

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Nostiriazyn 100 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna kapsula s riadeným uvoľňovaním obsahuje 25 mg nitrofurantoínu v makrokryštalickej forme a 80,7 mg vo forme monohydrátu, čo zodpovedá 75 mg bezvodého nitrofurantoínu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Jedna kapsula obsahuje 73,50 mg laktózy a 34,56 mg cukrárskeho cukru (obsahuje 32,84 mg sacharózy).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula s riadeným uvoľňovaním.

Každá kapsula je 19,4 mm dlhá a 6,91 mm široká a má modré nepriehľadné viečko s nápisom „NTRF“ vytlačeným bielym atramentom a žlté nepriehľadné telo.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Nostiriazyn je indikovaný na použitie u dospelých a detí starších ako 12 rokov na liečbu akútnych nekomplikovaných infekcií dolných močových ciest spôsobených mikroorganizmami citlivými na nitrofurantoín (pozri časť 5.1).

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne usmernenia o správnom používaní antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí a deti staršie ako 12 rokov

Dospelí a deti staršie ako 12 rokov majú užívať 2 kapsuly denne: 1 ráno a 1 večer (1 kapsula každých 12 hodín).

Zvyčajne sa užíva 7 dní alebo aspoň 3 dni po tom, čo už nie je v moči zistiteľná žiadna infekcia.

Deti do 12 rokov veku

Nostiriazyn má pevne stanovenú dávku a nie je vhodný pre malé deti. U malých detí je potrebné zvážiť použitie iných liekov obsahujúcich nitrofurantoín dostupných na trhu.

Nitrofurantoín je kontraindikovaný u novorodencov.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Nostiriazyn je najlepšie užívať počas jedla alebo tesne po jedle, alebo s mliekom či jogurtom. Toto zabezpečí najvyššiu možnú biologickú dostupnosť a optimálnu gastrointestinálnu toleranciu.

4.3 Kontraindikácie

Nostiriazyn je kontraindikovaný u:

- pacientov so známou precitlivosťou na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- pacientov s poškodením funkcie obličiek (eGFR menej ako 45 ml/min) alebo zvýšenou hladinou kreatinínu v sére;
- pacientov s deficitom G6PD;
- pacientov s akútnou porfýriou;
- dojčiat mladších ako 3 mesiace kvôli teoretickej možnosti vzniku hemolytickej anémie u plodu alebo novorodencov v dôsledku nezrelých enzýmových systémov erytrocytov;
- pacientov, ktorí mali v minulosti pľúcnu alebo pečeňovú reakciu alebo periférnu neuropatiu po použití nitrofurantoínu alebo iných nitrofuránov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Dlhodobé užívanie nitrofurantoínu sa neodporúča. Počas liečby nitrofurantoínom sa môžu vyskytnúť pľúcne a pečeňové komplikácie, ktoré môžu byť život ohrozujúce (pozri časť 4.8). V prípade výskytu sa má liečba okamžite ukončiť a majú sa prijať potrebné opatrenia.

U pacientov liečených nitrofurantoínom sa pozorovali akútne, subakútne a chronické pľúcne reakcie. Ak sa tieto reakcie objavia, nitrofurantoín sa musí okamžite vysadiť.

Chronické pľúcne reakcie (vrátane pľúcnej fibrózy a difúznej intersticiálnej pneumonitídy) sa môžu vyvinúť nečakane, často u starších pacientov. U pacientov, ktorí dostávajú dlhodobú liečbu, je indikované dôkladné sledovanie stavu pľúc (najmä u starších pacientov).

Hepatotoxicita

U pacienta treba pozorne sledovať možné príznaky hepatitídy (najmä pri dlhodobom používaní). Zriedkavo sa vyskytujú hepatálne reakcie vrátane hepatitídy, autoimunitnej hepatitídy, cholestatického ikteru, chronickej aktívnej hepatitídy a hepatálnej nekrózy. Boli hlásené aj úmrtia. Nástup chronickej aktívnej hepatitídy môže byť nečakaný a u pacientov by mali byť pravidelne sledované biochemické testy, ktoré by mohli poukázať na poškodenie pečene. Ak sa vyskytne hepatitída, liek sa má okamžite vysadiť a majú sa prijať vhodné opatrenia.

