

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Pylery 140 mg/125 mg/125 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 140 mg bis(citrónan) bizmutito-tridraselný (čo zodpovedá 40 mg oxidu bizmutitého), 125 mg metronidazolu a 125 mg tetracyklínium-chloridu.

Pomocné látky so známym účinkom: každá kapsula obsahuje 61 mg monohydrátu laktózy a 32 mg draslíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula)

Podlhovastá, biela, nepriehľadná kapsula s označením „BMT“ vytlačeným na viečku kapsuly červeným atramentom. Obsahuje biely prášok a menšiu bielu nepriehľadnú kapsulu obsahujúcu žltý prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Pylery je indikovaná v kombinácii s omeprazolom na eradikáciu *Helicobacter pylori* a na prevenciu recidívy peptických vredov u pacientov s aktívnymi vredmi súvisiacimi s *H. pylori* alebo s takýmito vredmi v anamnéze.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Každá dávka Pylery obsahuje 3 rovnaké tvrdé kapsuly. Jednotlivá dávka sa má užiť 4-krát denne, 3 kapsuly po raňajkách, 3 kapsuly po obede, 3 kapsuly po večeri a 3 kapsuly pred spaním (ideálne po menšom jedle), celkovo 12 kapsúl denne po dobu 10 dní. Počas celej 10-dňovej liečby sa má užívať jedna kapsula/tableta s obsahom 20 mg omeprazolu dvakrát denne v rovnakom čase ako dávky Pylery po raňajkách a večeri

Tabuľka 1 Denný režim dávkovania Pylery

Čas podania dávky	Počet kapsúl Pylery	Počet kapsúl/tabliet s obsahom omeprazolu
Po raňajkách	3	1
Po obede	3	0
Po večeri	3	1
Pred spaním (ideálne po menšom jedle)	3	0

Vynechané dávky nahradíte predĺžením normálneho režimu dávkovania na viac ako 10 dní, pokiaľ sa nevyužíva všetok liek. Pacienti nemajú užívať dve dávky naraz. Ak sa vynechajú viac ako 4 po sebe nasledujúce dávky (1 deň), je potrebné kontaktovať ošetrojúceho lekára.

Pacienti s poruchou funkcie pečene alebo obličiek

Pylery je kontraindikovaná u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene (pozri časti 4.3 a 4.4). Bezpečnosť a účinnosť Pylery u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek neboli hodnotené.

Staršie osoby

Skúsenosti u starších pacientov sú obmedzené. Všeobecne platí, že pri predpisovaní Pylery u tejto populácie pacientov je potrebné zvážiť vyšší výskyt zníženej funkcie pečene, obličiek a srdca, ako aj prítomnosť súbežných ochorení a mnohé súbežné medikamentózne liečby.

Pediatrická populácia

Pylery je kontraindikovaná u detí mladších ako 12 rokov (pozri časť 4.3) a neodporúča sa u detí vo veku 12 až 18 rokov.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie. Kapsuly sa nemajú otvárať, ale prehltnúť celé. Pylery a omeprazol sa užívajú po jedle, v sede, a zapíjajú sa plným pohárom vody (250 ml), najmä pri dávke pred spaním, aby sa znížilo riziko ezofageálnej ulcerácie spôsobenej tetracyklínom-chloridom (pozri časť 4.8). Pacienti si nemajú bezprostredne po užití Pylery a omeprazolu ľahnúť.

4.3 Kontraindikácie

- Gravidita a dojčenie
- Pediatrická populácia (do veku 12 rokov)
- Porucha funkcie obličiek alebo pečene
- Precitlivosť na liečivo, iné deriváty nitroimidazolu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Pacienti s Cockaynovým syndrómom (pozri časť 4.8)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

V súvislosti s nadmernými dávkami rôznych liekov obsahujúcich bizmut pri dlhodobej liečbe boli hlásené zriedkavo prípady encefalopatie, ktoré boli po ukončení liečby reverzibilné. Pri metronidazole sa tiež hlásili veľmi zriedkavé prípady encefalopatie (pozri časť 4.8.c). Po uvedení lieku na trh sa hlásili prípady encefalopatie súvisiace s užívaním Pylery.

