

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ursogrix 250 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 250 mg kyseliny urzodeoxycholovej.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Kapsula, tvrdá.

Biele tvrdé želatínové kapsuly veľkosti 0, približne 21,7 mm x 7,64 mm. Obsah - biely alebo takmer biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Rozpúšťanie cholesterolových žlčových kameňov u pacientov:
 - ktorí majú v normálne fungujúcom žlčníku jeden alebo viac žlčových kameňov nezobrazujúcich sa na röntgenovej snímke (rádiologicky negatívnych), pokiaľ možno s priemerom najviac 2 cm;
 - ktorí odmietajú chirurgický zákrok alebo u ktorých chirurgický zákrok nie je indikovaný;
 - u ktorých sa nadmerná saturácia cholesterolom preukázala chemickým testom žlči získanej duodenálnou drenážou.
- Ako adjuvantný liek pred a po rozpustení žlčových kameňov rázovou vlnou (litotripsia).
- Primárna biliárna cholangitída (primary biliary cholangitis, PBC, známa tiež ako primárna biliárna cirhóza).

Pediatrická populácia

Hepatobiliárne poruchy ako následok cystickej fibrózy u detí a dospelých vo veku od 6 rokov do 18 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Rozpúšťanie žlčových kameňov (samostatne alebo v kombinácii s litotripsiou).

Odporúčaná denná dávka je 8-10 mg/kg telesnej hmotnosti kyseliny urzodeoxycholovej, čo zodpovedá 2-4 kapsulám, ktoré sa majú užiť s jedlom:

- pri dennej dávke 2 kapsuly: obe kapsuly s večerným jedlom;
- pri dennej dávke 3 kapsuly: 1 ráno a 2 večer;
- pri dennej dávke 4 kapsuly: 2 ráno a 2 večer.

ALEBO

- užíte dennú dávku 2 - 4 kapsuly večer pred spaním.

Proces rozpúšťania týmto liekom trvá 6 mesiacov až 2 roky, v závislosti od počiatkovej veľkosti kameňov. Na správne vyhodnotenie terapeutického výsledku je potrebné na začiatku liečby presne určiť

veľkosť existujúcich kameňov a následne ich pravidelne sledovať, napríklad každé 3-4 mesiace, röntgenologicky a/alebo sonograficky.

U pacientov, ktorých kamene sa po 6 mesiacoch liečby pri stanovenej dávke nezmenšili, sa odporúča stanoviť biliárny litogénny index pomocou duodenálnej drenáže. Ak má žlč index > 1,0 potom je nepravdepodobné, že by bol dosiahnutý priaznivý výsledok a je lepšie zvážiť inú formu liečby žlčových kameňov. Liečba musí pokračovať 3 až 4 mesiace potom, ako ultrazvukové vyšetrenie potvrdí úplné rozpustenie žlčových kameňov.

Ukončenie liečby

Prerušenie liečby na 3-4 týždne vedie k návratu nadmernej saturácie žlče a predlžuje celkové trvanie liečby. Po prerušení liečby po rozpustení žlčových kameňov môže dôjsť k relapsu.

Liečba primárnej biliárnej cholangitídy (PBC).

Štádium I-III

Denná dávka závisí od telesnej hmotnosti a pohybuje sa od 12-16 mg/kg kyseliny urzodeoxycholovej (3-7 kapsúl).

Počas prvých 3 mesiacov liečby sa má tento liek užívať v rozdelených dávkach počas celého dňa. Ak sa funkcia pečene zlepši, celková denná dávka sa môže užiť jedenkrát denne večer.

Telesná hmotnosť (kg)	Denná dávka (mg/kg telesnej hmotnosti)	Kapsuly			
		Prvé 3 mesiace			Následne
		Ráno	Poobede	Večer	Večer (jedenkrát denne)
47-62	12-16	1	1	1	3
63-78	13-16	1	1	2	4
79-93	13-16	1	2	2	5
94-109	14-16	2	2	2	6
Viac ako 110		2	2	3	7

Štádium IV

V kombinácii so zvýšenými hladinami bilirubínu v sére (> 40 µg/l; konjugovaný) sa má na začiatku podať iba polovica normálnej dávky (pozri dávku pre štádium I-III) (6-8 mg/kg/deň kyseliny urzodeoxycholovej, čo zodpovedá približne 2-3 kapsulám).

