

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Arduan 2 mg/ml prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje pipecuronii bromidum 4 mg.

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje pipecuronii bromidum 2 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Arduan obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. je téměř „bez sodíku“.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Popis přípravku:

- a) Prášek: bílý lyofilizát.
- b) Rozpouštědlo pro injekční roztok: čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Arduan je indikován:

- jako součást celkové balancované anestézie, k zajištění reverzibilní relaxace kosterního svalstva v souladu s chirurgickými indikacemi,
- jako jedna ze součástí pro adaptaci pacienta na umělé plicní ventilaci.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jako u jiných nervosvalových blokátorů i dávkování přípravku Arduan je přísně individuální. Při stanovení dávky je třeba zvážit způsob celkové anestézie, očekávanou délku chirurgického výkonu, možné interakce s dalšími látkami podávanými před a v průběhu anestézie, průvodní onemocnění a stav pacienta. Doporučuje se užití periferního nervového stimulatoru, kterým lze sledovat nervosvalovou blokádu a její odeznívání.

Následující uvedené dávkování může sloužit jako obecné doporučení pro počáteční a udržovací dávky přípravku Arduan k zajištění dostatečné svalové relaxace během středně dlouhých a dlouhodobých chirurgických výkonů při balancované anestézii za použití nebo bez použití přípravku Arduan pro usnadnění endotracheální intubace.

Dospělí

Úvodní dávky přípravku Arduan pro intubaci a následující chirurgický výkon:

Doporučená dávka: 0,08 - 0,1 mg/kg tělesné hmotnosti.

Po těchto dávkách nastanou za 150-180 sekund vhodné podmínky pro intubaci a svalová relaxace trvá přibližně 60-90 minut v závislosti na podané dávce.

Úvodní dávky přípravku Arduan pro chirurgické výkony po intubaci s použitím sukcinylcholinu:

Doporučená dávka: 0,05 mg/kg tělesné hmotnosti.

Po těchto dávkách relaxace kosterního svalstva trvá 30-60 minut.

Dávky přípravku Arduan pro udržení svalové relaxace:

Doporučené dávky: 0,01-0,02 mg/kg tělesné hmotnosti.

Tyto udržovací dávky prodlouží svalovou relaxaci, přiměřenou pro chirurgický výkon, o zhruba 30-60 minut.

Starší pacienti

V porovnání s mladými pacienty se u starších nemocných neliší ani účinek nebo potřebné dávkování, ani farmakokinetické nebo časové parametry. Z tohoto důvodu lze předpokládat, že úprava dávkování u starší populace není nutná.

Porucha funkce ledvin

U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin se nedoporučuje dávka vyšší než 0,04 mg/kg tělesné hmotnosti. (Může se projevit prodloužení účinku.) (Viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s cirhózou jater a s extrahepatální cholestázou nebyl účinek přípravku Arduan v čase významně ovlivněn (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

V případě kombinované balancované anestézie jsou u dětí doporučovány dávky 0,08-0,09 mg/kg. U novorozenců jsou doporučovány dávky nižší než u dětí, tj. 0,05-0,06 mg/kg. Tyto dávky zajišťují dostatečnou relaxaci pro chirurgické výkony trvající 25-35 minut. Pokud je to třeba, může být svalová relaxace prodloužena o dalších 25-35 minut dodatečným podáním jedné třetiny úvodní dávky.

Prodlouženou neuromuskulární blokádu lze očekávat v následujících případech:

- Pacienti s nadváhou. Doporučuje se podat dávku odpovídající ideální tělesné hmotnosti.
- Současné podání inhalačních anestetik. V takovém případě je nutné dávku přípravku Arduan snížit.
- Endotracheální intubace s podáním sukcinylcholinu. Arduan se smí podat až po odeznění klinických známek účinku sukcinylcholinu z důvodu možné kombinace depolarizující a nedepolarizující neuromuskulární blokády. Jako u jiných nedepolarizujících látek podaných po sukcinylcholinu kvůli

intubaci, může být nástup neuromuskulární blokády zkrácen, ale maximální a celkové trvání účinku prodlouženo.