Periférna neuropatia bola hlásená u pacientov, ktorým bol podávaný metronidazol, väčšinou dlhšie časové obdobie. Prípady periférnej neuropatie sa však hlásili aj po Pylere. Ak sa vyskytnú abnormálne neurologické prejavy, je potrebné urýchlené ukončenie liečby Pylrou. Pylery sa má podávať s opatrnosťou pacientom s ochorením centrálného nervového systému (pozri časť 4.8).

Počas liečby tetracyklínom sa môžu vyskytnúť orálna kandidóza, vulvovaginitída a análny pruritus, väčšinou spôsobené premnožením *Candida albicans*, ktoré môžu vyžadovať liečbu antitymicitikami. Môže dochádzať aj s liečbou súvisiacemu premnoženiu rezistentných koliformných organizmov, ako napríklad *Pseudomonas spp* a *Proteus spp*, spôsobujúcich hnačku. Pri užívaní tetracyklínu boli príležitostne hlásené závažnejšie stavy ako enterokolitída spôsobená superinfekciou rezistentnými stafylokokmi a pseudomembránová kolitída spôsobená *Clostridium difficile*. Ak sa vyskytne superinfekcia, liečba Pylrou sa musí ukončiť a začať vhodná liečba (pozri časť 4.8).

Fotosenzitivita prejavujúca sa prehnanou reakciou vo forme spálenia od slnka bola pozorovaná u niektorých osôb užívajúcich tetracyklíny. Pacienti, ktorí budú pravdepodobne vystavení priamemu slnečnému žiareniu alebo ultrafialovému svetlu, majú byť poučení, že táto reakcia sa môže vyskytnúť pri užívaní liekov s obsahom tetracyklínu. Liečbu je potrebné ukončiť pri prvom výskyte kožného erytému.

Odporúča sa podávanie dostatočného množstva tekutín, hlavne s dávkou tetracyklínium-chloridu užívanou pred spaním, čím sa zníži riziko ezofageálneho podráždenia a ulcerácie (pozri časť 4.8).

Metronidazol sa má používať s opatrnosťou u pacientov s dyskráziou krvi alebo jej anamnézou. V zriedkavých prípadoch (pozri časť 4.8) bola pozorovaná mierna leukopénia pri dlhodobom používaní metronidazolu.

Dávka perorálnych antikoagulancií, ako napríklad warfarín, môže vyžadovať počas liečby Pylerou zníženie (metronidazol môže predlžovať protrombínový čas). Je potrebné sledovať protrombínový čas. Nedochádza k interakcii s heparínom (pozri časť 4.5). Omeprazol môže oneskoriť elimináciu warfarínu, môže byť potrebné znížiť dávku warfarínu.

Predĺženie QT intervalu bolo hlásené pri súbežnom podávaní metronidazolu s liekmi, ktoré majú potenciál predĺžiť QT interval a zároveň potenciál na zvýšenie ich plazmatických hladín sekundárne v dôsledku liekových interakcií s metronidazolom (pozri časť 4.5).

Počas liečby Pylerou je zakázané konzumovať alkoholické nápoje, a po dobu najmenej 24 hodín po ukončení liečby (pozri časť 4.5).

Pseudotumor mozgu (benígna intrakraniálna hypertenzia) u dospelých bol spojený s užívaním tetracyklínu. Zvyčajné klinické prejavy zahŕňajú bolesť hlavy a rozmazané videnie. Tento stav a s ním súvisiace príznaky zvyčajne odznejú čoskoro po ukončení podávania tetracyklínu, existuje však možnosť trvalých následkov (informácie o interakcii s retinoidmi pozri časti 4.8 a 4.5).

Myastenický syndróm bol zriedkavo hlásený pri užívaní tetracyklínu. Opatrnosť je potrebná u pacientov s myasthenia gravis, u ktorých hrozí riziko zhoršenia stavu (pozri časť 4.8).

Bolo hlásené, že súbežné použitie tetracyklínu a metoxyfluránu spôsobilo fatálnu renálnu toxicitu. Preto je potrebné vyhnúť sa použitiu metoxyfluránu u pacientov užívajúcich Pyleru.

Pylera obsahuje približne 96 mg draslíka v jednej dávke (3 kapsuly, z ktorých každá obsahuje 32 mg draslíka). Je potrebné to zvážiť u pacientov so zníženou funkciou obličiek alebo u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom draslíka.