Existujúce stavy môžu maskovať pľúcne a pečeňové vedľajšie účinky. Pri použití nitrofurantoínu u pacientov s pľúcny ochorením, poruchou funkcie pečene, neurologickými poruchami alebo alergickou diatézou je potrebná opatrnosť.

Počas dlhodobej liečby sa majú u pacienta sledovať hepatálne alebo pľúcne symptómy a iné príznaky toxicity. Prerušite liečbu nitrofurantoínom, ak sa objavia nevysvetliteľné pľúcne, hepatotoxické, hematologické alebo neurologické symptómy.

Nitrofurantoín nie je účinný pri liečbe parenchýmových infekcií jednostranne fungujúcej obličky. V recidivujúcich alebo závažných prípadoch sa musí vylúčiť infekcia spôsobená chirurgickým zákrokom.

Vyskytla sa periférna neuropatia, ktorá sa môže stať závažnou alebo ireverzibilnou (zvyčajne sa vyvinie do 2 mesiacov od začiatku liečby) a môže byť život ohrozujúca. Preto sa má liečba prerušiť pri prvých príznakoch poškodenia nervov (parestézia, slabosť). Stavy ako renálna insuficiencia, anémia, diabetes mellitus, alkoholizmus, porucha elektrolytov, nedostatok vitamínu B (najmä nedostatok folátu) alebo stavy vyčerpanosti zvyšujú riziko vzniku periférnej neuropatie.

Po užití nitrofurantoínu sa môže moč sfarbiť do žltá alebo do hnedá. Pacienti užívajúci nitrofurantoín sú náchylní na falošnú pozitivitu glukózy v moči (ak sú testovaní na redukujúce látky).

Nitrofurantoín sa má vysadiť pri príznakoch hemolýzy u jedincov s podozrením na deficit glukózo-6-fosfátdehydrogenázy (10 % černochovo a malé percento stredomorských a blízkovýchodných etnických skupín trpí deficitom G6PD).

Gastrointestinálne reakcie je možné minimalizovať užívaním tohto lieku s jedlom alebo mliekom, alebo úpravou dávkovania.

Pomocné látky

Nostiriazyn obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Nostiriazyn obsahuje sacharózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na nitrofurantoín:

- Potraviny alebo látky, ktoré spomaľujú vyprázdňovanie žalúdka, zvyšujú biologickú dostupnosť nitrofurantoínu, pravdepodobne mechanizmom lepšieho rozpustenia v žalúdočnej šťave.
- Inhibítory karboanhydrázy a látky alkalizujúce moč môžu znížiť antibakteriálnu aktivitu nitrofurantoínu.
- Trikremičitan horečnatý podávaný spolu s nitrofurantoínom znižuje absorpciu nitrofurantoínu.
- Medzi chinolónmi a nitrofurantoínom môže existovať antagonizmus: súbežné užívanie sa neodporúča.
- Probenecid a sulfinpyrazón môžu znižovať renálne vylučovanie nitrofurantoínu.

Účinky nitrofurantoínu na iné lieky/laboratórne testy:

- Vakcína proti brušnému týfusu (perorálna): antibakteriálne látky inaktivujú perorálnu vakcínu proti týfusu.
- Nitrofurantoín môže ovplyvniť niektoré laboratórne testy. Falošne pozitívne výsledky alebo falošne vysoké hodnoty sa môžu vyskytnúť pri testoch glukózy v moči založených na redukcii síranu meďnatého, ako je napríklad Benediktovo činidlo a Clinitest (Ames). Neexistuje však žiadna interferencia s testom Clinistix.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Veľké množstvo údajov u gravidných žien nepreukázalo teratogenitu alebo fetálnu/neonatálnu toxicitu. Štúdie na zvieratách nepreukázali reprodukčnú toxicitu pri klinicky relevantných dávkach.

Nitrofurantoín sa môže používať počas tehotenstva, ak ho predpíše lekár. Avšak kvôli potenciálnemu riziku hemolýzy nezrelých červených krviniek u dojčiat sa nemá podávať počas pôrodu.

Dojčenie

Nitrofurantoín sa vylučuje do materského mlieka. Malé množstvá v mlieku pravdepodobne nespôsobia hemolytickú anémiu u dojčiat s deficitom G6PD. Nitrofurantoín sa môže používať počas dojčenia.