- Je třeba opatrnosti při podání přípravku Arduan u pacientů s neuromuskulárním onemocněním, protože u těchto pacientů může dojít jak ke zvýšení, tak ke snížení účinku na nervosvalovou blokádu. U pacientů s onemocněním myastenia gravis nebo s myastenickým syndromem (Eatonův-Lambertův syndrom) můžeme očekávat nestandardní odpověď i na nízké dávky přípravku Arduan. Proto jsou u těchto pacientů doporučovány po důkladném zvážení mnohem nižší dávky přípravku Arduan (viz bod 4.4).
- Pipekuronium se vylučuje převážně ledvinami, hlavně ve formě nezměněného pipekuronia. Proto může dojít k prodloužení účinku přípravku Arduan u pacientů s renálním selháváním (viz bod 5.2).

Ukončení účinku

Přípravkem Arduan vyvolaná nervosvalová blokáda obvykle ustoupí spontánně. Zbytková svalová relaxace může být rychle ukončena kombinací anticholinesterázových přípravků (1-3 mg neostigminu a 0,5-1,25 mg atropinu nebo 10-30 mg galantaminu). Ústup účinku může být zhodnocen na základě periferního nervového stimulatoru nebo sledováním obvyklých klinických symptomů. V případě potřeby mohou být podány přípravky k ukončení účinku opakovaně.

Způsob podání

Přípravek Arduan se podává intravenózně jako iniciální bolus a dále jako jednotlivé injekce v odpovídajících dávkách potřebných pro udržení svalové relaxace nebo jako kontinuální infuze zajišťující potřebnou délku relaxace.

Stejně jako jiné nervosvalové blokátory i přípravek Arduan může podávat jen zkušený lékař nebo na jeho podávání musí dohlížet a musí být k dispozici zařízení pro umělou plicní ventilaci.

Může být použitý jen čerstvě připravený roztok.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

- Arduan vyvolává relaxaci dýchacího svalstva, proto je nutné při použití tohoto léčivého přípravku řízené dýchání, dokud se neupraví dýchání spontánní.
- Arduan se smí podávat jen tam, kde je bezprostředně dostupný specializovaný lékařský tým a vybavení pro intubaci, umělou plicní ventilaci, terapie kyslíkem a antagonisty.
- Byly popsány anafylaktické a anafylaktoidní reakce na nervosvalové blokátory. I když takový případ nebyl popsán po přípravku Arduan, je třeba opatrnosti při jeho podávání pro případ, že by se taková reakce objevila.
- Arduan nemá kardiovaskulární účinky v rozmezí dávek podávaných k vyvolání svalové relaxace.
- Arduan neovlivňuje autonomní nervový systém. Pokud není použit atropin a vagolytických léků s ohledem na chirurgické onemocnění indikováno, mohou se objevit během anestézie vagové reakce provokované anestetiky se známým vagostimulačním účinkem nebo chirurgickou iritací. Indikace pro nepodání vagolytické medicíny nejsou absolutní, během extrémní vagové reakce může být podání vagolytik život zachraňujícím.

- Z důvodu předcházení relativnímu předávkování a získání potřebné obnovy nervosvalového převodu a svalového napětí se doporučuje u všech pacientů, kteří trpí onemocněním měnicím farmakologické účinky léčivé látky, monitorování nervosvalové blokády navozené přípravkem Arduan pomocí stimulátoru periferních nervů.

Následující chorobné stavy mohou mít vliv na farmakokinetiku a/nebo na nervosvalovou blokádu navozenou přípravkem Arduan:

Renální selhání

Při selhávání ledvin může být nervosvalová blokáda navozená přípravkem Arduan a následný čas pro obnovení svalového tonu prodloužen.

Nervosvalová onemocnění

U pacientů s nervosvalovým onemocněním je třeba opatrnosti, protože se může objevit jak zesílení, tak oslabení nervosvalové blokády navozené přípravkem Arduan. U pacientů s myasthenia gravis a s myasthenickým syndromem (Eatonův-Lambertův syndrom), můžeme očekávat nestandardní odpověď i na nízké dávky přípravku Arduan. U těchto pacientů je doporučena před chirurgickým výkonem optimalizace léčby anticholinesterázovými přípravky lékařem zkušeným a kvalifikovaným v této oblasti. Nesmí se použít nedepolarizující svalová relaxancia pro endotracheální inkubaci. Jsou doporučovány několikanásobně nižší dávky, protože tito pacienti jsou v „auto-neuromuskulární blokáde“. Není doporučeno paralelní podání anestetik a léků ovlivňujících nervosvalový přenos (benzodiazepiny). Anticholinesterázové látky je třeba podat na konci chirurgického výkonu 10-15 minut před očekávaným účinkem. Je třeba počítat s plánovanou prodlouženou umělou plicní ventilací po výkonu. Při přechodu na spontánní ventilaci je třeba monitorovat nervosvalovou blokádu a parametry respirace.

