

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mitomycin medac 40 mg prášek a rozpouštědlo pro intravezikální roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička přípravku Mitomycin medac obsahuje mitomycinum 40 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro intravezikální roztok

Prášek: šedý až šedomodrý prášek nebo koláč.

Rozpouštědlo: čirý a bezbarvý roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Mitomycin medac je indikován k **intravezikálnímu** podání k prevenci relapsu u dospělých s povrchovým karcinomem močového měchýře po transuretrální resekci.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Mitomycin medac musí být podáván lékaři se zkušenostmi s touto léčbou, a pouze pokud je to přísně indikováno.

Mitomycin medac je určen pouze k intravezikálnímu podání po rekonstituci.

#### Dávkování

Obsah jedné injekční lahvičky je potřebný pro jednu instilaci do močového měchýře.

Existuje mnoho režimů intravezikálního podání mitomycinu, které se liší používanou dávkou mitomycinu, frekvencí instilace a délkou léčby.

Pokud není určeno jinak, dává se 40 mg mitomycinu instilovaných do močového měchýře jednou týdně. Lze také používat režimy s instilacemi každé 2 týdny, každý měsíc nebo každé 3 měsíce. O optimálním režimu, frekvenci a délce léčby by měl rozhodnout odborný lékař individuálně u každého pacienta.

#### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti*

O použití mitomycinu u pacientů  $\geq 65$  let nejsou dostupné dostatečné údaje z klinických studií.

### *Porucha funkce ledvin nebo jater*

Léčivý přípravek má být používán s opatrností u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater.

### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Mitomycin medac u dětí nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

### Způsob podání

Mitomycin medac je určen pouze k intravezikální instilaci po rozpuštění.

Doporučuje se používat tento léčivý přípravek při jeho optimálním pH (močové pH > 6) a udržovat koncentraci mitomycinu snížením příjmu tekutin před, během a po instilaci. Před instilací má být močový měchýř vyprázdněn pomocí katétru. Mitomycin se aplikuje do močového měchýře pomocí katétru a při nízkém tlaku. Délka individuální instilace má být 1-2 hodiny. Během tohoto období musí mít roztok dostatečný kontakt s celým slizničním povrchem močového měchýře. Proto je třeba pacienta co nejvíce mobilizovat. Po 2 hodinách má pacient vymočit instilovaný roztok, nejlépe v poloze vsedě.

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Kojení
- Perforace stěny močového měchýře
- Cystitida

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

Pokud se cystitida vyskytne, má být podána symptomatická léčba lokálními antiflogistiky a analgetiky. Ve většině případů lze v léčbě mitomycinem pokračovat, v případě potřeby ve snížené dávce. Byly hlášeny ojedinělé případy alergické (eozinofilní) cystitidy, které vyžadovaly přerušování terapie (viz bod 4.8).

#### Extravazace po intravezikálním podání

Příznaky extravazace po intravezikálním podání mitomycinu se mohou objevit hned po aplikaci nebo o několik týdnů či měsíců později. Nemusí být jasné, zda k extravazaci došlo v důsledku nepozorované perforace, ztenčené *muscularis propria* nebo zda nebyl léčivý přípravek podán správně. První příznaky se projevují jako pánevní nebo břišní bolest, která je refrakterní vůči jednoduché analgezii. Ve většině případů byla jako důsledek extravazace pozorována nekróza (tukové) tkáně v okolí. Hlášena byla rovněž perforace močového měchýře nebo rozvoj píštěle a/nebo abscesu (viz bod 4.8).

Lékaři proto mají zvážit možnost extravazace, pokud si pacient stěžuje na bolest pánve nebo břicha, aby se předešlo závažným následkům.

#### Obecné zásady hygieny pro pacienta

Po močení se doporučuje umýt si ruce a oblast genitálií. To platí zejména pro první močení po podání mitomycinu.

Mitomycin je mutagenní a potenciálně kancerogenní látka pro člověka. Je třeba zabránit styku s kůží a sliznicemi.

#### *Toxické poškození kostní dřevě*

Vzhledem k toxickým účinkům mitomycinu na kostní dřevě se musí jiné modality myelotoxické terapie (zejména jiná cytostatika, ozařování) podávat se zvláštní opatrností, aby se minimalizovalo riziko aditivní myelosuprese.

Dlouhodobá terapie může vést ke kumulativní toxicitě na kostní dřeň. Útlum kostní dřeně se může projevit pouze až s odstupem, v nejvyšší míře se projevuje po 4 – 6 týdnech, akumuluje se po prodlouženém používání, a proto často vyžaduje individuální úpravu dávky.