Fertilita

U mužov sa pri supratherapeutických dávkach pozorovalo prechodné zastavenie spermatogenézy a znížený počet spermíí. Klinické dávky neboli spojené s mužskou neplodnosťou. V štúdiách na zvieratách sa nezistila znížená fertilita. U potkanov sa pri vysokých dávkach pozorovalo dočasné zastavenie spermatogenézy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nitrofurantoín môže spôsobiť závraty a ospalosť. V prípade, že sa takéto príznaky vyskytnú, pacient nemá viesť vozidlo ani obsluhovať stroje, kým symptómy nezmiznú.

4.8 Nežiaduce účinky

Zoznam nežiaducich účinkov nitrofurantoínu je uvedený nižšie podľa tried orgánových systémov. Frekvencia nežiaducich reakcií je definovaná nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Nežiaduce účinky hlásené pri užívaní nitrofurantoínu

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Frekvencia	Nežiaduce účinky
Infekcie a nákazy	Neznáme	sialoadenitída
Poruchy krvi a lymfatického systému	Zriedkavé	agranulocytóza, eozinofília, leukopénia, granulocytopénia, trombocytopénia, aplastická anémia, megaloblastická anémia ¹
Poruchy imunitného systému	Zriedkavé	exfoliatívna dermatitída, multiformný erytém (vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu)
	Neznáme	alergické kožné reakcie, ako sú makulopapulárne, erytematózne alebo ekzematózne erupcie, urtikária, vyrážka, angioedém, lupus-like syndróm (spojený s pľúcnymi reakciami), anafylaktické reakcie, kutánná vaskulitída
Poruchy metabolizmu a výživy	Zriedkavé	anorexia
Psychické poruchy ²	Neznáme	depresia, eufória, zmätenosť, psychotické reakcie, bolesť hlavy ²
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	idiopatická intrakraniálna hypertenzia
	Neznáme	periférna neuropatia (vrátane zápalu zrakového nervu) so symptómami zahŕňajúcimi senzorické aj motorické následky, ktoré sa môžu stať závažnými alebo ireverzibilnými, zápal zrakového nervu, nystagmus, závraty, ospalosť
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Zriedkavé	kolaps, cyanóza
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Neznáme	akútne pľúcne reakcie ³ vrátane horúčky, zimnice ⁴ , bolesti na hrudníku, dušnosti, kašľa, pľúcnej infiltrácie s konsolidáciou alebo pleurálnym výpotkom ⁵ diagnostikované RTG vyšetrením hrudníka, eozinofília; subakútne pľúcne reakcie vrátane horúčky, eozinofília; chronické pľúcne reakcie vrátane horúčky, zimnice, kašľa, dušnosti ⁶ , DRESS-syndróm

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Frekvencia	Nežiaduce účinky
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Zriedkavé	nauzea
	Neznáme	vracanie, bolesť brucha, hnačka, pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zriedkavé	cholestatická žltacka, chronická aktívna hepatitída ⁷
	Neznáme	autoimúnna hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	alopécia (krátkodobá)
	Neznáme	kutánná vaskulitída
Poruchy obličiek a močových ciest	Veľmi časté	superinfekcie spôsobené hubami alebo rezistentnými mikroorganizmami (ako napr. <i>Pseudomonas</i> ⁸)
	Neznáme	intersticiálna nefritída
Vrodené, familiárne a genetické poruchy	Zriedkavé	hemolytická anémia / anémia zapríčinená nedostatočnou aktivitou glukóza-6-fosfát-dehydrogenázy (G6PD)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Neznáme	asténia, artralgia

¹ Liečba sa má ukončiť, po čom sa krvný obraz vo všeobecnosti vráti do normálu.

² Liečba sa má prerušiť pri prvom príznaku neurologických a/alebo psychologických nežiaducich účinkov.

³ Ak sa vyskytne ktorákoli z nasledujúcich respiračných reakcií, tento liek sa má vysadiť.

⁴ Akútne pľúcne reakcie sa zvyčajne vyskytujú počas prvého týždňa liečby a sú reverzibilné po prerušení liečby.

⁵ Preukázané RTG vyšetrením.

⁶ Chronické pľúcne reakcie sú zriedkavé u pacientov, ktorí dostávajú nepretržitú liečbu počas 6 mesiacov alebo dlhšie, a sú častejšie u starších pacientov. Pľúcne reakcie sú niekedy sprevádzané zmenami na EKG. Funkcia pľúc môže byť trvalo poškodená aj po prerušení liečby.

