

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Oftidor 20 mg/ml oční kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje dorzolamidum 20 mg (což odpovídá dorzolamidi hydrochloridum 22,26 mg).
Pomocné látky se známým účinkem: benzalkonium-chlorid 0,075 mg/ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok

Popis přípravku: Čirý, bezbarvý, mírně viskózní vodný roztok s pH 5,3 – 5,7; osmolalita 270 – 300 mOsmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Oftidor je indikován:

- jako adjuvantní terapie k beta-blokátorům,
- jako monoterapie u pacientů nereagujících na léčbu beta-blokátory nebo u pacientů, u nichž jsou beta-blokátory při léčbě zvýšeného nitroočního tlaku kontraindikovány v následujících případech:
 - při oční hypertenzi,
 - při glaukomu s otevřeným úhlem,
 - při pseudoexfoliativním glaukomu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Při použití v rámci monoterapie se dorzolamid podává v dávce jedna kapka třikrát denně do spojivkového vaku postiženého oka (očí).

Je-li používán jako doplňková léčba spolu s očním beta-blokátorem, podává se dorzolamid v dávce dvakrát denně jedna kapka do spojivkového vaku postiženého oka (očí).

Má-li dorzolamid nahradit jiný oční přípravek proti glaukomu, je nutné vysadit daný přípravek po příslušném dávkování na jeden den a následující den začít podávat dorzolamid.

Používá-li se více než jeden lokálně podávaný oční lék, je nutné podávat léky minimálně s odstupem deseti minut.

Pacienti mají být poučeni, že se nesmí špičkou kapacího uzávěru dotýkat očí ani okolních tkání.

Pacienti mají být rovněž poučeni, že se oční roztoky, pokud se s nimi nezachází správně, mohou kontaminovat běžnými bakteriemi, o kterých je známo, že způsobují oční infekce. Používání kontaminovaných roztoků pak může vést až k závažnému ohrožení oka a následné ztrátě zraku.

Způsob podání

Oční podání.

Při použití nazolakrimální okluze nebo zavření očí po dobu 2 minut se systémová absorpce snižuje. Tím může dojít ke snížení systémových nežádoucích účinků a zvýšení lokálního účinku.

Návod k použití:

1. Umyjte si ruce a pohodlně se posaďte nebo postavte.
2. Z lahvičky sejměte vnější ochranný kryt.
3. Zakloňte hlavu a podívejte se do stropu.
4. Ukazováčkem lehce stáhněte dolní víčko postiženého oka směrem dolů tak, aby mezi víčkem a okem vznikla malá kapsa.
5. Uchopte lahvičku dnem vzhůru nad oko.
6. Přiblížte špičku kapátka lahvičky k oku tak, aby se ho nedotýkala. Dbejte na to, aby se špička kapátka nedotkla oka, prstů nebo jiného povrchu.
7. Opatrně lahvičku stiskněte tak, aby do oka vkápala jedna kapka. Snažte se, abyste přílišným stiskem lahvičky nenakapali do postiženého oka více než jednu kapku.
8. Jestliže se Vám nepodaří vkápnout kapku do oka, postup zopakujte.
9. Ukazováčkem pusťte dolní víčko a lehce zavřete oči.
10. Zavřete oko a stlačte vnitřní koutek oka prstem asi na 2 minuty. Toto opatření napomůže tomu, aby se přípravek nedostal do celého těla.
11. Pokud doktor předepíše nakapání i do druhého oka, zopakujte celý postup i u druhého oka.
12. Po každém použití lahvičku pevně uzavřete.

Pomocí zrcátka nebo za pomoci druhé osoby, která Vám kapky do očí nakape, je tento postup jednodušší.

Pediatrická populace

K dispozici jsou pouze omezené klinické údaje s podáváním dorzolamidu třikrát denně dětským pacientům (informace ohledně pediatrického dávkování viz bod 5.1).

4.3 Kontraindikace

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

Použití dorzolamidu se neověřovalo u pacientů se závažnou poruchou ledvinových funkcí ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$), ani při hyperchloremické acidóze. Vzhledem k tomu, že se dorzolamid a jeho metabolity vylučují převážně ledvinami, je dorzolamid u těchto pacientů kontraindikován.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Dorzolamid nebyl studován u pacientů s poruchou jaterních funkcí a má být proto u těchto pacientů používán s opatrností.