U pacientů současně léčených intravenózně mitomycinem a jinými cytostatiky byl hlášen výskyt akutní leukémie (v některých případech po preleukemické fázi) a myelodysplastického syndromu.

V případě výskytu plicních příznaků, které nelze připsat základnímu onemocnění, je nutno léčbu okamžitě zastavit. Plicní toxicitu lze dobře léčit steroidy.

Léčba má být také okamžitě zastavena, pokud jsou přítomny příznaky hemolýzy nebo známky renální dysfunkce (nefrotoxicita). Výskyt hemolyticko-uremického syndromu (HUS: ireverzibilní renální selhání, mikroangiopatická hemolytická anémie [syndrom MAHA] a trombocytopenie) je často fatální.

Při intravenózních dávkách > 30 mg mitomycinu/m<sup>2</sup> tělesného povrchu byla pozorována mikroangiopatická hemolytická anémie. Doporučuje se pečlivé sledování renálních funkcí. Po intravezikálním použití mitomycinu nebyly pozorovány žádné případy MAHA.

Nové nálezy naznačují, že k odstranění imunitních komplexů, které podle všeho hrají významnou roli v nástupu příznaků, může být vhodný terapeutický pokus za použití imunoabsorpce s kolonami stafylokokového proteinu A.

#### *Starší pacienti*

U starších pacientů se často vyskytuje snížení fyziologických funkcí, útlum kostní dřeně, což může být děletrvajícím, proto je u této populace nutno mitomycin podávat se zvláštní opatrností a za pečlivého sledování pacientova stavu.

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

### Možná interakce při systémové terapii

Jsou možné myelotoxické interakce s jinými léčebnými modalitami toxickými pro kostní dřeň (zejména s jinými cytotoxickými léčivými přípravky, ozařováním).

Kombinace s vinka alkaloidy nebo bleomycinem může zvýšit plicní toxicitu.

U pacientů dostávajících současnou intravenózní léčbu mitomycinem a fluoruracilem nebo tamoxifenem bylo hlášeno zvýšené riziko hemolyticko-uremického syndromu.

V pokusech na zvířatech vedlo podávání pyridoxin-hydrochloridu (vitamínu B<sub>6</sub>) ke ztrátě účinku mitomycinu.

Ve spojení s léčbou mitomycinem se nemají podávat žádné injekce živých vakcín, protože to může způsobit zvýšené riziko infekce živou vakcínou.

Mitomycin může zvýšit kardiotoxicitu doxorubicinu.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Údaje o podávání mitomycinu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Mitomycin má mutagenní, teratogenní a kancerogenní účinek, a může proto narušit vývoj embrya.

Ženy nesmí během léčby mitomycinem otěhotnět. V případě těhotenství během léčby musí být poskytnuto genetické poradenství.

### Kojení

Zdá se, že se mitomycin vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k jeho prokázaným mutagenním, teratogenním a kancerogenním účinkům musí být kojení během léčby přípravkem Mitomycin medac přerušeno (viz bod 4.3).

### Fertilita

Ženy ve fertilním věku musí během chemoterapie a 6 měsíců po ní používat účinnou antikoncepci nebo sexuálně abstinovat.

Mitomycin je genotoxický. Mužům, kteří jsou léčeni mitomycinem, se proto doporučuje nepočít dítě během léčby a ještě 6 měsíců po ní a poradit se o konzervaci spermií před zahájením terapie vzhledem k možnosti ireverzibilní neplodnosti způsobené terapií mitomycinem.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

I při používání podle pokynů může tento léčivý přípravek vyvolat nauzeu a zvracení, a tak snížit reakční dobu do takové míry, že schopnost řídit nebo obsluhovat stroje je narušena. To platí ještě více, pokud je současně konzumován alkohol.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů a frekvence. Frekvence uvedené níže jsou definovány takto:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ) nebo není známo (z dostupných údajů nelze určit).

### Možné nežádoucí účinky při intravezikální terapii

Nežádoucí účinky mohou být způsobeny buď roztokem pro intravezikální instilaci nebo být následkem hluboké resekcce.

Nejčastějšími nežádoucími účinky intravezikálně podaného mitomycinu jsou alergické kožní reakce v podobě lokálního exantému (např. kontaktní dermatitida, také v podobě palmárního a plantárního erytému) a cystitida.

