

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tarraconiq 1 mg/ml intravezikální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje oxybutyninum hydrochloridum 1 mg.

Jedna kalibrovaná předplněná injekční stříkačka připravená k použití s 10 ml roztoku obsahuje oxybutyninum hydrochloridum 10 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: 1 ml roztoku obsahuje 3,5 sodíku

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Intravezikální roztok.

Čirý, bezbarvý roztok s pH 3,8 až 4,5 a osmolalitou 280 – 300 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tarraconiq je indikován k supresi neurogenní hyperaktivity detruzoru u dětí starších 6 let, dospívajících a dospělých, kteří řeší vyprazdňování moči pomocí čisté intermitentní katetrizace a perorální anticholinergika nejsou u nich dostatečně účinná (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Počáteční úpravu dávky provádí neurourolog na základě pečlivé urodynamické kontroly.

Pro dávkování neexistují žádná fixní pravidla vzhledem k vysokým individuálním rozdílům v tlaku v močovém měchýři a dávkách potřebných ke zmírnění neurogenní hyperaktivity detruzoru. Dávkování (dávky a frekvence) musí být proto stanoveno individuálně podle potřeb pacienta.

Aplikované dávky mají dostatečně kompenzovat urodynamické parametry (maximální tlak detruzoru < 40 cm H₂O), přičemž cílem je kompletní inhibice neurogenní hyperaktivity detruzoru.

Při intravezikální terapii oxybutyninem mají být v pravidelných intervalech určených ošetřujícím urologem kontrolovány urodynamické parametry.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost oxybutynin-hydrochloridu u dětí ve věku od 0 do 5 let nebyla dosud stanovena.

Doporučené dávkování u následujících věkových skupin

Doporučené dávky byly vypočteny podle percentilů tělesné hmotnosti u různých věkových skupin (tabulka 1).

Tabulka 1: Doporučené dávkování u následujících věkových skupin

Věková skupina	Věk (roky)	Doporučená počáteční denní dávka (mg)	Doporučená celková denní dávka (mg)
Děti	6–12	2	2–30
Dospívající	12–18	10	10–40
Dospělí	19–65	10	10–40
Starší pacienti	nad 65	10	10–30

Pokud je nutné zvýšit dávku nad počáteční hodnotu, je třeba ji zvyšovat postupně za současného pečlivého sledování účinnosti a bezpečnosti, dokud není neurogenní hyperaktivita detruzoru dostatečně pod kontrolou. Požadované denní udržovací dávky lze rozdělit do několika aplikací (tabulky 2 a 3). Vzhledem k šesti čistým intermitentním katetrizacím (ČIK) denně se doporučuje toto schéma dávkování:

Tabulka 2: Doporučené schéma dávkování při počáteční dávce 2 mg (děti 6–12 let)

Denní dávka (mg)	Dávka podaná při jedné aplikaci (mg)					
	ČIK 1	ČIK 2	ČIK 3	ČIK 4	ČIK 5	ČIK 6
2	2	-	-	-	-	-
5	5	-	-	-	-	-
10	5	-	5	-	-	-
15	5	-	5	-	5	-
20	10	-	10	-	-	-
30	10	-	10	-	10	-

Tabulka 3: Doporučené schéma dávkování při počáteční dávce 10 mg (dospívající od 12 let, dospělí a starší pacienti)

Denní dávka (mg)	Dávka podaná při jedné aplikaci (mg)					
	ČIK 1	ČIK 2	ČIK 3	ČIK 4	ČIK 5	ČIK 6
10	5	-	5	-	-	-
20	10	-	10	-	-	-
30	10	-	10	-	10	-
40	10	10	10	-	10	-

Starší pacienti (od 65 let)

Stejně jako u jiných anticholinergik je nutno postupovat opatrně u fyzicky slabších a starších pacientů, zejména pokud jsou považovány za nezbytné dávky vyšší než 30 mg/den (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater a ledvin

Přípravek Tarraconiq se má používat se zvýšenou opatrností u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin. Jeho podávání je u těchto pacientů nutno pečlivě sledovat a možná bude nutné snížení dávky.

Způsob podání

Intravezikální podání.

Aby byla léčba bezpečná a účinná, pacienti musí být obeznámeni s postupem čisté intermitentní katetrizace (ČIK). Pacienty a/nebo jejich příbuzné/pečovatele mají v provádění ČIK a aplikaci přípravku zaškolit specializovaní zdravotníci.