Tento liek obsahuje aj laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie galaktózy, vrodeného deficitu laktázy alebo glukózogalaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

Bizmut absorbuje röntgenové žiarenie a môže interferovať s röntgenologickými diagnostickými postupmi gastrointestinálneho traktu.

Bizmut môže spôsobiť dočasné a neškodné stmavnutie stolice. Neinterferuje však s bežnými vyšetreniami na prítomnosť okultného krvácania.

Metronidazol môže interferovať s určitými typmi stanovenia chemických hodnôt v sére, ako napríklad aspartát-aminotransferáza (AST, SGOT), alanín-aminotransferáza (ALT, SGPT), laktát-dehydrogenáza (LDH), triglyceridy a hexokináza-glukóza. Je možné, že zistené hodnoty budú nulové. Všetky testy, u ktorých bola hlásená interferencia, zahŕňali enzymatické napojenie testu na oxidáciu-redukciu nikotínamidu (NAD). K interferencii dochádza z dôvodu podobných absorpčných vrcholov NADH (340 nm) a metronidazolu (322 nm) pri pH 7.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne oficiálne interakčné štúdie s Pylerou. Nasledujúca časť uvádza interakcie pozorované s rôznymi zložkami Pyleru, ako boli hlásené v príslušnom súhrne charakteristických vlastností lieku alebo v literatúre.

Pred liečbou je potrebné overiť, či pacienti užívajúci Pyleru nepotrebujú súbežne používať aj ďalšie lieky. Aj keď neboli stanovené žiadne špecifické interakcie s touto kombináciou, u pacientov s vysokým počtom súbežne užívaných liekov je všeobecne vyššie riziko výskytu nežiaducich účinkov a je preto potrebné ich liečiť s opatrnosťou.

Interakcie s bizmutom

Ranitidín zvyšuje absorpciu bizmutu.

Omeprazol zvyšuje absorpciu bizmutu.

Preto sa odporúča užívať Pyleru a omeprazol spolu po jedle, aby došlo k zníženiu absorpcie bizmutu.

Interakcie s metronidazolom

Lítium

Na základe niekoľkých prípadov môže metronidazol vyvolať prejavy toxicity lítia u pacientov, ktorí dostávajú vysoké dávky lítia. U týchto pacientov sa odporúča prísne monitorovanie hladín lítia.

Alkohol/disulfiram

Metronidazol má v kombinácii s alkoholom veľmi dobre zdokumentované reakcie podobné ako u disulfiramu (abdominálne kŕče, nevoľnosť, vracanie, bolesť hlavy, návaly tepla). Psychotické reakcie boli hlásené u pacientov závislých na alkohole, ktorí užívajú metronidazol a počas predchádzajúcich 2 týždňov užívali aj disulfiram.

Antikoagulancia

Bolo hlásené, že metronidazol zosilňuje antikoagulačný účinok warfarínu a ďalších perorálnych kumarínových antikoagulancií, čo spôsobuje predĺženie protrombínového času. Preto je počas liečby Pylerou potrebné monitorovanie s vhodnou úpravou dávky antikoagulancia.

Fenytoín, fenobarbital

Súbežné podávanie liekov, ktoré indukujú mikrozomálne pečeňové enzýmy, ako napríklad fenytoín alebo fenobarbital, môžu urýchľovať elimináciu metronidazolu, čo spôsobuje znížené hladiny v plazme. V týchto situáciách bol hlásený aj zhoršený klírens fenytoínu. Klinický význam zníženej systémovej expozície metronidazolu nie je známy, pretože nebol stanovený relatívny prínos systémovej antimikrobiálnej aktivity voči *Helicobacter pylori* v porovnaní s lokálnou antimikrobiálnou aktivitou.

5-Fluóruracil

Metronidazol znižuje klírens 5-fluóruracilu a môže preto spôsobiť zvýšenú toxicitu 5-fluóruracilu.

Cyklosporín

U pacientov užívajúcich cyklosporín je riziko zvýšených hladín cyklosporínu v sére. Sérový cyklosporín a sérový kreatinín majú byť dôkladne sledované, ak je potrebné súbežné podávanie.

Busulfán

Plazmatické hladiny busulfánu môžu byť metronidazolom zvýšené, čo môže spôsobiť závažnú toxicitu busulfánu.