Léčení pacientů s akutním glaukomem s uzavřeným úhlem vyžaduje kromě podávání látek snižujících nitrooční tlak i terapeutické zákroky. U pacientů s akutním glaukomem s uzavřeným úhlem nebylo použití dorzolamidu studováno.

Dorzolamid obsahuje sulfonamidovou skupinu, která se vyskytuje u sulfonamidů, a ačkoli se podává místně, vstřebává se systémově. Proto se mohou při lokální aplikaci vyskytnout stejné nežádoucí reakce jako při podávání sulfonamidů, zahrnující Steven-Johnsonův syndrom a toxickou epidermální nekrolýzu. Vyskytnou-li se známky závažných reakcí nebo dojde-li k reakci z přecitlivělosti, je nutné přestat přípravek používat.

Terapie perorálními inhibitory karboanhydrázy byla kvůli poruchám acidobazické rovnováhy spojena s urolitiázou, a to zvláště u pacientů s ledvinovými kameny v anamnéze. I když nebyly při použití dorzolamidu evidovány žádné poruchy acidobazické rovnováhy, urolitiáza se občas uváděla. Vzhledem k tomu, že dorzolamid je lokální inhibitor karboanhydrázy se systémovým vstřebáváním, může při jeho používání u pacientů s tvorbou ledvinových kamenů v anamnéze existovat zvýšené riziko urolitiázy.

V případě výskytu alergických reakcí (např. konjunktivitidy a reakce očních víček) je nutné zvážit případné přerušování léčby pomocí dorzolamidu.

U pacientů užívajících perorální inhibitory karboanhydrázy a dorzolamid existuje potenciální nebezpečí aditivního účinku. Současné podávání dorzolamidu a perorálního inhibitoru karboanhydrázy se nedoporučuje.

U pacientů s již přítomnými chronickými vadami rohovky a/nebo s nitrooční operací v anamnéze byly při používání očních kapek, roztoku obsahujícího dorzolamid 20 mg/ml popsány otoky rohovky a ireverzibilní dekompenzace rohovky. Lokální dorzolamid je nutno těmto pacientům aplikovat opatrně.

Bylo popsáno odloučení cévnatky současně s oční hypotonií po filtračních procedurách při používání vodních tlumivých terapií.

Přípravek Oftidor obsahuje konzervační látku benzalkonium-chlorid.

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.

Informace pro nositele kontaktních čoček

Konzervační látka, benzalkonium-chlorid, může být absorbována měkkými očními čočkami a může měnit jejich barvu. Kontaktní čočky je třeba před podáním tohoto léčivého přípravku vyjmout a nasadit je zpět až po 15 minutách.

Pediatrická populace:

Dorzolamid se neověřoval do gestačního věku 36 týdnů a ve věku do 1 týdne po porodu. Pacienti s významnou nezralostí ledvinových tubulů mají z důvodu rizika metabolické acidózy dostat dorzolamid teprve po pečlivém zvážení poměru rizika a prospěchu takového podání.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Specifické studie lékových interakcí s dorzolamidem nebyly provedeny.

Při klinických sledováních byl dorzolamid podáván současně s následujícími léky bez známek nepříznivých interakcí: s očním roztokem timololu, očním roztokem betaxololu a systémovými léky včetně ACE-inhibitorů, blokátorů kalciových kanálů, diuretik, nesteroidních protizánětlivých léků včetně kyseliny acetylsalicylové a hormonů (např. estrogenu, insulinu, tyroxinu).

Vztah mezi dorzolamidem a miotiky a adrenergními agonisty nebyl během léčby glaukomu podrobně hodnocen.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Během těhotenství se dorzolamid nemá používat. Údaje o podávání dorzolamidu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. U králíků vykazoval dorzolamid v dávkách toxických pro matku teratogenní účinky (viz bod 5.3).

Kojení

Není známo, zda se dorzolamid/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování dorzolamidu do mléka (viz bod 5.3).

Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání dorzolamidu.