Porucha funkce jater

Pacientům s poruchami jaterních funkcí se smí přípravek Arduan podávat pouze tehdy, pokud očekávaný přínos převyšuje potenciální riziko podání. Elektrolytová nerovnováha a zvýšení distribučního objemu mohou ovlivnit účinek přípravku Arduan a jeho trvání.

Maligní hypertermie

Po podání přípravku Arduan nebyla u lidí popsána maligní hypertermie. Protože se však Arduan nikdy nepoužívá samostatně a protože během celkové anestézie je možný výskyt maligní hypertermie i v případě absence známých spouštěcích činitelů, má být lékař před začátkem jakékoli anestézie obeznámen s časnými příznaky, diagnostikou a léčbou maligní hypertermie. Ve studiích na zvířatech u MH-vnímových prasat nebylo podání přípravku Arduan spojeno s rozvojem maligní hypertermie.

Jiné

Stejně jako u jiných nervosvalových blokátorů je třeba tam, kde je to možné, upravit elektrolytové nerovnováhy, poruchy pH krve nebo dehydrataci.

Hypotermie může účinek prodloužit.

Hypokalemie, digitalizace, léčba diuretiky, hypermagnezemie, hypokalcemie (transfuze), hypoproteinemie, dehydratace, acidóza, hyperkapnie a kachexie mohou účinek zesílit a prodloužit.

Stejně jako jiná nedepolarizující svalová relaxancia může přípravek Arduan snížit parciální tromboplastinový a protrombinový čas.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, tj. je téměř bez sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Následující léky prokázaly vliv na sílu a/nebo trvání účinku nedepolarizujících nervosvalových blokátorů:

Zesílení a/nebo prodloužení účinku

- inhalační anestetika (halothan, metoxyfluran, ether, enfluran, isofluran, cyklopropan);
- intravenózní anestetika (ketamin, fentanyl, propanidid, barbituráty, etomidát, gama-hydroxy-butyrát);
- vysoké dávky lokálních anestetik;
- další nedepolarizující myorelaxancia, předchozí podání sukcinylcholinu;
- některá antibiotika (aminoglykosidová a polypeptidová antibiotika, imidazol, metronidazol aj.);
- diuretika, beta blokátory, thiamin, inhibitory MAO, guanidin, protamin, fenytoin, alfa-adrenergní blokátory, blokátory vápníkových kanálů, soli hořčiku;
- většina antiarytmik včetně chinidinu a intravenózně podaného lidokainu zesiluje blokádu vyvolanou nedepolarizujícími svalovými relaxancii.

Změna účinku

Předchozí chronické podávání kortikosteroidů, neostigminu, edrofonie, pyridostigminu, noradrenalinu, azathioprinu, theofylinu; KCl, NaCl, chlorid vápenatý (CaCl₂) podané před chirurgickým výkonem. Depolarizující svalová relaxancia snižují účinek nedepolarizujících svalových relaxancií.

Neočekávaná odpověď

Depolarizující svalová relaxancia podaná po aplikaci pipekuronium-bromidu mohou vyvolat zesílení nebo zeslabení nervosvalové blokády (v závislosti na dávce, době aplikace a individuální přecitlivělosti).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Studie na zvířatech nejsou dostatečné ke zhodnocení reprodukční toxicity, není dostatek údajů o použití přípravku u těhotných žen. V těhotenství lze přípravek Arduan podat jen tehdy, pokud ošetřující lékař rozhodne, že očekávané přínosy převáží potenciální rizika.

Sectio caesarea

Z klinických studií s přípravkem Arduan jako doplňkem celkové anestézie je zřejmé, že přípravek Arduan neovlivňuje hodnoty skóre podle Apgarové, svalový tonus nebo kardiovaskulární adaptaci novorozence. Nebyly zjištěny ani jiné nepříznivé účinky na novorozence.

Farmakokinetické studie prokazují, že malé množství pipekuronium-bromidu prostupuje placentární bariérou a objevuje se v pupečnickové krvi.

Varování

Protože hořečnaté soli zesilují nervosvalovou blokádu, může být odeznívání nervosvalové blokády navozené svalovými relaxancii nedostatečné u pacientek, které dostávají síran hořečnatý pro těhotenskou toxémii. V tomto případě je třeba užít periferní nervový stimulátor.