⁷ Boli hlásené úmrtia. Cholestatická žltacka je vo všeobecnosti spojená s krátkodobou liečbou (zvyčajne do 2 týždňov). Chronická aktívna hepatitída, ktorá príležitostne vedie k nekróze, je vo všeobecnosti spojená s dlhodobou liečbou (zvyčajne 6 mesiacov). Liečba sa má prerušiť pri prvom príznaku hepatotoxicity. Pozri časť 4.4.

⁸ Tieto sú obmedzené na urogenitálny trakt, pretože k potlačeniu normálnej bakteriálnej flóry inde v tele nedochádza.

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

Príznaky

Symptómy a príznaky predávkovania zahŕňajú podráždenie žalúdka, nevoľnosť a vracanie.

Liečba predávkovania

Neexistuje žiadne špecifické antidotum, avšak v prípade potreby možno nitrofurantoín hemodialyzovať. Štandardná liečba spočíva vo vyvolaní vracania alebo výplachu žalúdka v prípade nedávneho požitia (do jednej hodiny). Odporúča sa sledovanie celkového krvného obrazu, funkcie pečene a pľúcne funkčné testy. Na podporu vylučovania nitrofurantoínu močom je potrebné udržiavať vysoký príjem tekutín.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiinfektíva na systémové použitie. ATC kód: J01XE01

Mechanizmus účinku

Nitrofurantoín patrí do skupiny nitrofuránov. Terapeutické aktívne koncentrácie sa dosahujú iba v moči. Antibakteriálna aktivita nitrofurantoínu je najvyššia v kyslom moči a hodnoty pH nad 8 môžu spôsobiť stratu jeho účinku. Presný mechanizmus účinku nie je známy. Je popísaných niekoľko mechanizmov účinku. Nitrofurantoín inhibuje množstvo bakteriálnych enzýmov. Inhibuje tiež bakteriálne ribozomálne proteíny a tým spôsobuje úplnú inhibíciu syntézy bakteriálnych proteínov. Nitrofurantoín môže tiež spôsobiť poškodenie DNA.

Rezistencia

Počas liečby nitrofurantoínom sa zriedkavo vyvinie rezistencia, pravdepodobne preto, že nitrofurantoín má rôzne spôsoby účinku. V prípade dlhodobej liečby sa môže vyskytnúť rezistencia. Plazmidom kódovaná rezistencia bola hlásená u *E. coli*. Medzi črevnými baktériami produkujúcimi ESBL bola pozorovaná znížená citlivosť. Rezistencia môže byť spôsobená stratou nitrofuránových reduktáz, ktoré vytvárajú aktívne medziprodukty.

Klinické hraničné hodnoty (Breakpoints)

Klinické hraničné hodnoty (breakpoints) pre testovanie MIC Európskeho výboru pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (EUCAST) sú uvedené nižšie.

	MIC breakpoint (mg/l)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> (len nekomplikované infekcie močových ciest)	S ≤64, R >64 mg/l
<i>Enterococcus faecalis</i> (len nekomplikované infekcie močových ciest)	S ≤64, R >64 mg/l
<i>Streptococcus agalactiae</i> (len nekomplikované infekcie močových ciest)	S ≤64, R >64 mg/l
<i>Escherichia coli</i> (len nekomplikované infekcie močových ciest)	S ≤64, R >64 mg/l

Nasledujúce zoznamy obsahujú prehľad relevantných mikroorganizmov pre danú indikáciu:

Zvyčajne citlivé druhy:

Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus saprophyticus
Enterococcus faecalis
Escherichia coli

Druhy, u ktorých môže byť problémom získaná rezistencia:

Citrobacter spp
Enterobacter spp
Klebsiella spp

Inherentne rezistentné mikroorganizmy:

Proteus spp
Pseudomonas spp
Serratia spp

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Klinická farmakológia

Každá Nostiriazyn kapsula obsahuje dve formy nitrofurantoínu. 25 % dávky tvorí makrokryštalický nitrofurantoín, ktorý má pomalšie rozpúšťanie a absorpciu ako mikrokryštalický nitrofurantoín. Zvyšných 75 % dávky tvorí mikrokryštalický nitrofurantoín obsiahnutý v práškovej zmesi, ktorá pri

vystavení gastrointestinálnym tekutinám vytvára gélovú matricu, čo vedie k modifikovanému uvoľňovaniu aktívnej zložky.