Fertilita

Údaje získané u zvířat nenaznačují vliv léčby dorzolamidem na samčí a samičí fertilitu. Údaje u člověka nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Případné nežádoucí účinky, jako jsou závratě a poruchy zraku mohou ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Oční kapky, roztok obsahující 20 mg/ml dorzolamidu, byly hodnoceny v kontrolovaných i nekontrolovaných klinických studiích u více než 1 400 pacientů. V dlouhodobých studiích u 1 108 pacientů, jimž byly oční kapky, roztok obsahující 20 mg/ml dorzolamidu, aplikovány jako monoterapie nebo jako adjuvantní terapie s oftalmologickým beta-blokátorem, byly nejčastější příčinou ukončení takové léčby (přibližně ve 3 %) nežádoucí účinky na oči v důsledku aplikace léku, kterými byly převážně konjunktivitida a reakce očních víček.

Během klinických studií nebo po uvedení přípravku na trh byly hlášeny následující nežádoucí účinky. Následující nežádoucí byly rozděleny do těchto kategorií: velmi časté: $\geq 1/10$; časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$; méně časté: $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$; vzácné: $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$; není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy imunitního systému				hypersenzitivita*	
Poruchy nervového systému		bolest hlavy		závrať, parestezie	
Poruchy oka	pálení a bodání	keratitis punctata superficialis, slzení, konjunktivitid a, zánět očního víčka, svědění oka, iritace očního víčka, rozmazané vidění	iridocyklitida	podráždění včetně zarudnutí, bolest oka, krusty na okraji víčka, přechodná myopie (která ustoupila po vysazení léčby), edém rohovky, hypotonie oka, odchlípení cévnatky po filtrační operaci	pocit cizího tělesa v oku
Srdeční poruchy					palpitace, tachykardie

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				epistaxe	dyspnoe
Gastro-intestinální poruchy		nauzea, hořká chuť (dysgeuzie)		podráždění hrdla, sucho v ústech	
Poruchy kůže a podkožní tkáně				kontaktní dermatitida, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza	
Poruchy ledvin a močových cest				uroliáza (močový konkrement)	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		astenie/ únava			
Cévní poruchy					hypertenze

*známky a příznaky místních reakcí (palpebrální reakce) a systémové alergické reakce včetně angioedému, kopřivky a svědění, vyrážky, dušnosti, vzácně bronchospazmu

Vyšetření: podávání dorzolamidu nebylo spojeno s klinicky významnou poruchou elektrolytů.

Pediatrická populace

Viz bod 5.1

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

K dispozici jsou pouze omezené informace týkající se předávkování u člověka náhodným nebo záměrným požitím dorzolamid-hydrochloridu.

Příznaky

Následující reakce byly hlášeny po perorálním užití: ospalost; po lokální aplikaci: nauzea, závratě, bolest hlavy, únava, abnormální sny a dysfagie.

Léčba

Léčba má být symptomatická a podpůrná. Může dojít k elektrolytové dysbalanci, k rozvoji acidózy a mohou se projevit účinky na centrální nervový systém. Mají být monitorovány hladiny sérových elektrolytů (zvláště draslíku) a hodnoty pH krve.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiglaukomatika a miotika, inhibitory karboanhydrázy, dorzolamid, ATC kód: S01EC03

Mechanismus účinku

Karboanhydráza (KA) je enzym vyskytující se v mnoha tkáních těla včetně oka. U lidí se karboanhydráza vyskytuje jako četné izoenzymy, z nichž nejaktivnějším je karboanhydráza II (KA-II), která se nachází hlavně v erytrocytech, ale i v ostatních tkáních. Inhibice karboanhydrázy v ciliárním výběžku oka snižuje sekreci komorové vody. Důsledkem je pak snížení nitroočního tlaku (IOP).

Přípravek Oftidor obsahuje dorzolamid-hydrochlorid, což je silný inhibitor lidské karboanhydrázy II. Po vkápnutí do oka dorzolamid snižuje zvýšený nitrooční tlak, ať už související s glaukomem či nikoliv. Zvýšený nitrooční tlak je hlavním rizikovým faktorem v patogenezi postižení očního nervu a ztráty zorného pole. Dorzolamid nevyvolává zúžení zornice a snižuje nitrooční tlak bez výskytu takových nežádoucích účinků, jako je šeroslepost či akomodační spasmus. Dorzolamid ovlivňuje velmi málo tepovou frekvenci či krevní tlak, nebo je neovlivňuje vůbec.

Beta-adrenergní blokátory podávané lokálně rovněž snižují nitrooční tlak snižováním sekrece komorové vody, avšak jiným mechanismem účinku. Studie prokázaly, že je-li dorzolamid přidáván k lokálně podávanému beta-blokátoru, lze pozorovat další snížení nitroočního tlaku; toto zjištění je v souladu s hlášenými aditivními účinky beta-blokátorů a perorálních inhibitorů karboanhydrázy.