Nejsou dostupné údaje o užití přípravku Arduan během kojení u člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Arduan výrazně ovlivňuje schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje.

Nedoporučuje se řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje 24 hodin od vymizení svalové relaxace po podání přípravku Arduan.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny ve spojení s pipekuronium-bromidem v jednotlivých případech.

Frekvence výskytu těchto nežádoucích účinků je velmi vzácná (< 1/10000).

Vztah mezi nežádoucím účinkem a léčivou látkou nebyl ve všech případech upřesněn.

Poruchy imunitního systému

Anafylaktické reakce *

Poruchy metabolismu a výživy

Tetanie

Poruchy nervového systému

Paralýza, somnolence

Poruchy oka

Blefaritida, ptóza očního víčka

Srdeční poruchy

Arytmie, bradykardie **, tachykardie, komorová fibrilace, komorová tachykardie, deprese myokardu

Cévní poruchy

Hypertenze, hypotenze, vazodilatace

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Apnoe, dyspnoe, hypoventilace, bronchospasmus, kašel

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Svalová slabost

Vyšetření

Snížení (mírné) kalcia, kalia a magnézia v krvi, zvýšení hladiny glukosy v krvi (mírné), zvýšení hladiny urey v krvi

* Obecně byly hlášeny anafylaktické reakce v souvislosti s nedepolarizujícími nervosvalovými blokátory. Ačkoli důkazy o jejich vzniku v souvislosti s podáním přípravku Arduan jsou nedostatečné a byl hlášen jen jeden případ anafylaktické reakce (kašel, bronchospasmus, otok obličeje, zarudnutí očí, otok kolem očí), je třeba vždy přijmout preventivní opatření pro jejich případnou léčbu. Zejména v případech známé předchozí anafylaktické reakce na nervosvalové blokátory je třeba zvláštní opatrnosti při podání přípravku Arduan, protože byla hlášena zkřížená alergická reaktivita mezi nervosvalovými blokátory.

Přípravek Arduan neuvolňuje histamin.

** Přípravek Arduan má mírný hemodynamický účinek, který je asi způsoben mírným kardioselektivním, vagus blokujícím účinkem pipekuronium-bromidu. Přípravek Arduan až do dávky 0,10 mg/kg tělesné hmotnosti nemá ganglioplegické ani vagolytické účinky, může se objevit pouze mírný vliv na

kardiovaskulární systém (pokles krevního tlaku nebo bradykardie) u pacientů, kteří dostali halothan nebo fentanyl při úvodu do anestézie.

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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Při případném předávkování a prolongované nervosvalové bloádě musí pacient zůstat na umělé plicní ventilaci do návratu spontánní ventilace. Je třeba podat jako antidotum inhibitor cholinesterázy (např. neostigmin, pyridostigmin, edrofonium) v přiměřených dávkách v průběhu probouzení při pravidelném sledování a pečlivém vyhodnocení možnosti spontánního dýchání.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: periferně působící myorelaxancia,

ATC kód: M03AC06

Přípravek Arduan je nedepolarizující nervosvalový blokátor.

Přípravek Arduan blokuje transmisi mezi zakončením motorického nervu a příčně pruhovaným svalem tím, že kompetitivně blokuje cholinergní nikotinový receptor nervosvalové ploténky příčně pruhovaného svalu. Arduan na rozdíl od depolarizujících myorelaxancií (např. succinylcholinu) nevyvolává svalové záškuby (fascikulace).

Přípravek Arduan nemá hormonální aktivitu.

Podání inhibitorů acetylcholinesterázy jako je neostigmin, pyridostigmin nebo edrofonium zruší nervosvalovou bloádu navozenou přípravkem Arduan.

Neuromuskulární bloáda navozená přípravkem Arduan ovlivňuje velmi selektivně příčně pruhované svalstvo. Přípravek Arduan nemá ganglioplegický, parasymptolytický ani sympatomimetický účinek, a to ani v dávkách několikanásobně vyšších, než je ED₉₀ (dávka vyvolávající 90% depresi svalového stahu).

Ze studií sledujících odpověď v závislosti na velikosti dávky je zřejmé, že ED₅₀ (dávka potřebná pro 50% depresi svalového stahu) a ED₉₀ přípravku Arduan při balancované anestézii jsou 0,03 a 0,05 mg/kg tělesné hmotnosti. Dávka 0,05 mg/kg tělesné hmotnosti vyvolá svalovou relaxaci vhodnou pro široký rozsah chirurgických výkonů a trvající v průměru 40-50 minut.