Poruchy kůže a podkožní tkáně	<u>Časté</u> Alergická kožní vyrážka, kontaktní dermatitida, palmoplantární erytém, pruritus
	<u>Vzácné</u> Generalizovaný exantém

Poruchy ledvin a močových cest	<p><u>Časté</u> Cystitida (potenciálně hemoragická), dysurie, nykturie, polakisurie, hematurie, lokální podráždění stěny močového měchýře</p> <p><u>Velmi vzácné nebo není známo</u> Nekrotizující cystitida, alergická (eozinofilní) cystitida, stenóza vývodných cest močových, snížená kapacita močového měchýře, kalcifikace stěny močového měchýře, fibróza stěny močového měchýře, perforace močového měchýře</p> <p><u>Není známo</u> <i>V případě extravazace:</i> Perforace močového měchýře, nekróza (tukové) tkáně v okolí, píštěl močového měchýře, abscesy</p>
--------------------------------	---

Po intravezikálním podání se do systémového oběhu dostává jen malé množství mitomycinu. Nicméně ve velmi vzácných případech byly hlášeny následující systémové nežádoucí účinky:

Možné systémové nežádoucí účinky vyskytující se **velmi vzácně** po intravezikálním podání

Poruchy krve a lymfatického systému	Leukocytopenie, trombocytopenie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Intersticiální plicní onemocnění
Gastrointestinální poruchy	Nauzea, zvracení, průjem
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšení hladin transamináz
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie
Poruchy ledvin a močových cest	Renální dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Horečka

Možné nežádoucí účinky při systémové terapii

Nejčastějšími nežádoucími účinky systémově podávaného mitomycinu jsou gastrointestinální příznaky, jako je nauzea, zvracení, útlum kostní dřeně s leukopenií a většinou dominující trombocytopenií. Tento útlum kostní dřeně se vyskytuje až u 65 % pacientů.

Až u 10 % pacientů se musí očekávat závažná orgánová toxicita v podobě intersticiální pneumonie nebo nefrotoxicity.

Mitomycin je potenciálně hepatotoxický.

Poruchy krve a lymfatického systému	<p><u>Velmi časté</u> Útlum kostní dřeně, leukopenie, trombocytopenie</p> <p><u>Vzácné</u> Hemolytická anémie, trombotická mikroangiopatie (TMA), včetně trombotické trombocytopenické purpury (TTP)</p> <p><u>Není známo</u> Anémie</p>
Infekce a infestace	<p><u>Vzácné</u> Život ohrožující infekce, seps</p> <p><u>Není známo</u> Infekce</p>
Poruchy imunitního systému	<p><u>Velmi vzácné</u> Těžká alergická reakce</p>
Srdeční poruchy	<p><u>Vzácné</u></p>

	Srdeční selhání po předchozí terapii antracykliny
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<u>Časté</u> Intersticiální pneumonie, dyspnoe, kašel, dušnost <u>Vzácné</u> Plicní hypertenze, plicní venookluzivní nemoc (PVOD)
Gastrointestinální poruchy	<u>Velmi časté</u> Nauzea, zvracení <u>Méně časté</u> Mukozitida, stomatitida, průjem, anorexie
Poruchy jater a žlučových cest	<u>Vzácné</u> Jaterní dysfunkce, zvýšení hladin transamináz, žloutenka, venookluzivní choroba (VOD) jater
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<u>Časté</u> Exantém, alergická kožní vyrážka, kontaktní dermatitida, palmoplantární erytém <u>Méně časté</u> Alopecie <u>Vzácné</u> Generalizovaný exantém
Poruchy ledvin a močových cest	<u>Časté</u> Renální dysfunkce, zvýšení hladiny sérového kreatininu, glomerulopatie, nefrotoxicita <u>Vzácné</u> Hemolyticko-uremický syndrom (HUS) (často fatální), mikroangiopatická hemolytická anémie (syndrom MAHA)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<u>Časté</u> Po extravazaci: Celulitida, nekróza tkáň <u>Méně časté</u> Horečka

#### 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**

V případě předávkování se musí očekávat závažná myelotoxicita nebo až myelofúza, přičemž plně vyvinutý klinický účinek se objevuje přibližně až za 2 týdny.

Doba, za kterou počet leukocytů klesne na nejnižší hodnotu, může činit 4 týdny. Při podezření na předávkování musí být proto také provedeno prodloužené pečlivé hematologické sledování.

Doposud však žádné případy předávkování při intravezikálním podání mitomycinu nebyly hlášeny.

Jelikož není k dispozici žádné účinné antidotum, je třeba při každém podání postupovat s nejvyšší opatrností.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, cytotoxická antibiotika a příbuzné látky, jiná cytotoxická antibiotika, ATC kód: L01DC03

Antibiotikum mitomycin je cytostatický léčivý přípravek ze skupiny alkylačních látek.