Jakmile jsou zajištěny aseptické podmínky, do močového měchýře se zavede sterilní, jednorázová uretrální cévka. Před instilací je nutno měchýř zcela vyprázdnit.

Z obalu se vyjme kalibrovaná předplněná injekční stříkačka a odstraní se z ní kryt.

Na hrot stříkačky se našroubuje stupňovitý kuželový luer-lock adaptér. Pomocí stupňovitého kuželového luer-lock adaptéru je injekční stříkačka připojena ke katétru. Konstantním tlakem na píst stříkačky se do močového měchýře instiluje požadované množství roztoku oxybutyninu.

Při aplikaci objemu menšího než 10 ml (což je obsah jedné injekční stříkačky) nevyužitý roztok zůstává ve stříkačce, kterou je později nutno odnést do lékárny k likvidaci.

Po instilaci se katétr odstraní.

Instilovaný roztok zůstává v měchýři až do příští katetrizace.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek, uretrální katétr a stupňovitý kuželový luer-lock adaptér je nutno zlikvidovat.

Délka léčby závisí na symptomech, základním onemocnění a případně terapeutickém cíli. Stanovuje ji ošetřující lékař.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- závažné onemocnění gastrointestinálního traktu (např. závažná ulcerózní kolitida a toxické megakolon),
- myasthenia gravis,
- glaukom s úzkým úhlem či riziko jeho vzniku,
- souběžná oxygenoterapie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V případě přítomnosti infekce močových cest je nutné zahájit odpovídající antibakteriální léčbu.

Přípravek Tarraconiq má být používán opatrně u starších pacientů, kteří mohou být citlivější na účinky centrálně působících anticholinergik.

S používáním oxybutyninu jsou spojovány anticholinergní psychiatrické účinky a účinky na centrální nervový systém (CNS) jako poruchy spánku (např. insomnie) a kognitivní poruchy, zejména u starších pacientů. Opatrně je potřeba postupovat při souběžném podávání oxybutyninu s dalšími anticholinergiky (viz také bod 4.5). Pokud u pacienta dojde k uvedeným potížím, je třeba zvážit vysazení přípravku.

V důsledku suchých úst se nemusí pod jazykem rozpustit sublingválně užívané nitráty, což má za následek snížení jejich terapeutického účinku.

Při podávání přípravků obsahujících oxybutynin je třeba dát dbát následujících upozornění:

Gastrointestinální poruchy

Léčivé přípravky s obsahem anticholinergik mohou snížit gastrointestinální motilitu a je třeba je podávat opatrně u pacientů s obstrukcí gastrointestinálního traktu z důvodu rizika gastrické retence. Tyto přípravky mají být používány se zvýšenou opatrností také u pacientů s hiátovou hernií či gastroezofageálním refluxem.

Anticholinergika mají být používány opatrně u pacientů s autonomní neuropatií či s kognitivní poruchou.

Pacienty je třeba informovat, že při používání oxybutyninu v horkém prostředí může dojít k přehřátí (horečky a úpalu způsobenému sníženým pocením).

Oxybutynin může exacerbovat symptomy hyperthyreoidismu, ischemické choroby srdeční, městnavého srdečního selhání, srdečních arytmí, tachykardie, hypertenze a hypertrofie prostaty.

Oxybutynin může potlačovat sekreci slin, což může způsobit vznik zubního kazu, paradentózy nebo kandidózy v dutině ústní.

Pediatrická populace

U dětí je přípravek Tarraconiq třeba používat opatrně, jelikož mohou být citlivější na jeho účinky, zejména na nežádoucí psychiatrické účinky a účinky na CNS.

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,5 mg sodíku v 1 ml, což odpovídá 0,18 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku .

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Anticholinergika mohou vzhledem k účinku na gastrointestinální motilitu ovlivnit absorpci některých současně podávaných léčiv.

Anticholinergika mají být používány opatrně u pacientů, kteří souběžně užívají přípravky způsobující nebo exacerbující ezofagitidu (například bisfosfonáty).