Absorpcia

Nitrofurantoín sa rýchlo vstrebáva v hornej časti tenkého čreva. Užitie s jedlom alebo mliekom zvyšuje absorpciu. Plazmatické koncentrácie sú pri terapeutických dávkach nízke s maximálnymi hladinami zvyčajne nižšími ako 1 µg/ml.

Distribúcia

Nitrofurantoín sa viaže zo 60-77 % na plazmatický albumín. Distribúcia prebieha cez intracelulárne a extracelulárne zložky tkaniva. Malé množstvá nitrofurantoínu môžu prechádzať placentou.

Biotransformácia

Približne 60 % podanej dávky nitrofurantoínu sa primárne metabolizuje enzymatickou cestou na mikrobiologicky neaktívne aminofurány, čo môže spôsobiť zmeny farby moču na hnedú.

Eliminácia

Polčas rozpadu v krvi alebo plazme sa odhaduje na približne 60 minút. Približne 20-25 % z 2 denných dávok nitrofurantoínu sa vylúči v nezmenenej forme močom. V priemere sa v moči dosahujú maximálne koncentrácie nad 100 µg/ml.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nitrofurantoín nebol karcinogénny, keď sa podával samiciam potkanov Holtzman počas 44,5 týždňa alebo samiciam potkanov Sprague-Dawley počas 75 týždňov. Dva dlhodobé biologické testy na hlodavcoch s použitím samcov a samíc potkanov Sprague-Dawley a dva dlhodobé biologické testy na švajčiarskych myšiach a na myšiach BDF1 neodhalili žiadny dôkaz karcinogenity.

Nitrofurantoín predstavoval dôkaz karcinogénnej aktivity u samíc myší B6C3F1, čo dokazuje zvýšený výskyt tubulárnych adenómov, benígnych zmiešaných nádorov a nádorov z granulóznych buniek vaječníkov. U samcov potkanov F344/N bol zvýšený výskyt menej častých novotvarov tubulárnych buniek obličiek, kostných osteosarkómov a novotvarov podkožného tkaniva. V jednej štúdií zahŕňajúcej subkutánne podanie 75 mg/kg nitrofurantoínu gravidným samiciam myší boli v generácii F1 pozorované pľúcne papilárne adenómy s neznámou signifikanciou.

Ukázalo sa, že nitrofurantoín vyvoláva bodové mutácie v určitých kmeňoch *Salmonella typhimurium* a priame mutácie v bunkách myšacieho lymfómu L5178Y. Nitrofurantoín vyvolal zvýšený počet sesterských chromatidových výmen a chromozomálnych aberácií v bunkách vaječníkov čínskeho škrečka, ale nie v ľudských bunkách v kultúre. Výsledky recesívneho letálneho testu viazaného na pohlavie na drozofilách boli negatívne po podaní nitrofurantoínu kŕmením alebo injekčne. Nitrofurantoín neindukoval dedičnú mutáciu v skúmaných modeloch hlodavcov.

Význam zistení karcinogenity a mutagenity vo vzťahu k terapeutickému použitiu nitrofurantoínu u ľudí nie je známy.

Podanie vysokých dávok nitrofurantoínu potkanom spôsobuje dočasnú zástavu spermatogenézy, reverzibilnú po vysadení lieku. Dávky 10 mg/kg/deň alebo vyššie u zdravých mužov môžu v určitých nepredvídateľných prípadoch spôsobiť miernu až stredne ťažkú zástavu spermatogenézy s poklesom počtu spermíí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

Mastenec (E 553b)

Kukuričný škrob

Karboméry 971P

Povidón K30 (E 1201)

Monohydrát laktózy

Sacharóza

Stearát horečnatý (E 470b)

Obal kapsuly

Žltý oxid železitý (E 172)

Čierny oxid železitý (E 172)

Oxid titaničitý (E 171)

Želatína

Indigokarmín (E 132)

Tlačiarenský atrament

Šelak (E 904)

Propylénglykol (E 1520)

Silný roztok amoniaku (E 527)

Čistená voda

Hydroxid draselný (E 525)

Oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

24 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Škatuľka obsahujúca PVC-Aclar/Al blistre.

Veľkosť balenia: 2 kapsuly, 14 kapsúl alebo 20 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AS Olainfarm
Rupnicu iela 5, Olaine, LV-2114, Lotyšsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

42/0114/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 02.05.2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2024