Súbežne podávané lieky, ktoré predlžujú QT interval a ktorých metabolizmus môže byť inhibovaný metronidazolom

Je potrebné vyhnúť sa kombinácii metronidazolu so zlúčeninami, ktoré sú metabolizované CYP3A4 alebo CYP2C9 a predlžujú QT interval (napr. ondansetrón, amiodarón, metadón, domperidón).

Interakcie s tetracyklínom

Metoxyflurán

Bolo hlásené, že súbežné použitie tetracyklínu a metoxyfluránu spôsobilo fatálnu renálnu toxicitu.

Antikoagulancia

Tetracyklín preukázateľne znižuje plazmatickú aktivitu protrombínu. Pri začatí liečby Pylerou je preto potrebné časté monitorovanie antikoagulačnej liečby s vhodnou úpravou dávky antikoagulancia.

Penicilín

Keďže baktériostatické lieky, ako napríklad antibiotiká zo skupiny tetracyklínov, môžu interferovať s baktericídnym účinkom penicilínu, neodporúča sa tieto dva lieky podávať súbežne.

Antacidá, prípravky s obsahom železa a mliečne výrobky

Absorpciu tetracyklínu narušujú antacidá obsahujúce hliník, vápnik alebo horčík, prípravky obsahujúce železo, zinok, hydrogénuhličitan sodný alebo mliečne výrobky. Klinický význam zníženej systémovej expozície tetracyklínu nie je známy, pretože nebol stanovený relatívny prínos systémovej antimikrobiálnej aktivity voči *Helicobacter pylori* v porovnaní s lokálnou antimikrobiálnou aktivitou. Tieto produkty sa preto nesmú podávať súbežne s Pylerou.

Retinoidy

Zvýšený výskyt benígnej intrakraniálnej hypertenzie bol hlásený pri súbežnom podávaní retinoidov a tetracyklínov, je preto potrebné takémuto používaniu zabrániť (pozri časť 4.4). Je potrebné zvážiť prerušenie liečby retinoidmi počas krátkej liečby Pylerou.

Atovachón

Tetracyklín môže znižovať plazmatické koncentrácie atovachónu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Na základe skúseností u ľudí má tetracyklínium-chlorid (zložka Pylery) účinky na zuby a skeletálny vývoj, keď je podávaný v gravidite.

Pylera je kontraindikovaná v gravidite (pozri 4.3).

Nie sú dostupné žiadne údaje o použití Pylery u gravidných žien.

Nie sú k dispozícii údaje o použití na zvieratách týkajúce sa účinkov bis(citrónanu) bizmutito-tridraselného. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska účinkov koloidného bis(citrónanu) bizmutitého (koloidný bis(citrónan) bizmutitý je podobný bis(citrónanu) bizmutito-tridraselnému fyzikálno-chemickými, štrukturálnymi, biologickými (*in vitro*) a farmakokinetickými vlastnosťami) a metronidazolu na reprodukčnú toxicitu.

Fertilita

Štúdie na zvieratách s metronidazolom a tetracyklínium-chloridom (zložky Pylery) preukázali poškodenie fertility samcov. Nie sú k dispozícii údaje o použití na zvieratách týkajúce sa účinkov bis(citrónanu) bizmutito-tridraselného. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska účinkov koloidného bis(citrónanu) bizmutitého (koloidný bis(citrónan) bizmutitý je podobný bis(citrónanu)

bizmutito-tridraselnému fyzikálno-chemickými, štrukturálnymi, biologickými (*in vitro*) a farmakokinetickými vlastnosťami) na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Metronidazol sa vylučuje do materského mlieka v koncentráciách podobných plazmatickým.

Nie je známe, či sa bis(citrónan) bizmutito-tridraselný alebo jeho metabolity vylučujú do materského mlieka.

Tetracyklínium-chlorid sa vylučuje do materského mlieka a u dojčených novorodencov/dojčiat matiek liečených tetracyklínium-chloridom sa preukázali účinky na zuby. Pylera je kontraindikovaná počas dojčenia (pozri časť 4.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Na základe známych farmakodynamických vlastností zložiek Pylera sa neočakáva ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

U pacientov liečených metronidazolom boli hlásené záchvaty kŕčov a závraty. Mozgový pseudotumor (benígna intrakraniálna hypertenzia) u dospelých súvisí s používaním tetracyklínu a jeho klinické prejavy zahŕňajú prechodné rozmazané videnie (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné varovať pred týmito potenciálnymi nežiaducimi účinkami a odporučiť im, aby neviedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, ak sa tieto príznaky u nich vyskytnú.

