 6 měsíců a zůstaly prakticky stejné do 36. měsíce u subjektů, které nebyly léčené opakovaně. U pacientů, kteří byli léčeni opakovaně, se objevila druhá vrcholová koncentrace fluocinolon-acetonidu podobná té, která se vyskytla po úvodní dávce. Po opakované

léčbě se koncentrace fluoxinolon-acetonidu ve sklivci vrátily na hladiny přibližně podobné hladinám pozorovaným v době prvního ošetření.

Obrázek 6: Hladiny FA ve sklivci člověka u pacientů, kteří dostali 1 implantát ILUVIEN (studie FAMOUS)



5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Po systémovém podání byly zjištěny teratogenní účinky fluocinolon-acetonidu u myší a králíků. Nejsou dostupné žádné údaje o mutagenicitě, karcinogenicitě nebo vývojové toxicitě fluocinolon-acetonidu po intravitreálním podání. Nicméně intravitreálně podaný fluocinolon-acetonid nebyl detekovatelný systémově a proto se systémové účinky nepředpokládají.

Místní účinky (fokálně degenerativní léze postihující vlákna v zadní polární a zadní kortikální oblasti čočky) byly pozorovány u králíků při dávkách intravitreálního fluocinolon-acetonidu přesahujících klinicky používanou dávku. Místní účinky (fokální retinální jizvení) byly také pozorovány u králíků léčených placebem a fluocinolon-acetonidem v prostředku. Toto jizvení nebylo zjištěno klinicky u člověka a předpokládá se, že je důsledkem anatomických odlišností mezi králíčím a lidským okem.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Polyvinylalkohol
Polyimidová trubička
Silikonové adhezivum

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky
Po prvním otevření fólie okamžitě použijte.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Chraňte před chladem nebo mrazem.
Otevírejte uzavřený tvarovaný fóliový blistr až těsně před aplikací.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Implantát se dodává v jednorázovém aplikátoru s jehlou velikosti 25 G. Jeden sterilní aplikátor obsahuje světle hnědý tyčinkový implantát délky 3,5 mm. Aplikátor je zabalen v tvarovaném fóliovém blistru.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Aplikátor zlikvidujte bezpečně v nádobě na biologicky nebezpečné ostré předměty.
Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Alimera Sciences Europe Limited
77 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

64/016/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25.2.2015
Datum posledního prodloužení registrace: 6. 4. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 8. 2023