

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bicalutanorm 150 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Bicalutamidum 150 mg v jedné potahované tabletě.

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktosy 181 mg v jedné potahované tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílé, kulaté, bikonvexní, potahované tablety, na jedné straně vyraženo BCM 150.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Bicalutanorm je indikován buď samostatně nebo jako adjuvantní léčba k radikální prostatektomii nebo radioterapii u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty a vysokým rizikem progresu nemoci (viz bod 5.1).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Dospělí muži včetně starších pacientů: dávkování je jedna 150mg tableta jednou denně perorálně.

Bicalutanorm se má užívat nepřetržitě nejméně 2 roky nebo do progresu onemocnění.

##### Zvláštní skupiny pacientů

##### Pediatrická populace

Bicalutanorm je kontraindikován u dětí (viz bod 4.3).

##### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin není třeba upravovat dávkování.

### *Porucha funkce jater*

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater není třeba upravovat dávkování. U pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater může dojít ke kumulaci léčiva (viz bod 4.4).

## **4.3 Kontraindikace**

Bikalutamid je kontraindikován u žen a dětí (viz bod 4.6).

Bikalutamid nesmí být podáván pacientům, kteří vykazují hypersenzitivní reakci na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Bikalutamid se nesmí současně užívat s terfenadinem, astemizolem anebo cisapridem (viz bod 4.5).

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Léčbu má zahájit onkolog.

Bikalutamid se do velké míry metabolizuje v játrech. Z dostupných údajů je zřejmé, že eliminace bikalutamidu může být pomalejší u pacientů se závažnou poruchou funkce jater, což může vést ke zvýšené kumulaci léčiva. U pacientů se středním až velmi závažnou poruchou funkce jater je při užití přípravku třeba zvýšená opatrnost.

Z důvodů možných hepatálních změn se doporučuje pravidelné testování jaterních funkcí. Většina takových případů by se měla objevit do 6 měsíců od začátku léčby.

Při léčbě bikalutamidem byla vzácně pozorována závažná porucha funkce jater a jaterní selhání a zaznamenaly se fatální následky (viz bod 4.8). Jestliže jsou změny závažné, je třeba léčbu přípravkem přerušit.

V případě, že dojde k progresi onemocnění spolu s elevací PSA, mělo by se zvážit ukončení terapie bikalutamidem.

Bikalutamid inhibuje cytochrom P450 (CYP 3A4) a je třeba zvýšené opatrnosti při současném podávání léků metabolizovaných především CYP 3A4 (viz body 4.3 a 4.5).

Ve vzácných případech byly u pacientů užívajících bikalutamid hlášeny fotosenzitivní reakce. Pacienti mají být upozorněni, aby se vyvarovali přímé expozici nadměrnému slunečnímu záření nebo UV záření, pokud užívají bikalutamid, a může se zvážit použití opalovacích krémů. V případech, kdy je fotosenzitivní reakce perzistentnější a/nebo závažnější, má být zahájena vhodná symptomatická léčba.

Přípravek Bicalutanorm obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Androgen-deprivační léčba může prodlužovat QT interval.

Před zahájením léčby přípravkem Bicalutanorm by měl lékař zvážit poměr přínosů a rizik,

včetně rizika Torsade de pointes, u pacientů s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu v anamnéze a u pacientů souběžně užívajících léčivé přípravky, které mohou prodlužovat QT interval (viz bod 4.5).

Antiandrogenní léčba může způsobit morfologické změny spermií. Přestože účinek bicalutamidu na morfologii spermií nebyl hodnocen a u pacientů, kterým byl bicalutamid podáván, nebyly hlášeny žádné takové změny, pacienti a/nebo jejich partnerky mají během léčby bicalutamidem a po dobu 130 dnů po ukončení léčby používat adekvátní antikoncepci.

Potenciace kumarinových antikoagulačních účinků byla hlášena u pacientů, kteří současně podstupovali léčbu bicalutamidem, což může vést ke zvýšení protrombinového času (PT) a mezinárodního normalizovaného poměru (INR). Některé případy byly spojeny s rizikem krvácení. Je doporučeno pečlivé sledování PT/INR a má být zvážena úprava dávky antikoagulancií (viz body 4.5 a 4.8).