4.8 Nežiaduce účinky

a. Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie hlásené pri použití Pyleru v kombinácii s omeprazolom počas kontrolovaných klinických štúdií boli v súlade so známym bezpečnostným profilom bis(citrónanu) bizmutito-tridraselného, metronidazolu a tetracyklínium-chloridu pri samostatnom podávaní.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie (veľmi časté) počas liečby Pylerou v klesajúcom poradí frekvencie výskytu sú: abnormálna stolica, hnačka, nevoľnosť a dysgeúzia (vrátane kovovej pachuti).

Po použití Pyleru a jednotlivých zložiek, metronidazolu a tetracyklínu, boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie ako sú Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm, potenciálne smrteľný). Výskyt závažných kožných nežiaducich reakcií si vyžaduje okamžité ukončenie podávania Pyleru.

Pri používaní Pyleru sa hlásila pseudomembránová kolitída (kolitída spôsobená *Clostridium difficile*) a periférna neuropatia (pozri časť 4.4).

b. Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú uvedené zo súhrnných údajov z troch kontrolovaných klinických štúdií III. fázy (540 pacientov užívajúcich liek Pylera) a zo skúseností po uvedení lieku na trh (vrátane spontánnych, regulačných hlásení a hlásení v literatúre).

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie výskytu pomocou nasledovných kategórií: 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 (nie je možné určiť z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie výskytu sú nežiaduce reakcie zoradené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánového systému Preferovaný termín	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)	Neznáme
Infekcie a nákazy		Vaginálna infekcia	Kandidóza, orálna kandidóza, vaginálna kandidóza	Pseudomembranózna kolitída
Poruchy imunitného systému			Precitlivenosť na liek	
Poruchy metabolizmu a výživy		Anorexia, znížená chuť do jedla		
Psychické poruchy			Úzkosť, depresia, nespavosť	
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia (vrátane kovovej pachuti*)	Bolesť hlavy, závrat, ospalosť	Hypestézia, parestézia, amnézia, triaška	Periférna neuropatia, aseptická meningitída
Poruchy oka			Rozmazané videnie	
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka, nevoľnosť, abnormálna stolica (vrátane čiernej stolice*)	Vracanie, bolesti brucha (vrátane bolesti v hornej časti brušnej dutiny), dyspepsia, zápcha, sucho v ústach, plynatosť	Opuch jazyka, ústna ulcerácia, stomatitída, abdominálna distenzia, eruktácia, zmena farby jazyka	
Poruchy pečene a žlčových ciest		Zvýšená hladina alanín-aminotransferázy, zvýšená hladina aspartát-aminotransferázy		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka (vrátane makulopapulóznej vyrážky, pruritickej vyrážky)	Urtikária, pruritus	Pluzgier, olupovanie pokožky, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm), DRESS syndróm (reakcia na liek s eozinofiliou a systémovými príznakmi - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

Trieda orgánového systému Preferovaný termín	Veľmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	Neznáme
Poruchy obličiek a močových ciest		Chromatúria		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Astenické stavy **	Bolesť na hrudníku, nepríjemný pocit na hrudníku	

* Termín najnižšej úrovne (LLT) , ** Termín vysokej úrovne (HLT)
MedDRA verzia 11.0

c. Popis vybraných nežiaducich reakcií

Čierna stolica a zmena farby jazyka sa môžu vyskytnúť pri zlúčeninách bizmutu z dôvodu konverzie na sulfid bizmutitý v gastrointestinálnom trakte. Stomatitída sa prisudzuje soliam bizmutu, ale bola hlásená aj pri použití metronidazolu.

Ako iné antimikrobiálne látky, tetracyklín môže spôsobiť vznik superinfekcie. Kandidóza (orálna alebo vaginálna) je pravdepodobne spôsobená tetracyklínom.

Závrat, dysgeúzia, bolesť hlavy a chromatúria (stmavnutie moču) sú najpravdepodobnejšie spôsobené metronidazolom.

Reverzibilné a prechodné zvýšenia hladín transamináz boli pozorované počas klinických štúdií s Pylery.