Oxybutynin je metabolizován isoenzymem CYP 3A4 cytochromu P450. Při intravezikální aplikaci oxybutyninu dojde hlavně k obejití metabolismu prvního průchodu, nicméně interakce s léčivými přípravky, které inhibují isoenzym CYP 3A4 cytochromu P 450, nelze vyloučit. Toto je třeba mít na paměti při použití azolových antimykotik (např. ketokonazolu) a makrolidových antibiotik (např. erythromycinu) společně s oxybutyninem.

Anticholinergní aktivita oxybutyninu roste při současném použití jiných anticholinergik nebo léčiv s anticholinergní aktivitou, jako je amantadin a další anticholinergní antiparkinsonika (např. biperiden, levodopa), antihistaminika, antipsychotika (např. fenothiaziny, butyrofenony, klozapin), chinidin, tricyklická antidepresiva, atropin a příbuzné látky, jako jsou atropinová spasmolytika a dipyridamol.

Oxybutynin může antagonizovat prokinetickou terapii.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Žádné údaje o intravezikálním podávání oxybutyninu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly mírnou reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Přípravek Tarraconiq nemá být používán v těhotenství vyjma případu, kdy tuto léčbu vyžaduje klinický stav ženy.

Kojení

Podle dostupných informací se oxybutynin vylučuje do mléka samic potkanů, není však známo, zda také do mateřského mléka žen. Během kojení se použití oxybutyninu nedoporučuje.

Fertilita

Údaje o možných účincích podávání oxybutyninu na mužskou a ženskou fertilitu nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Jelikož přípravek Tarraconiq může způsobovat somnolenci nebo poruchy akomodace oka, je třeba poučit pacienty, aby byli opatrní při řízení a obsluze strojů.

Pacienty je třeba informovat, že ospalost vyvolanou anticholinergními léky (jako oxybutynin) může dále zhoršit konzumace alkoholu.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky pozorované u oxybutynin-hydrochloridu, jako např. sucho v ústech, somnolence a zácpa, odrážejí především typické anticholinergní účinky léčivé látky.

Nežádoucí účinky z klinických studií s intravezikálně podávaným oxybutynin-hydrochloridem jsou uvedeny v tabulce 4. Tyto účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a frekvencí s použitím následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/10$ až $< 1/100$), 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).

Tabulka 4: *Nežádoucí účinky z klinických studií s intravezikálně podávaným oxybutynin-hydrochloridem*

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence
Infekce a infestace	Infekce močových cest, asymptomatická bakteriurie	Není známo
Endokrinní poruchy	Hyperprolaktinemie, zvýšení hladiny prolaktinu (jen jednou)	Není známo
Psychiatrické poruchy	Apatie, halucinace, kognitivní poruchy, hyperaktivita, insomnie, agorafobie, dezorientace	Není známo
Poruchy nervového systému	Poruchy pozornosti, závrať, bolest hlavy, somnolence, únava, dysgeuzie, snížená úroveň vědomí, ztráta vědomí, anticholinergní syndrom, záchvaty	Není známo
Poruchy ucha a labyrintu	Vertigo	Není známo
Poruchy oka	Suché oči, abnormální pocit v oku, porucha akomodace	Není známo
Srdeční poruchy	Supraventrikulární tachykardie	Není známo
Cévní poruchy	Hypotenze, zrudnutí obličeje	Není známo
Gastrointestinální poruchy	Zácpa, sucho v ústech, břišní diskomfort, bolest dolní poloviny břicha, bolest horní poloviny břicha, nauzea, dyspepsie, průjem	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Hypohidróza, vyrážka, noční pocení	Není známo
Poruchy ledvin a močových cest	Urgentní močení, proteinurie, hematurie, porucha močení	Není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest v místě instilace, žízeň, diskomfort na hrudi, pocit chladu	Není známo

U jednoho pacienta došlo ke snížení saturace kyslíkem během domácí oxygenoterapie (viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Děti mohou být na účinky přípravku citlivější, především na psychiatrické účinky a na CNS.

Nežádoucí účinky spojené s anticholinergní léčbou, avšak nezjištěné při intravezikálně podávaném oxybutyninu během klinických studií jsou: zvracení, anorexie, snížená chuť k jídlu, dysfagie, gastroezofageální reflux, pseudoobstrukce u rizikových pacientů (pacienti starší nebo trpící zácpou a léčení dalšími léky, které tlumí motilitu střev), stavy zmatenosti, agitovanost, úzkost, noční můry, paranoia, symptomy deprese, závislost na oxybutyninu (u pacientů s anamnézou abúzu alkoholu nebo drog), arytmie, úpal, glaukom s uzavřeným úhlem, oční hypertenze, suchá kůže, angioedém, kopřivka, fotosenzitivita, hypersenzitivita.