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Ve studiích *in vitro* bylo prokázáno, že R-enantiomer bicalutamidu působí jako inhibitor CYP 3A4 a má slabší inhibiční účinky na aktivitu CYP 2C9, 2C19 a 2D6.

Ačkoliv klinické studie užívající antipyrin jako marker aktivity cytochromu P450 (CYP) neprokázaly lékovou interakci s bicalutamidem, průměrná expozice midazolamu (AUC) byla po společném podávání s bicalutamidem po dobu 28 dní zvýšená o 80 %. U léků s úzkým terapeutickým rozmezím může být takové zvýšení významné. Proto je kontraindikováno současné podání terfenadinu, astemizolu a cisapridu (viz bod 4.3) a je třeba podávat bicalutamid opatrně v kombinaci s látkami jako je např. cyklosporin nebo blokátory kalciového kanálu. Může být nezbytné snížit dávky těchto látek, zejména jsou-li přítomny známky zvýšeného účinku nebo nežádoucích účinků. V případě cyklosporinu se doporučuje sledovat plazmatické koncentrace a klinický stav při zahájení nebo ukončení léčby bicalutamidem.

Opatrnosti je třeba při podávání bicalutamidu pacientům, kteří užívají léčivé přípravky inhibující oxidační pochody v játrech, např. cimetidin a ketokonazol. To teoreticky může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací bicalutamidu a teoreticky k nárůstu nežádoucích účinků.

Studie *in vitro* ukazují, že bicalutamid může vytěsňovat kumarinové antikoagulans warfarin z jeho vazby na bílkovinu. Byl hlášen zvýšený účinek warfarinu a dalších kumarinových antikoagulancií při současném podávání s bicalutamidem. Po nasazení bicalutamidu pacientům, kteří současně užívají kumarinová antikoagulancia, se proto doporučuje pečlivé sledování hodnot PT/INR a zvážení úpravy dávky antikoagulancií (viz body 4.4 a 4.8).

Kvůli souvislosti androgen-deprivační léčby a prodloužení QT intervalu by měla být pečlivě zvážena souběžná léčba přípravkem Bicalutanorm s léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, a léčba přípravky, které mohou vyvolat Torsade de pointes, jako antiarytmika třídy I A (např. chinidin, disopyramid), třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, antipsychotika a další (viz bod 4.4.).

#### Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

Bikalutamid je kontraindikován u žen a nesmí být podáván těhotným ženám.

### Kojení

Podávání bikalutamidu je během kojení kontraindikováno.

### Fertilita

Ve studiích na zvířatech byla pozorována reverzibilní porucha samčí fertility (viz bod 5.3). Období subfertility nebo infertility se má předpokládat i u člověka.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Je nepravděpodobné, že bikalutamid ovlivňuje řízení motorových vozidel nebo obsluhu strojů. Občas se může objevit ospalost. U pacientů s těmito projevy je nutná opatrnost.

## 4.8 Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky jsou rozděleny podle četnosti na:

V tomto bodě jsou četnosti definovány takto: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) nebo velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), neznámé (nelze odhadnout z dostupných údajů)

Tabulka 1: frekvence nežádoucích účinků

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Bikalutamid 150 mg v monoterapii</b>
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Anémie
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivita angioedém a kopřivka
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Snížená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	Časté	Snížené libido, deprese
Poruchy nervového systému	Časté	Závratě, somnolence
Srdeční poruchy	Není známo	Prodloužení QT intervalu (viz bod 4.4 a 4.5)
Cévní poruchy	Časté	Návaly horka
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	Intersticiální plicní onemocnění <sup>a</sup>

		(zaznamenaly se fatální následky)
Gastrointestinální poruchy	Časté	Bolesti břicha, zácpa, dyspepsie, nadýmání, nauzea
Poruchy jater a žlučových cest	Časté Vzácné	Hepatotoxicita, žloutenka, zvýšené hladiny aminotransferáz <sup>b</sup> Jaterní selhání <sup>c</sup> (zaznamenaly se fatální následky)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté Časté Vzácné	Kopřivka Alopecie, hirsutismus, obnovený růst vlasů, suchá kůže <sup>d</sup> , svědění Fotosenzitivní reakce
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Hematurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Velmi časté Časté	Gynekomastie, napětí v prsou <sup>e</sup> . Erektální dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté Časté	Astenie Bolesti na hrudi, otoky
Vyšetření	Časté	Váhový přírůstek

<sup>a</sup> Jako očekávaný nežádoucí účinek z přehledu post marketingových dat. Frekvence byla stanovena podle výskytu hlášených nežádoucích příhod u intersticiální pneumonie v ranomizovaných EPC klinických studiích pro dávku 150 mg.