Ďalšie významné nežiaduce reakcie zo súhrnu charakteristických vlastností jednotlivých zložiek Pylery

Nežiaduce reakcie hlásené pri použití zlúčenín bizmutu

- Encefalopatia bola spojená s dlhodobým používaním vysokých dávok rôznych solí bizmutu.

Nežiaduce reakcie hlásené pri použití metronidazolu:

- Reverzibilná leukoneutropénia pri dlhodobej liečbe, zriedkavo reverzibilná trombocytopenia.
- Konvulzívne záchvaty boli spojené s liečbou metronidazolom (väčšinou s vysokými dávkami alebo u pacientov s poruchou funkcie obličiek).
- Periférna neuropatia bola hlásená u pacientov, ktorým bol podávaný metronidazol, väčšinou dlhšie časové obdobie. Prerušenie podávania metronidazolu alebo zníženie dávky väčšinou vedie k úplnému odzneniu alebo zlepšeniu neuropatie, u niektorých pacientov však môže napriek týmto opatreniam pretrvávajúť.
- Anafylaxia, dyzúria, cystitída, inkontinencia, pankreatitída a pseudomembranózna enterokolitída.
- Veľmi zriedkavé prípady encefalopatie, cholestatickej hepatitídy a žltacky boli hlásené pri používaní metronidazolu.
- U pacientov s Cockaynovým syndrómom boli hlásené prípady závažnej ireverzibilnej hepatotoxicity/akútneho zlyhania pečene vrátane prípadov so smrteľnými následkami s veľmi rýchlym nástupom po začatí systémového užívania metronidazolu (pozri časť 4.3).

Nežiaduce reakcie hlásené pri použití tetracyklínium-chloridu

- Pseudomembranózna kolitída spôsobená premnožením baktérie *Clostridium difficile* predstavuje potenciálnu komplikáciu pri použití tetracyklínu. Tak, ako aj pri ostatných antibiotikách, môžu sa vyskytnúť ďalšie superinfekcie.
- V niektorých prípadoch bolo hlásené zlyhanie funkcie pečene u pacientov, ktorí dostávali veľké dávky tetracyklínu a u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

- Pri použití tetracyklínu bola hlásená dysfunkcia obličiek, hlavne zhoršenie dysfunkcie u pacientov s už existujúcou poruchou funkcie obličiek. Tieto účinky súvisia s dávkou. Akútne zlyhanie obličiek a intersticiálna nefritída sa vyskytli zriedkavo.
- Trvalá zmena farby zubov sa môže vyskytnúť počas rastu zubov. Bola hlásená aj hypoplázia skloviny.
- Ezofageálne ulcerácie boli hlásené pri používaní tetracyklínu, hlavne po požití kapsúl alebo tabliet bez dostatočného množstva vody pred spaním.
- Zriedkavo boli pri používaní tetracyklínu hlásené hemolytická anémia, trombocytopenia, trombocytopenická purpura, neutropénia a eozinofília.
- Mozgový pseudotumor (benígna intrakraniálna hypertenzia) bol hlásený u dospelých, ktorým bol podávaný tetracyklín. Vyduté fontanely boli hlásené u dojčiat liečených tetracyklínom.
- Príležitostne bola hlásená zvýšená slabosť svalov (myastenický syndróm) u pacientov trpiacich myasthenia gravis a liečených tetracyklínom.
- Citlivosť na svetlo, ktorá bola hlásená pri väčšine tetracyklínových antibiotík, sa vyskytuje veľmi zriedkavo pri používaní tetracyklínu. Javí sa skôr fototoxicky ako fotoalergicky. Parestézia môže byť včasným príznakom nastupujúcej fototoxicity.
- Faryngitída, anafylaxia, exfoliatívna dermatitída a pankreatitída.

d. Pediatrická populácia

Pylera je kontraindikovaná u pacientov mladších ako 12 rokov a nemá sa používať u detí vo veku 12 až 18 rokov.

e. Ďalšie osobitné populácie

Staršie osoby

Skúsenosti u starších osôb sú obmedzené. Neboli zistené žiadne špecifické obavy týkajúce sa bezpečnosti.