Potom je potrebné riadne sledovať funkciu pečene niekoľko týždňov (raz za 2 týždne počas 6 týždňov). Ak nedôjde k zhoršeniu funkcie pečene (AP, ALT, AST, GGT, bilirubín) a ak nedôjde k zhoršeniu svrbenia, môže sa dávka ďalej zvyšovať na obvyklú úroveň. Funkcia pečene by sa však mala opäť dôkladne sledovať niekoľko týždňov. Ak opäť nedôjde k zhoršeniu funkcie pečene, môže pacient dlhodobo dostávať normálnu udržiavaciu dávku.

Pacienti s primárnou biliárnou cholangitídou (štádium IV) bez zvýšených hladín bilirubínu v sére môžu dostať normálnu začiatočnú dávku okamžite (pozri dávkovanie v štádiu I-III).

V takýchto prípadoch je však rovnako možné použiť dôkladné monitorovanie funkcie pečene, ako je opísané vyššie; liečba PBC sa bude musieť pravidelne hodnotiť na základe parametrov pečene (laboratórnych) a klinických nálezov.

Použitie tohto lieku pri PBC nie je časovo obmedzené.

Pediatrická populácia

Deti a dospievajúci s cystickou fibrózou vo veku 6 až 18 rokov:

20 mg/kg/deň kyseliny urzodeoxycholovej v 2 až 3 rozdelených dávkach, a ak je to potrebné, je možné dávku zvýšiť na 30 mg/kg/deň.

Telesná hmotnosť (kg)	Denná dávka (mg/kg telesnej hmotnosti)	Ursogrix 250 mg tvrdé kapsuly		
		Ráno	Poobede	Večer
20-29	17-25	1	--	1
30-39	19-25	1	1	1
40-49	20-25	1	1	2
50-59	21-25	1	2	2
60-69	22-25	2	2	2
70-79	22-25	2	2	3
80-89	22-25	2	3	3
90-99	23-25	3	3	3
100-109	23-25	3	3	4
>110		3	4	4

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Kapsuly sa majú prehĺtnúť celé a zapiť tekutinou. Tento liek by sa mal užívať pravidelne.

U pacientov s hmotnosťou nižšou ako 47 kg alebo u pacientov, ktorí nie sú schopní prehĺtnúť Ursogrix 250 mg tvrdé kapsuly, sú k dispozícii ďalšie liekové formy s kyselinou urzodeoxycholovou.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo, žlčové kyseliny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- akútny zápal žlčníka alebo žlčových ciest;
- obštrukcia žlčových ciest (obštrukcia hlavného žlčovodu a vývodu žlčníka);
- opakované záchvaty žlčnikovej koliky;
- rádiologicky kontrastné kalcifikované žlčnikové kamene;
- narušená kontraktilita žlčníka.

Pediatrická populácia:

- neúspešná portoenterostómia alebo chýbajúce obnovenie normálneho toku žlče u detí s biliárnou atréziou.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Kyselina urzodeoxycholová sa má používať pod dohľadom lekára.

Počas prvých 3 mesiacov liečby má lekár monitorovať parametre funkcie pečene AST (SGOT), ALT (SGPT), ALP a GGT každé 4 týždne a potom každé 3 mesiace. Okrem umožnenia diferenciacie medzi pacientmi reagujúcimi na liečbu a pacientmi nereagujúcimi na liečbu PBC umožňuje toto monitorovanie tiež včasné zistenie potenciálneho zhoršenia funkcie pečene, najmä u pacientov s pokročilou PBC.

V prípade rozpúšťania žlčových kameňov

Na vyhodnotenie terapeutického progresu rozpúšťania žlčových kameňov a na rýchle zistenie akejkoľvek kalcifikácie žlčových kameňov, sa má žlčník vizualizovať (perorálna cholecystografia) 6-10 mesiacov po začiatku liečby, v závislosti od veľkosti kameňa, zobrazením celkového pohľadu a oklúzií v stoji a v polohe na chrbte (ultrazvuková kontrola).

Ak sa žlčník nemôže vizualizovať na röntgenových snímkach alebo v prípade kalcifikovaných žlčových kameňov, zhoršenej kontraktility žlčníka alebo častých epizód žlčovej koliky, liečba týmto liekom sa musí prerušiť.

Pacientky užívajúce tento liek na rozpúšťanie žlčových kameňov majú používať účinnú nehormonálnu antikoncepciu, pretože hormonálna antikoncepcia môže podporovať tvorbu žlčových kameňov (pozri časti 4.5 a 4.6).