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

U intravezikálního použití oxybutyninu nebyl hlášen žádný případ předávkování.

Symptomy

Symptomy předávkování oxybutyninem gradují od běžných nežádoucích účinků typu poruch CNS (od neklidu a vzrušení až po psychotické chování) přes oběhové změny (zrudnutí, pokles krevního tlaku, oběhové selhání atd.) až po respirační selhání, paralýzu a kóma.

Léčba

Neprodleně vyprázdněte močový měchýř cévkováním.

V případě předávkování je třeba zajistit pečlivé monitorování a symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: urologika, léčiva k terapii zvýšené frekvence močení a inkontinence, ATC kód: G04B D04.

Mechanismus účinku

Oxybutynin účinkuje jako kompetitivní antagonist acetylcholinu na postgangliových muskarinových receptorech; výsledkem je relaxace hladké svaloviny močového měchýře.

Oxybutynin-hydrochlorid je anticholinergní látka, která má také přímý spasmolytický účinek na hladké svalstvo. Inhibuje kontrakce močového měchýře a uvolňuje stahy vyvolané různými podněty; zvyšuje objem močového měchýře, snižuje frekvenci kontrakcí a oddaluje nutkání na močení u neurogení poruchy měchýře. Relaxace hladkého svalstva je dána účinkem podobným papaverinu, tj. antagonistické působení na procesy probíhající distálně od nervosvalové ploténky, navíc k anticholinergní blokádě receptorů muskarinového typu. Kromě toho působí oxybutynin-hydrochlorid i jako lokální anestetikum.

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamické vlastnosti oxybutyninu byly ověřovány po intravezikální aplikaci u dětí s neurogení hyperaktivitou detruzoru. Vliv na inkontinenci a urodynamické proměnné se prohluboval a ve většině případů došlo ke zlepšení u obou parametrů. Výrazně poklesl počet hyperaktivních kontrakcí. Bylo prokázáno zvýšení průměrné cystometrické kapacity měchýře a průměrného poměru mezi jeho cystometrickou a očekávanou kapacitou. Současně se snížil konečný plnicí tlak močového měchýře.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost intravezikálně podávaného oxybutyninu při léčbě neurogení dysfunkce močového měchýře byla ověřována krátkodobým i dlouhodobým podáváním v klinických studiích.

Téměř ve všech studiích byla intravezikální léčba oxybutyninem u pacientů s neurogení hyperaktivitou detruzoru účinná a byla dobře tolerována. Neurogení hyperaktivita detruzoru byla většinou důsledkem poranění míchy (včetně paraplegie a tetraplegie) nebo meningomyelokély, ačkoli do studií byl zahrnut také omezený počet pacientů s roztroušenou sklerózou, Parkinsonovou chorobou, neoplazií a cévní mozkovou příhodou.

Účinnost a bezpečnost intravezikálního (3 x 10 mg denně) vs. perorálního (3 x 5 mg denně) podávání oxybutyninu byla zkoumána v randomizované kontrolované studii u 35 dospělých pacientů s neurogení hyperaktivitou detruzoru. Po 4 týdnech léčby bylo zvýšení maximální kapacity močového měchýře (primární cílový parametr účinnosti) $116,6 \pm 27,5$ ml při intravezikální aplikaci ($p = 0,0002$) oproti $18,1 \pm 27,5$ ml při perorální aplikaci ($p = 0,51$). Rozdíl byl statisticky významný ($p = 0,0086$). U obou ošetření byly statisticky významné rozdíly ve srovnání s výchozími hodnotami pozorovány také u dalších parametrů, jako je maximální tlak detruzoru a compliance detruzoru. Během prodloužené léčby s intravezikálně podávaným oxybutyninem (medián doby trvání 338 dní, $n = 15$) zůstala maximální kapacita močového měchýře na úrovni pozorované během předchozího kontrolovaného období léčby (Schröder et al., 2016).