#### Mechanismus účinku

Mitomycin je antibiotikum s cytostatickým účinkem, které je izolováno ze *Streptomyces caespitosus*. Je přítomno v neaktivní podobě. K aktivaci na trifunkční alkylační látku dochází rychle, buď při fyziologickém pH za přítomnosti NADPH v séru nebo intracelulárně prakticky ve všech buňkách těla s výjimkou mozku, jelikož mitomycin nepřestupuje přes hematoencefalickou bariéru. Tyto tři alkylační radikály jsou odvozeny z chinonu, aziridinu a uretanové skupiny. Mechanismus účinku je založen převážně na alkylaci DNA (v menší míře RNA), s odpovídající inhibicí syntézy DNA. Míra poškození DNA koreluje s klinickým účinkem a je nižší v rezistentních buňkách než v buňkách citlivých. Stejně jako u jiných alkylačních látek jsou proliferující buňky poškozeny do větší míry než buňky v klidové fázi (G0) buněčného cyklu. Navíc, zvláště při použití vyšších dávek, jsou uvolňovány volné peroxidové radikály, které způsobují zlomy v DNA. Uvolňování peroxidových radikálů je spojeno s orgánově specifickým výskytem nežádoucích účinků.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Absorpce

Po intravezikálním podání dosahuje séra pouze malá část mitomycinu. Maximální vrcholová plazmatická koncentrace 0,05 µg/ml byla naměřena 40 minut po intravezikální instilaci 40 mg mitomycinu. To je výrazně pod hladinou 0,4 µg/ml mitomycinu v séru, o níž je známo, že působí myelosupresivně. Není však možné zcela vyloučit systémové účinky.

Pro srovnání, po intravenózním podání 10 – 20 mg/m<sup>2</sup> mitomycinu byly naměřeny maximální plazmatické hladiny 0,4 – 3,2 µg/ml.

#### Distribuce

Biologický poločas je krátký, mezi 40 a 50 minutami. Sérová hladina klesá biexponenciálně, prudce během prvních 45 minut a posléze pomaleji.

Po přibližně 3 hodinách jsou sérové hladiny obvykle pod hranicí detekce.

#### Biotransformace a eliminace

Hlavním místem metabolismu a eliminace po systémovém podání jsou játra. V souladu s tím byly vysoké koncentrace mitomycinu nalezeny ve žlučníku. Renální exkrece hraje v eliminaci jen menší roli.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích na zvířatech má mitomycin toxický účinek na všechny proliferující tkáně, zejména na buňky kostní dřeně a gastrointestinální sliznice, a je inhibována spermatogeneze.

Mitomycin má mutagenní, kancerogenní a teratogenní vlastnosti, které lze prokázat ve vhodných experimentálních modelech.

Při injekci mimo žílu nebo v případě extravazace do okolní tkáně mitomycin vyvolává těžkou nekrózu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Prášek pro roztok k intravezikálnímu podání: močovina.  
Rozpouštědlo pro intravezikální roztok: chlorid sodný a voda pro injekci.  
Lubrikant na katétry obsahuje chlorhexidin diglukonát.

### **6.2 Inkompatibility**

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

*Mitomycin medac, injekční lahvičky se 40 mg mitomycinu a instilační souprava*  
1 rok

Po rekonstituci má být léčivý přípravek použit okamžitě.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchování tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Mitomycin medac se dodává v injekčních lahvičkách z čirého skla (třídy I) s bromobutylovou pryžovou zátkou potaženou fluoropolymerem a s odklápěcím hliníkovým uzávěrem.

Balení obsahující 1 injekční lahvičku (50 ml), 1 PVC vak o objemu 40 ml s roztokem chloridu sodného 0,9 %, katétr, konektor.

Balení obsahující 4 injekční lahvičky (50 ml), 4 PVC vaky o objemu 40 ml s roztokem chloridu sodného 0,9 %, katétry, konektory.

Balení obsahující 5 injekčních lahviček (50 ml), 5 PVC vaků o objemu 40 ml s roztokem chloridu sodného 0,9 %, katétry, konektory.

Balení obsahující 1 injekční lahvičku (50 ml), 1 PVC vak o objemu 40 ml s roztokem chloridu sodného 0,9 %.

Balení obsahující 4 injekční lahvičky (50 ml), 4 PVC vaky o objemu 40 ml s roztokem chloridu sodného 0,9 %.

Balení obsahující 5 injekčních lahviček (50 ml), 5 PVC vaků o objemu 40 ml s roztokem chloridu sodného 0,9 %.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.



## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před zahájením rekonstituce léčivého přípravku má být k dispozici katétr (a konektor [kónický na Luer-Lock]).