<sup>b</sup> Jaterní změny nebývají závažné a často odezněly nebo se zmírnily při pokračování v léčbě, nebo ustaly po jejím přerušení.

<sup>c</sup> Jako očekávaný nežádoucí účinek z přehledu post marketingových dat. Frekvence byla stanovena podle výskytu hlášených nežádoucích příhod u selhání jater u pacientů léčených 150 mg bicalutamidu v „open-label arm“ EPC studiích.

<sup>d</sup> Vzhledem ke kódovacím konvencím používaných v EPC studiích byly nežádoucí příhody týkající se suché pokožky, kódované COSTART termínem „vyrážka“, proto se nemůže stanovit žádný zvláštní frekvenční znak pro dávku 150 mg bicalutamidu, i když se předpokládá stejná frekvence výskytu jako při dávce 50 mg.

<sup>e</sup> U většiny pacientů, kteří užívali bicalutamid 150 mg jako monoterapii, se objevila gynekomastie a/nebo bolest prsů. Tyto příznaky byly ve studiích hodnoceny jako výrazné přibližně u 5 % pacientů. Gynekomastie se nemusí po skončení léčby spontánně upravit, zvláště po dlouhodobé léčbě.

Zvýšené hodnoty PT/INR: V rámci sledování po uvedení na trh byl hlášen výskyt interakcí kumarinových antikoagulancií s bicalutamidem (viz body 4.4 a 4.5).

#### 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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## 4.9 Předávkování

Dosud nebyl popsán žádný případ předávkování bikalutamidem. Neexistuje žádné specifické antidotum a léčba je symptomatická. Dialýza není účinná, protože bikalutamid se ve velké míře váže na bílkoviny a nevyskytuje se nezměněný v moči. Indikována je obecná podpůrná léčba zahrnující monitorování vitálních funkcí.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antagonista hormonů a příbuzných látek, antiandrogen.

ATC skupina: L02BB03

#### Mechanismus účinku

Bikalutamid je nesteroidní antiandrogen, který nemá žádnou další endokrinní aktivitu. Váže se na androgenní receptory, aniž by aktivoval expresi genů, a tím inhibuje androgenní stimulaci. Výsledkem této inhibice je regrese tumorů prostaty. Z klinického hlediska může přerušení léčby bikalutamidem u některých pacientů způsobit manifestaci syndromu z vysazení antiandrogenu (antiandrogen withdrawal syndrome).

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Bikalutamid 150 mg byl studován jako přípravek k léčbě pacientů s lokalizovaným (T1-T2, N0 nebo NX, M0) nebo lokálně pokročilým (T3-T4, jakékoliv N, M0; T1-T2, N+, M0) nemetastatickým nádorem prostaty v kombinované analýze tří placebem kontrolovaných, dvojitě zaslepených studií, provedených celkem na 8113 pacientech, kdy byl bikalutamid podáván jako okamžitá hormonální léčba nebo jako adjuvantní léčba k radikální prostatektomii nebo radioterapii (především ozařování vnějším svazkem). Při další době sledování s mediánem 9,7 roku došlo u 36,6 % resp. 38,17 % pacientů léčených bikalutamidem resp. placebem k objektivní progresi onemocnění.

Snížení rizika objektivní progresi onemocnění bylo pozorováno ve všech skupinách pacientů, nejpatrnější však bylo u pacientů s nejvyšším rizikem progresi onemocnění. Proto se mohou lékaři rozhodnout, že optimální léčebná strategie pro pacienta s nízkým rizikem progresi onemocnění, především při adjuvantní léčbě po radikální prostatektomii, může spočívat v odložení hormonální terapie, dokud se neobjeví známky progresi choroby.

Při délce sledování s mediánem 9,7 roku nebyl pozorován rozdíl v celkovém přežití s mortalitou 31,4 % (HR = 1,01; 95% CI 0,94 až 1,09). Nicméně při analýze podskupin byly zjevné některé trendy.