V prospektivní klinické studii u 15 dětí se cystometrická kapacita měchýře zvýšila z počátečních 114,2 ml na 127,4 ml ($p > 0,05$) po 1,5 hodině intravezikální léčby a na 161,1 ml ($p = 0,0091$) po 4 měsících léčby (Buyse et al., 1995). Průměrná compliance měchýře se významně zvýšila z počátečních 2,5 ml/cm vodního sloupce na 11,495 ml/cm vodního sloupce ($p = 0,0114$) po 4 měsících léčby. V další prospektivní studii se u 12 ze 13 dětí po intravezikální léčbě prokázala výrazně vyšší kontinence (Åmark et al., 1998). V retrospektivním dlouhodobém hodnocení u 13 dětí klesl průměrný konečný plnicí tlak močového měchýře z $52,5 \pm 24$ na hodnotu $24,5 \pm 14,4$ cm vodního sloupce (Humblet et al., 2014).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Intravezikálně podávaný oxybutynin je dobře absorbován stěnou močového měchýře do systémového oběhu. Měření plazmatických koncentrací intravezikálně podaného oxybutyninu odhalilo rozsáhlou variabilitu mezi pacienty, po intravezikální aplikaci však došlo k podstatné absorpci léčiva; maximální koncentrace v plazmě bylo dosaženo asi po jedné hodině.

Farmakokinetika intravezikálně podaného oxybutynin-hydrochloridu byla ověřována u zdravých dobrovolníků. Systémová expozice (AUC) racemické formě oxybutyninu byla výrazně vyšší (o 294 %) po instilaci než po perorálním podání. Systémová expozice metabolitu N-desethyl-oxybutyninu byla po instilaci naopak výrazně nižší (21 % hodnoty dosažené po perorálním podání). Poměr koncentrace metabolitu k mateřské látce je tedy při intravezikální aplikaci 14krát nižší.

Tato pozorování jasně ukazují, že způsob podání má silný vliv na vstřebání a zejména na metabolismus prvního průchodu oxybutyninu. Je zjevné, že byl účinek prvního průchodu játry při intravezikální aplikaci významně nižší.

Biologická dostupnost perorálně podaného oxybutyninu činí dle zpráv asi 6 %; absolutní biologickou dostupnost mateřské látky po intravezikální instilaci lze tedy odhadnout na asi 20 %.

Distribuce

Oxybutynin je po systémové absorpci široce distribuován do tělních tkání. Distribuční objem byl po intravenózním podání 5 mg oxybutynin-hydrochloridu odhadnut na 193 litrů.

Biotransformace

Perorálně podaný oxybutynin je primárně metabolizován enzymovými systémy cytochromu P450, zejména CYP3A4, který se nachází převážně v játrech a střevní stěně. Mezi metabolity patří kyselina fenylcyklohexylglykolová, která je farmakologicky inaktivní, a N- desethyloxybutynin (DEOB), který je farmakologicky aktivní.

Intravezikální podání oxybutyninu hlavně obchází metabolismus prvního průchodu v játrech a gastrointestinálním traktu, což znamená menší tvorbu N-desethyl metabolitu.

Zdá se, že tento metabolit má silnější anticholinergní nežádoucí účinky než mateřská látka, zejména na slinné žlázy.

Eliminace

Oxybutynin je po perorálním a intravezikálním podání rychle vylučován z těla. Závěr farmakokinetických studií zní, že intravezikálně podaný oxybutynin má delší poločas eliminace (2,56 h) než perorálně podaný (1,48 h). Oxybutynin a jeho hlavní metabolit N-desethyloxybutynin byly v séru detekovatelné ještě 24 hodin po intravezikálním podání.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě studií akutní toxikologie, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a lokální toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko u člověka.

Při maternálně toxických dávkách může perorálně podaný oxybutynin způsobit malformace plodu u potkanů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina chlorovodíková
Chlorid sodný
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Předplněné injekční stříkačky jsou jednodávkové obaly – jakýkoli nepoužitý přípravek musí být okamžitě zlikvidován.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10 ml roztoku ve sterilní předplněné injekční stříkačce (kopolymer cykloolefinu) s pístovou zátkou (syntetická brombutylová pryž) a krytkou (syntetická brombutylová pryž).

Vložka s 12, 96 a 96 (nemocniční balení) předplněnými injekčními stříkačkami a s 12 resp. 96 sterilními adaptéry k usnadnění aplikace.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Kuhloweg 37
58638 Iserlohn
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

53/242/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

25. 11. 2021/ 5. 2. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

8. 4. 2026