Rozpusťte obsah jedné injekční lahvičky přípravku Mitomycin medac (odpovídá 40 mg mitomycinu) ve 40 ml sterilního 9 mg/ml (0,9%) roztoku chloridu sodného pro injekce. Obsah injekční lahvičky musí být rozpuštěn tak, aby během 2 minut vznikl modrofialový čirý roztok.

Smí být použity pouze čiré roztoky.

Obsah injekčních lahviček je určen pouze pro jednorázové použití / jedno podání. Nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

Chraňte rekonstituovaný roztok před světlem.

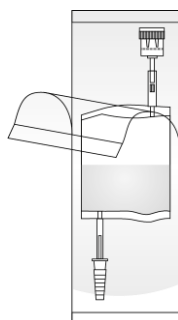
Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Další informace o katétru naleznete v příslušném návodu k použití.

### Návod k použití rozpouštědla pro intravezikální roztok (instilační souprava)

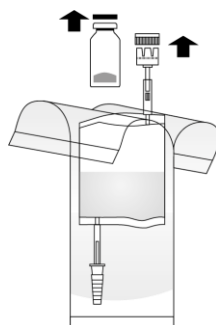
Obr. 1 – 8:

(1)



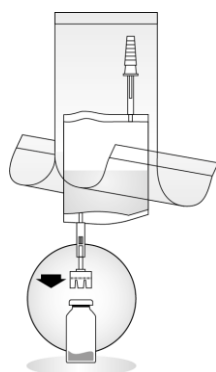
Roztrhněte ochranný kryt, avšak neodstraňujte jej úplně! Bude chránit konec instilačního systému před kontaminací až do posledního okamžiku.

(2)



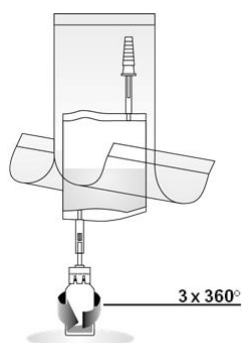
Sejměte víčka z injekční lahvičky a instilačního systému. Připravte si odpadní vak.

(3)



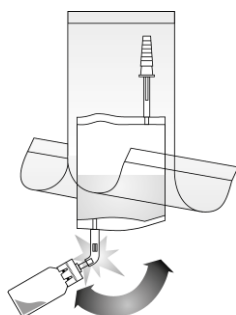
Umístěte lahvičku na pevnou podložku (např. stůl) a silně zatlačte konektor lahvičky instalačního systému přímo na lahvičku.

(4)



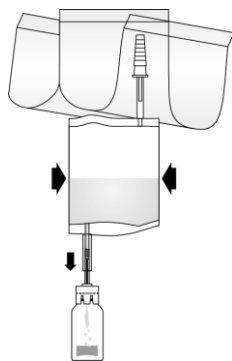
Otočte lahvičkou 3krát.

(5)



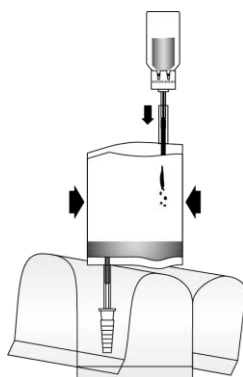
Otevřete mechanismus zlomením v trubičce konektoru lahvičky opakovaným ohnutím vpřed a vzad. Tím se vytvoří spojení. Během tohoto procesu držte trubičku – a nikoliv lahvičku!

(6)



Načerpajte tekutinu do injekční lahvičky, ale neplňte injekční lahvičku úplně. Pokud není průtok umožněn, otočte znovu lahvičkou třikrát v opačném směru, abyste zajistili, že je přepážka zcela propíchnuta. Opakujte tento krok, dokud nebude možný průtok.

(7)



Převraťte celý systém. Načerpajte vzduch z instilačního systému do lahvičky v horní části a natáhněte rekonstituovaný roztok mitomycinu do instilačního systému. Lahvičku nesnímejte.

(8)



Držte instilační systém ve svislé poloze. Nyní úplně odstraňte ochranný kryt. Připojte katétr (a konektor [kónický na Luer-Lock]) k instilačnímu systému. Nyní zlomte těsnící mechanismus v oblasti

hadičky ohnutím vpřed a vzad a instilujte roztok do močového měchýře. Po ukončení instilace odpojte katétr protlačením vzduchu.

Držte instilační systém zmáčknutý a umístěte jej spolu s katétrem do odpadního vaku.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Německo

Tel.: +49 4103 8006-0

Fax: +49 4103 8006-100

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

44/086/16-C

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

Datum první registrace: 2.3.2016

Datum posledního prodloužení registrace: 22.4.2020

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

03/2022