Pri použití na liečbu pacientov s pokročilou PBC

Vo veľmi zriedkavých prípadoch sa pozorovala dekompenzácia cirhózy pečene, ktorá po prerušení liečby čiastočne ustúpila.

U pacientov s PBC sa môžu klinické príznaky na začiatku liečby v zriedkavých prípadoch zhoršiť, napr. svrbenie sa môže zvýrazniť. V tomto prípade sa dávka tohto lieku môže znížiť na jednu 250 mg kapsulu denne a následne by sa mala postupne zvyšovať na odporúčanú dávku, ako je uvedené v časti 4.2.

Ak sa vyskytne hnačka, dávka sa musí znížiť, a v prípade pretrvávajúcej hnačky sa musí liečba prerušiť.

4.5 Liekové a iné interakcie

Tento liek sa nemá používať súbežne s kolestyramínom, kolestipolom alebo antacidami obsahujúcimi hydroxid hlinitý a/alebo smektit (oxid hlinitý), pretože tieto látky môžu v čreve viazať Ursogrix, čím sa znižuje absorpcia a účinnosť. Ak je potrebné použitie ktoréhokoľvek z týchto liekov, musí sa užiť najmenej 2 hodiny pred alebo po užití Ursogrixu.

Tento liek môže ovplyvniť vstrebávanie cyklosporínu z čreva. U pacientov liečených cyklosporínom musí preto lekár sledovať jeho koncentráciu v krvi a podľa potreby upravovať dávku cyklosporínu. V dôsledku účinku kyseliny urzodeoxycholovej na sekréciu žlčových kyselín existuje teoretická možnosť, že by mohla byť ovplyvnená absorpcia iných lipofilných látok.

V ojedinelých prípadoch môže Ursogrix znížiť absorpciu ciprofloxacínu.

V klinickej štúdií so zdravými dobrovoľníkmi malo súčasné užitie tohto lieku (500 mg/deň) a rosuvastatínu (20 mg/deň) za následok mierne zvýšené plazmatické hladiny rosuvastatínu. Klinický význam tejto interakcie aj s ohľadom na iné statíny, nie je známy.

Tento liek znižuje maximálnu plazmatickú koncentráciu (C_{max}) a plochu pod krivkou (AUC) antagonistu vápnikového kanála nitrendipínu u zdravých dobrovoľníkov. Odporúča sa dôsledné monitorovanie výsledku súbežného používania nitrendipínu a Ursogrixu. Môže byť potrebné zvýšiť dávku nitrendipínu. Bola hlásená aj interakcia s dapsónom so znížením jeho terapeutického účinku. Tieto pozorovania spolu s údajmi *in vitro* môžu naznačovať, že Ursogrix môže indukovať enzýmy cytochrómu P450 3A. Avšak v dobre navrhutej interakčnej štúdií s budezonidom, známym substrátom cytochrómu P450 3A sa indukcia nepozorovala.

Estrogény a látky znižujúce hladinu cholesterolu v krvi, ako je klofibrát, zvyšujú sekréciu cholesterolu v pečeni, a tým môžu stimulovať tvorbu žlčových kameňov, čo je opačný účinok ako účinok tohto lieku na rozpúšťanie žlčových kameňov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo sú obmedzené údaje o použití Ursogrixiu u tehotných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu počas skorej fázy gravidity (pozri časť 5.3). Preto sa tento liek nemá používať počas tehotenstva, pokiaľ to nie je nevyhnutné.

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku môžu byť liečené Ursogrixiom, iba ak používajú spoľahlivú antikoncepciu: odporúča sa nehormonálna antikoncepcia alebo perorálna antikoncepcia s nízkou dávkou estrogénu. U pacientov, ktorí používajú tento liek na rozpúšťanie žlčových kameňov, sa však má používať účinná nehormonálna antikoncepcia, pretože hormonálna perorálna antikoncepcia môže zvýšiť tvorbu žlčových kameňov (pozri časť 4.4).

Pred začiatkom liečby musí byť možné tehotenstvo vylúčené.

Dojčenie

Podľa niekoľkých zdokumentovaných prípadov dojčiacich žien bolo množstvo Ursogrixiu v mlieku veľmi nízke a u dojčených detí sa neočakávajú žiadne nežiaduce reakcie.

Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadny účinok tohto lieku na fertilitu (pozri časť 5.3). Údaje o účinkoch na fertilitu ľudí po liečbe týmto liekom nie sú k dispozícii.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ursogrix 250 mg tvrdé kapsuly nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Hodnotenie nežiaducich účinkov je založené na nasledovných frekvenciách: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: kašovitá stolica alebo hnačka.

Veľmi zriedkavé: počas liečby PBC sa vyskytla silná bolesť pravej hornej časti brucha.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Veľmi zriedkavé: kalcifikácia žlčových kameňov; dekompenzácia cirhózy pečene (počas liečby pokročilých štádií PBC), ktorá čiastočne ustúpila po prerušení liečby.

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Veľmi zriedkavé: urtikária.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Pri predávkovaní sa môže vyskytnúť hnačka. Vo všeobecnosti sú ďalšie príznaky predávkovania nepravdepodobné, pretože absorpcia tohto lieku klesá so zvyšujúcou sa dávkou, a preto sa viac vylúči stolicou.

Nie sú potrebné žiadne konkrétne opatrenia a následky hnačky sa musia liečiť symptomaticky s obnovením rovnováhy tekutín a elektrolytov.

Ďalšie informácie pre osobitné skupiny pacientov

Dlhodobé používanie vysokých dávok tohto lieku (28-30 mg/kg/deň) u pacientov s primárnou sklerotizujúcou cholangitídou (použitie mimo schválených indikácií) je spojené s vyšším výskytom závažných nežiaducich účinkov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá na žľčové cesty, lieky obsahujúce žľčové kyseliny.

ATC-kód: A05AA02

Žľčové kyseliny sú najdôležitejšími zložkami žľče a zohrávajú úlohu pri stimulácii produkcie žľče. Žľčové kyseliny sú tiež dôležité na udržanie cholesterolu rozpusteného v žľči. U zdravých jedincov je pomer medzi koncentraciami cholesterolu a žľčových kyselín v žľči taký, že cholesterol je po väčšinu dňa rozpustený. Preto sa nemôžu tvoriť žiadne žľčové kamene (žľč nie je litogénna). U pacientov s cholesterolovými kameňmi v žľčníku je tento pomer zmenený a žľč je presýtená cholesterolom (žľč je litogénna). Po určitom čase to môže spôsobiť vyzrážanie kryštálov cholesterolu a tvorbu žľčových kameňov. Tento liek môže konvertovať litogénnu žľč na nelitogénnu žľč a tiež postupne rozpúšťať cholesterolové žľčové kamene.

Štúdie, týkajúce sa účinku tohto lieku na cholestázu u pacientov s poruchou drenáže žľčových ciest a na klinické príznaky u pacientov s biliárnou cirhózou a cystickou fibrózou, preukázali rýchly pokles cholestatických príznakov v krvi (merané zvýšenými hladinami alkalickéj fosfatázy (AP), GGT a bilirubínu) a svrbenia, ako aj zníženú únavu u väčšiny pacientov.

Pediatrická populácia

Cystická fibróza

Z klinických štúdií sú dostupné dlhodobé skúsenosti s liečbou kyselinou urzodeoxycholovou u pediatrických pacientov s hepatobiliárnymi poruchami v dôsledku cystickej fibrózy (CFAHD) viac ako 10 rokov. Ukázalo sa, že liečba kyselinou urzodeoxycholovou môže znížiť proliferáciu žľčovodov, zastaviť progresiu histologického poškodenia a dokonca zvrátiť hepatobiliárne zmeny, keď sa podáva v ranom štádiu CFAHD. Liečba týmto liekom sa musí začať ihneď po stanovení diagnózy CFAHD, aby sa optimalizoval účinok liečby.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorbcia

Asi 60 - 80% perorálne podanej kyseliny urzodeoxycholovej sa rýchlo absorbuje v jejúne a hornom ileu pasívnou difúziou a v terminálnom ileu aktívnym transportom.

Distribúcia

Po absorpcii prechádza kyselina urzodeoxycholová do pečene (existuje výrazný „first-pass-effect“), kde je konjugovaná s glycinom alebo taurinom a následne sa vylučuje do žľčových ciest. V systémovom obehu sa nachádza iba malá časť kyseliny urzodeoxycholovej a táto sa vylučuje obličkami.

Po opakovanom podávaní dosiahne koncentrácia kyseliny urzodeoxycholovej v žľči ustálený stav asi po 3 týždňoch: celková koncentrácia kyseliny urzodeoxycholovej v žľči však nikdy nie je vyššia ako cca 60% celkovej koncentrácie kyseliny žľčovej v žľči, a to ani pri vysokých dávkach.