Farmakodynamické účinky

Klinické účinky a bezpečnost:

Dospělí

U pacientů s glaukomem nebo oční hypertenzí byla účinnost dorzolamidu podávaného třikrát denně ve formě monoterapie (výchozí hodnota nitroočního tlaku ≥ 23 mmHg) nebo dvakrát denně ve formě adjuvantní terapie k očním beta-blokátorům (výchozí hodnota nitroočního tlaku ≥ 22 mmHg) prokázána obsáhlými klinickými studiemi trvajících až jeden rok. Účinek dorzolamidu na snížení nitroočního tlaku v monoterapii a v doplňkové terapii byl prokázán během celého dne a tento účinek se udržoval i během dlouhodobého podávání. Účinnost během dlouhodobého podávání v monoterapii byla podobná účinnosti betaxololu a o něco nižší než timololu. Když byl dorzolamid podáván v adjuvantní terapii k očním beta-blokátorům, vykazoval dodatečné snížení nitroočního tlaku podobné podávání 2% pilokarpinu 4x denně.

Pediatrická populace

U 184 pediatrických pacientů (122 bylo léčeno pomocí dorzolamidu) ve věku od 1 týdne do 6 let trpících glaukomem nebo zvýšeným nitroočním tlakem (výchozí hodnoty IOP ≥ 22 mmHg) byla provedena 3měsíční dvojité zaslepená a aktivním komparátorem kontrolovaná multicentrická studie k vyhodnocení bezpečnosti dorzolamidu 2% očních kapek, roztoku při topickém podávání třikrát denně. Přibližně polovina pacientů v obou léčených skupinách měla diagnózu kongenitálního glaukomu; ostatními společnými etiologiemi byly Sturge-Weberův syndrom, iridokorneální mezenchymální dysgeneze, pacienti s afakií. Distribuce podle věku a způsobu léčby v monoterapeutické fázi byla následující:

	Dorzolamid 2%	Timolol
Věková skupina < 2 roky	n = 56 Věkové rozmezí: 1 až 23 měsíců	Timolol GS 0,25% n = 27 Věkové rozmezí: 0,25 až 22 měsíců
Věková skupina ≥ 2 – < 6 let	n = 66 Věkové rozmezí: 2 až 6 let	Timolol 0,50% n = 35 Věkové rozmezí: 2 až 6 let

V obou věkových skupinách bylo přibližně 70 pacientů léčeno po dobu alespoň 61 dní a přibližně

50 pacientů bylo léčeno po dobu 81-100 dní.

Pokud byl nitrooční tlak pomocí dorzolamidu nebo roztoku timololu (tvořícího gel) v monoterapii nedostatečně zvládnán, byla provedena změna na nezaslepenou (open-label) léčbu podle následujícího schématu: 30 pacientů ve věku < 2 roky bylo převedeno na současnou léčbu pomocí 0,25% roztoku timololu (tvořícího gel) denně a dorzolamidu 2% třikrát denně; 30 pacientů ve věku ≥ 2 roky bylo převedeno na fixní kombinaci 2% dorzolamid/0,5% timolol dvakrát denně.

Obecně tato studie neodhalila u pediatrických pacientů žádná dodatečná bezpečnostní rizika: u přibližně 26 % pediatrických pacientů (20 % ve skupině léčené pomocí dorzolamidu v monoterapii) byly zjišťovány nežádoucí účinky související s léčivem, většina z nich byla lokálními, nezávažnými očními účinky, jako pálení a píchání až bodání v oku a bolestivost. U malého procenta (< 4 %) byl pozorován edém nebo zákal rohovky. Co do frekvence byly lokální reakce podobné jako u srovnávacího přípravku. Po uvedení přípravku na trh byla hlášena metabolická acidóza u velmi mladých pacientů, a to zejména u pacientů s nevyzrálými ledvinami nebo s poruchou funkce ledvin.

Výsledky studií účinnosti u pediatrických pacientů naznačují, že střední pokles nitroočního tlaku ve skupině léčené pomocí dorzolamidu byl srovnatelný s průměrnou hodnotou poklesu nitroočního tlaku zjištěnou ve skupině léčené timololem, i když mírná číselná výhoda byla patrná u timololu.