Údaje vztahující se k přežití bez progresu onemocnění a k celkovému přežití na základě Kaplan-Meierových odhadů u pacientů s lokálně pokročilým onemocněním jsou souhrnně uvedeny v následujících tabulkách:

Tabulka 2: Přežití bez progresu onemocnění u lokálně pokročilého onemocnění podle terapeutických podskupin

Analyzovaná populace	Léčebná skupina	Příhody (%) za 3 roky	Příhody (%) za 5 let	Příhody (%) za 7 let	Příhody (%) za 10 let
Pečlivé sledování (watchful waiting) (n=657)	bikalutamid 150 mg	19,7 %	36,3 %	52,1 %	73,2 %
	placebo	39,8 %	59,7 %	70,7 %	79,1 %
Radioterapie (n=305)	bikalutamid 150 mg	13,9 %	33,0 %	42,1 %	62,7 %
	placebo	30,7 %	49,4 %	58,6 %	72,2 %
Radikální prostatektomie (n=1719)	bikalutamid 150 mg	7,5 %	14,4 %	19,8 %	29,9 %
	placebo	11,7 %	19,4 %	23,2 %	30,9 %

Tabulka 3: Celková míra přežití u lokálně pokročilého onemocnění podle terapeutických podskupin

Analyzovaná populace	Léčebná skupina	Příhody (%) za 3 roky	Příhody (%) za 5 let	Příhody (%) za 7 let	Příhody (%) za 10 let
Pečlivé sledování (watchful waiting)	bikalutamid 150 mg	14,2 %	29,4 %	42,2 %	65,0 %
	placebo	17,0 %	36,4 %	53,7 %	67,5 %
Radioterapie	bikalutamid 150 mg	8,2 %	20,9 %	30,0 %	48,5 %
	placebo	12,6 %	23,1 %	38,1 %	53,3 %
Radikální prostatektomie	bikalutamid 150 mg	4,6 %	10,0 %	14,6 %	22,4 %
	placebo	4,2 %	8,7 %	12,6 %	20,2 %

U pacientů s lokalizovaným onemocněním užívajících samotný bikalutamid v dávce 150 mg nebyl žádný významný rozdíl v přežití bez progresu onemocnění. U pacientů s lokalizovaným onemocněním, kteří dostávali bikalutamid v dávce 150 mg jako adjuvantní léčbu, nedošlo k významnému rozdílu v celkovém přežití po radioterapii (HR = 0,98, 95% CI 0,80 až 1,20) nebo radikální prostatektomii (HR = 1,03; 95% CI 0,85 až 1,25). U pacientů s lokalizovaným onemocněním, kteří by jinak byli léčeni pečlivým sledováním, byl zaznamenán trend směrem k nižšímu přežití ve srovnání s pacienty léčenými placebem (HR = 1,15, 95% CI 1,00 až 1,32). Vzhledem k tomu se profil přínosu a rizika pro použití bikalutamidu v dávce 150 mg nepovažuje u pacientů s lokalizovaným onemocněním za příznivý.

V samostatném programu byla prokázána účinnost bikalutamidu v dávce 150 mg v léčbě pacientů s lokálně pokročilým nemetastatickým karcinomem prostaty, u nichž byla

indikována okamžitá kastrace, v rámci kombinované analýzy dvou studií se 480 dříve neléčenými pacienty s nemetastatickým (M0) karcinomem prostaty. Při 56% mortalitě a době sledování 6,3 roku (medián) nebyl mezi bikalutamidem v dávce 150 mg a kastrací žádný významný rozdíl v přežití (poměr rizika = 1,05 [CI 0,81 až 1,36]); nicméně ekvivalence těchto dvou léčebných postupů nemohla být statisticky uzavřena.

V kombinované analýze 2 klinických studií, které zahrnovaly 805 dříve neléčených pacientů s metastatickým (M1) onemocněním při 43% mortalitě bylo prokázáno, že bikalutamid v dávce 150 mg je méně účinný než kastrace, pokud jde o dobu přežívání (HR = 1,30 [CI 1,04 až 1,65]), s numerickým rozdílem v odhadovaném času do úmrtí 42 dnů (6 týdnů) při střední době přežití 2 roky.

Bikalutamid je racemát a antiandrogenní aktivitu má téměř výhradně R-enantiomer.