Biotransformácia a eliminácia

S výnimkou konjugácie nie je kyselina urzodeoxycholová metabolizovaná. Avšak malé množstvo perorálne podávanej kyseliny urzodeoxycholovej podlieha bakteriálnej premene na 7-keto-litocholovú kyselinu alebo kyselinu lithocholovú po každej enterohepatálnej cirkulácii, zatiaľ čo súbežne prebieha tiež bakteriálna dekonjugácia v dvanástniku.

Pretože kyselina urzodeoxycholová, kyselina 7-keto-litocholová a kyselina litocholová sú relatívne slabšie rozpustné vo vode, veľké množstvo sa vylučuje žľučou do stolice. Absorbovaná kyselina urzodeoxycholová sa v pečeni opäť konjuguje; 80% kyseliny litocholovej produkovanej v dvanástniku sa vylučuje stolicou, ale zvyšných 20% sa sulfátuje po absorpcii v pečeni do nerozpustných litocholových konjugátov, ktoré sa potom vylučujú žľučou a stolicou. Absorbovaná kyselina 7-keto-litocholová sa v pečeni redukuje na kyselinu chenodeoxycholovú.

Keď pečeň nie je schopná sulfátovať kyselinu litocholovú, kyselina litocholová môže spôsobiť cholestatické poškodenie pečene. Aj keď sa u niektorých pacientov zistila znížená kapacita na sulfátovanie kyseliny litocholovej v pečeni, nie sú zatiaľ k dispozícii žiadne klinické dôkazy, ktoré by naznačovali, že cholestatické poškodenie pečene môže byť spojené s liečbou kyselinou urzodeoxycholovou.

Po ukončení liečby urzodeoxycholovou kyselinou sa koncentrácia kyseliny urzodeoxycholovej v žlči po 1 týždni rýchlo zníži na 5-10% koncentrácie v rovnovážnom stave.

Biologický polčas kyseliny urzodeoxycholovej je približne 3,5 - 5,8 dňa.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Akútna toxicita

Štúdie akútnej toxicity na zvieratách neodhalili žiadne toxické poškodenia.

Chronická toxicita

Štúdie subchronickej toxicity na opiciach odhalili hepatotoxické účinky v skupinách liečených vyššími dávkami. Tieto účinky sa týkali funkčných zmien (ako sú zmeny pečenej enzýmov) a morfológických zmien, ako je proliferácia žlčových ciest, portálny zápal a hepatocelulárna nekróza. Tieto toxické účinky najpravdepodobnejšie súvisia s kyselinou litocholovou, metabolitom kyseliny urzodeoxycholovej, ktorá sa u opíc (na rozdiel od ľudí) nedegraduje. Klinické skúsenosti potvrdzujú, že opísané hepatotoxické účinky nemajú u ľudí žiadny zjavný význam.

Karcinogénny a mutagénny potenciál

Dlhodobé štúdie na myšiach a potkanoch neodhalili žiadne dôkazy o tom, že by kyselina urzodeoxycholová mala karcinogénny potenciál. Genetické toxikologické testy *in vitro* a *in vivo* s kyselinou urzodeoxycholovou boli negatívne.

Reprodukčná toxicita

V štúdiách na potkanoch sa vyskytli pri vysokej dávke, 2 000 mg/kg kyseliny urzodeoxycholovej, malformácie chvostov.

U králikov sa nezistili žiadne teratogénne účinky, hoci pri vysokých dávkach 100 mg/kg alebo vyšších, sa pozorovali embryotoxické účinky. Tento liek nemal žiadny vplyv na fertilitu potkanov a nemal žiadny vplyv na perinatálny a postnatálny vývoj potomstva u potkanov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Kukurličný škrob
Oxid kremičitý (E 551)
Stearát horečnatý (E 470B)

Tvrdá želatínová kapsula

Zloženie tela a uzáveru
Oxid titaničitý (E 171)
Želatína (E 441)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Kapsuly sú balené v PVC/hliníkových blistroch.
10 kapsúl v blistri. V kartónovej škatuli je balených 5, 6 alebo 10 blisterov (50, 60 alebo 100 kapsúl).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AS GRINDEKS.
Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Lotyšsko
Tel.: +371 67083205
Fax: +371 67083505
E-mail: grindeks@grindeks.lv

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

43/0231/20-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15.október 2020
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2021