Dlouhodobější studie účinnosti (> 12 týdnů) nejsou k dispozici.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Na rozdíl od perorálních inhibitorů karboanhydrázy může lokální podání dorzolamid- hydrochloridu zajistit působení léku přímo v oku v podstatně nižších dávkách, a proto s menší zátěží pro organismus než při systémovém podání. Při klinických zkouškách to vedlo ke snížení nitroočního tlaku, aniž by se porušila acidobazická rovnováha nebo aniž by nastaly změny elektrolytů charakteristické pro perorální inhibitory karboanhydrázy.

Absorpce, distribuce a biotransformace

Při lokálním podání proniká dorzolamid do systémového oběhu. Aby se určila schopnost systémové inhibice karboanhydrázy po lokální aplikaci, byla měřena koncentrace léku a metabolitu v erytrocytech a v plazmě a také inhibice karboanhydrázy v erytrocytech. Při dlouhodobém podávání se dorzolamid hromadí v erytrocytech v důsledku selektivní vazby na KA-II, zatímco koncentrace volného léku v plazmě se udržují extrémně nízké. Aktivní složka vytváří jediný N-desethyl metabolit inhibující KA-II méně účinně než aktivní složka přípravku, ale také inhibující méně aktivní izoenzym (KA-I). Metabolit se rovněž hromadí v erytrocytech, kde se váže hlavně na KA-I. Dorzolamid se mírně váže na plazmatické proteiny (přibližně 33 %).

Eliminace

Dorzolamid se vylučuje především močí v nezměněné formě, jeho metabolit se též odvádí močí. Po vysazení se dorzolamid vyplavuje z erytrocytů nelineárně, což vede nejdříve k rychlému snížení koncentrace a pak pomalejší eliminační fázi s poločasem asi 4 měsíce.

Jestliže se dorzolamid podával perorálně tak, aby se simulovala maximální systémová expozice po dlouhodobé lokální aplikaci do oka, dosáhlo se ustáleného stavu během 13 týdnů. V ustáleném stavu se v plazmě nevyskytoval prakticky žádný volný lék ani jeho metabolit; inhibice KA v erytrocytech byla menší než inhibice, u které se předpokládá, že je nezbytná pro farmakologický účinek na funkci ledvin a dýchání. Podobné farmakokinetické výsledky byly zjištěny po dlouhodobé lokální aplikaci dorzolamidu.

Někteří starší pacienti s poruchou funkce ledvin (CrCl 30–60 ml/min) však vykazovali vyšší koncentraci metabolitu v erytrocytech; nicméně žádné významné rozdíly v inhibici karboanhydrázy ani žádné klinicky významné vedlejší účinky nebylo možno přisuzovat přímo tomuto zjištění.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Hlavní zjištění ze studií na zvířatech s dorzolamid-hydrochloridem podávaným perorálně se týkala farmakologických účinků systémové inhibice karboanhydrázy. Některá z těchto zjištění byla druhově specifická a/nebo byla důsledkem metabolické acidózy. U králíků, kterým kvůli metabolické acidóze podávali dorzolamid v dávkách toxických pro matku, byly zjištěny malformace těl obratlů.

U kojících samic potkanů byly zjištěny menší přírůstky tělesné hmotnosti mláďat. U samců a samic potkanů, kterým byl dorzolamid podáván před pářením a během něj, nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu.

Při klinických studiích se u pacientů neobjevily žádné známky metabolické acidózy ani změny sérových elektrolytů, jež by svědčily o systémové inhibici KA. Nelze proto očekávat, že by se účinky zjištěné ve studiích na zvířatech vyskytovaly u pacientů užívajících dorzolamid v léčebných dávkách.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Benzalkonium-chlorid
Hyetelosa
Mannitol (E421)
Monohydrát kyseliny citrónové
Hydroxid sodný (E524)
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

3 roky
Po prvním otevření: 1 měsíc

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledné LDPE lahvičky s bílým HDPE/LDPE šroubovacím uzávěrem a vloženým průhledným LDPE kapátkem.

1 x 5 ml
3 x 5 ml
6 x 5 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BAUSCH + LOMB IRELAND LIMITED
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

64/1054/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. 12. 2010
Datum poslední prodloužení registrace: 3. 6. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

26. 5. 2023