### Pediatriká populace

U pediatrických pacientů nebyly provedeny žádné studie (viz body 4.3 a 4.6).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Bikalutamid se po perorálním podání dobře vstřebává. Nebylo prokázáno, že by jeho biologickou dostupnost jakkoli klinicky významně ovlivňovala potrava.

### Distribuce

Bikalutamid se ve velké míře váže na bílkoviny (racemát z 96 %, R-enantiomer z více než 99 %) a je rozsáhle metabolizován (oxidací a glukuronidací). Jeho metabolity jsou přibližně stejným dílem vylučovány ledvinami a žlučí.

### Biotransformace

S-enantiomer je rychle vylučován ve srovnání s R-enantiomerem, jehož plazmatický eliminační poločas činí přibližně jeden týden.

Při každodenním podávání bikalutamidu v dávce 150 mg se R-enantiomer přibližně 10násobně akumuluje v plazmě v důsledku svého dlouhého poločasu eliminace.

Při každodenním podávání 150 mg bikalutamidu je pozorována plazmatická koncentrace R-enantiomeru v rovnovážném stavu přibližně 22 µg/ml. Z celkového množství cirkulujících enantiomerů v rovnovážném stavu představuje 99 % převážně aktivní (R)-enantiomer.

### Eliminace

V klinické studii byla v semeni mužů, kteří užívali bikalutamid 150 mg nalezena průměrná koncentrace R-enantiomeru 4,9 µg/ml. Množství bikalutamidu, které se může přenést sexuálním stykem na ženu, je malé a pohybuje se okolo 0,3 µg/kg. Toto množství je nižší než dávka nutná pro navození změn u potomků laboratorních zvířat.

### Zvláštní skupiny pacientů

Farmakokinetika R-enantiomeru není ovlivněna věkem, poruchou funkce ledvin, ani mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater. Bylo prokázáno, že R-enantiomer je u pacientů se závažnou poruchou funkce jater eliminován z plazmy pomaleji.



### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Bikalutamid je silný antiandrogen a induktor enzymu oxidázy se smíšenou funkcí u zvířat. S těmito účinky souvisejí změny cílových orgánů u zvířat, včetně indukce nádorů (Leydigovy buňky, štítná žláza, játra). Indukce enzymu nebyla u člověka pozorována. Předpokládaným účinkem třídy antiandrogenů je atrofie semenotvorných kanálků varlat, která byla pozorována u všech zkoumaných druhů. K úplnému zotavení testikulární atrofie došlo 4 měsíce po ukončení podávání v 6měsíční studii u potkanů (při dávkách rovnajících se přibližně 0,6násobku terapeutické koncentrace u člověka při doporučené dávce 150 mg). Po 24 týdnech po ukončení podávání v 12měsíční studii u potkanů nebylo pozorováno žádné zotavení (při dávkách rovnajících se přibližně 0,9násobku terapeutické koncentrace u člověka při doporučené dávce 150 mg). Po 12 měsících opakovaného podávání u psů (při dávkách přibližně 3krát vyšších než terapeutické koncentrace u člověka při doporučené dávce 150 mg) byl výskyt testikulární atrofie po 6měsíčním období rekonvalescence u psů s dávkou a u kontrolních psů stejný. Ve studii fertility (při dávkách rovnajících se přibližně 0,6násobku terapeutické koncentrace u člověka při doporučené dávce 150 mg) vykazovali samci potkanů bezprostředně po 11 týdnech dávkování prodlouženou dobu potřebnou k úspěšnému páření, přičemž obrat byl pozorován po 7 týdnech bez dávky.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Jádro tablety: monohydrát laktosy, povidon (K-29/32), krospovidon (typ A), natrium-laurylsulfát, magnesium-stearát,

Potahová vrstva tablety: monohydrát laktosy, hypromelosa, oxid titaničitý (E 171), makrogol 4000.

### **6.2 Inkompatibility**

Nejsou známy.

### **6.3 Doba použitelnosti**

5 let.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PE/PVDC/Al blistr v papírové krabičce.

Balení obsahuje: 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 80, 84, 90, 98, 100, 140, 200 nebo 280 potahovaných tablet.

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**

+pharma arzneimittel gmbh  
Graz  
Rakousko

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

44/644/10-C

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 25.8.2010

Datum posledního prodloužení registrace: 31.7.2015

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

23. 5. 2019