Doba, která uplyne od podání látky k maximální nervosvalové bloádě (doba jejího nástupu), záleží na podané dávce a pohybuje se v rozsahu 1,5 - 5 minut. Nejkratší doba nástupu účinku je při dávce 0,07 - 0,08 mg/kg tělesné hmotnosti; další zvyšování dávky již nástup účinku podstatně nezrychlí, ale zřetelně prodlouží účinek.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce a eliminace

Plasmatický poločas pipekurononia v distribuční fázi je přibližně 3,6 (\pm 2,5) minut po intravenózním podání v dávce 0,07 mg/kg tělesné hmotnosti v halothanové anestézii. Distribuční objem v rovnovážném stavu je 300 (\pm 78) ml/kg.

Průměrný eliminační poločas pipekurononia je 121 (\pm 45) minut a plasmatická clearance přibližně 2,4 (\pm 0,5) ml/min/kg.

Při neuroleptanestézii jsou odpovídající hodnoty 7,6 minut - 353 ml/kg - 161 minut - 1,8 ml/min/kg.

Pipekuronium se vylučuje převážně ledvinami, hlavně v nezměněné formě. Kumulativní účinek při opakovaném podávání udržovacích dávek je zanedbatelný nebo žádný, pokud se další dávka podá po návratu výše svalového stahu na 25 % a pokud se jednotlivé dávky pohybují mezi 0,01 a 0,02 mg/kg.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologický potenciál pipekurononia byl zkoumán v detailních studiích po jednorázovém i opakovaném podání u různých laboratorních zvířat po dobu až 4 týdnů.

Změny pozorované v souvislosti s podáním léku byly prodloužením farmakologického účinku látky podané ve vysokých dávkách. Navíc ve většině studií na psech a kočkách byla použita anestezovaná zvířata na umělé plicní ventilaci. Bylo vyprovokováno několik kardiovaskulárních změn před podáním pipekurononia, které bylo možno přičíst na vrub anestézie. Po jednorázovém podání pipekurononia byly změny různé: u koček, které dostaly dávku 4000 μ g/kg byla navíc vyvolána tachykardie. U psů se vyskytlo po kumulativní dávce 3720 μ g/kg mírné snížení srdeční frekvence a po celkové dávce 14880 μ g/kg došlo k signifikantní bradykardii.

Studie s opakovaným podáním u psů a koček ukázaly málo účinků spojených s léčivou látkou. Při nejvyšších dávkách, které byly hodnoceny v těchto studiích, došlo k mírným změnám na EKG; tyto změny byly obecně výsledkem celkové anestézie.

Potenciál reprodukční toxicity byl hodnocen ve dvou studiích Segment II, kdy bylo pipekuronium podáváno potkanům, nebyla zaznamenána teratogenita, fetotoxicita ani embryotoxicita.

Na standardní sadě bakteriálních a savčích systémů nebyl zaznamenán žádný mutagenní potenciál léčivé látky.

Pipekuronium bylo kompatibilní se suspenzí plné krve a erytrocytů; nedošlo k opalescenci, flokulaci ani hemolýze. Léčivá látka nevyvolala ani žádné lokální dráždění při aplikaci do ocasních žil u potkanů a nepůsobilo maligní hypertermii po aplikaci u vnímavých prasat.

Celkově je pipekuronium tolerováno u zvířecích druhů v dávkách několikrát vyšších, než jsou dávky podávané u člověka. Nálezy v těchto studiích byly v souladu se známým farmakologickým profilem léčivé látky.

Nebylo zaznamenáno lokální dráždění po jednorázovém podání Arduanu 0,2 ml/králíka podané novozélandským bílým králíkům obou pohlaví intravenózně, intraarteriálně a paravenózně.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Lyofilizát: mannitol, chlorid sodný 10% (k úpravě pH), kyselina chlorovodíková (k úpravě pH).

Ampulka s rozpouštědlem: chlorid sodný, voda na injekci.

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C- 8 °C). Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lyofilizát: bezbarvá skleněná injekční lahvička se zesíleným okrajem, propichovací zátka ze šedé brombutylové pryže.

Rozpouštědlo: 2 ml odlamovací ampulka z bezbarvého skla.

Velikosti balení:

25 injekčních lahviček s práškem pro injekční roztok + 25 ampulek s rozpouštědlem v krabici.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapešť,
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

63/025/82-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. 4. 1982

Datum posledního prodloužení: 19. 12. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 8. 2017