Porucha funkcie pečene

V klinických štúdiách s Pylerou bolo pozorované prechodné mierne až stredné zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov. Pylera je kontraindikovaná u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie obličiek

Pylera je kontraindikovaná u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.3). V klinických štúdiách nebolo Pylere prisúdené žiadne zlyhanie obličiek.

f. 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

V prípade predávkovania pacient musí kontaktovať ošetrojúceho lekára, toxikologické centrum alebo pohotovosť.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kombinácie na eradikáciu *Helicobacter pylori*, ATC kód: A02BD08

Pylera je kapsula s fixnou trojkombináciou obsahujúca bis(citrónan) bizmutito-tridraselný, metronidazol a tetracyklínium-chlorid na eradikáciu *H. pylori* v kombinácii s omeprazolom (štverkombinácia).

Mechanizmus účinku

Bizmut

Presný účinok bizmutu na liečbu infekcií spôsobených *H. pylori* nie je stále známy. Zdá sa, že súvisí s priamou toxicitou na funkciu membrány, inhibíciou syntézy proteínu a inhibíciou syntézy bunkovej steny, inhibíciou aktivity enzýmu ureázy, prevenciou cytoadherencie, ATP syntézou a nešpecifickou kompetitívnou interferenciou s prenosom železa.

Metronidazol

Antimikrobiálny spôsob účinku metronidazolu závisí na redukcii nitro skupiny pomocou nitroreduktázy a iných reductáz na dusíkové aniónové radikály. Tieto radikály ničia DNA baktérií, čo má za následok smrť bunky.

Tetracyklín

Tetracyklín sa špecificky viaže na ribozóm 30S a zabraňuje prístupu tRNA k mRNA-ribozómovému komplexu, čím interferuje so syntézou proteínov.

Vzťah medzi farmakokinetickými a farmakodynamickými vlastnosťami

Bizmut

Vzťah medzi FK/FD bizmut subcitrátu nebol stanovený.

Metronidazol

Účinnosť závisí hlavne na pomere C_{max} (čas dosiahnutia maximálnej koncentrácie v sére) a MIC (minimálna inhibičná koncentrácia) patogénu a na pomere AUC (plocha pod časovou krivkou koncentrácie) a MIC patogénu.

Tetracyklín

Účinnosť závisí hlavne na pomere AUC (plocha pod časovou krivkou koncentrácie) a MIC patogénu.

Mechanizmus (mechanizmy) rezistencie

Bizmut

Rezistencia na bizmut u gramnegatívnych baktérií preukázateľne závisí od železa a jeho absorpcie. Rezistencia na inhibičný účinok bizmutu je nepriamo úmerná koncentrácii železa a výrazne závisí od mechanizmov prenosu železa.

Metronidazol

Pri *Helicobacter pylori* rezistencia súvisí s mutáciami génu kódujúceho NADPH-nitroreduktázu. Tieto mutácie zabraňujú redukcii nitro skupiny metronidazolu pomocou nitroreduktázy.

Tetracyklín

Boli popísané tri hlavné mechanizmy rezistencie:

- Znížené hromadenie tetracyklínu ako výsledok zníženého influxu antibiotík alebo získania energie-dependentnej cesty efluxu.
- Znížený prístup tetracyklínu k ribozómu kvôli prítomnosti ribozomálnych ochranných proteínov a
- enzymatická inaktivácia tetracyklínov.

Existuje úplná skrížená rezistencia medzi metronidazolom a inými imidazolmi a medzi tetracyklínom a inými tetracyklínmi.

Hraničné hodnoty

Bizmut

EUCAST (Európska komisia pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti) nestanovila žiadne druhovo špecifické hraničné hodnoty pre bizmut a *H. pylori*.

Metronidazol

Testovanie metronidazolu sa vykonáva pomocou bežných sérií riedení. Nasledovné minimálne inhibičné koncentrácie boli stanovené pre citlivé a rezistentné mikroorganizmy na metronidazol:

Hraničné hodnoty podľa EUCAST:

Druh	Citlivosť	Rezistencia
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 4,0 mg/l	> 4,0 mg/l

* hlavne na základe farmakokinetických vlastností v sére

Tetracyklín

EUCAST (Európska komisia pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti) nestanovila žiadne druhovo špecifické hraničné hodnoty pre tetracyklín a *H. pylori*. Pre tetracyklín a *H. pylori* sa však používa hraničná hodnota rezistencie 4 mg/l.

Prevalencia získanej rezistencie

Prevalencia rezistencie na *Helicobacter pylori* sa mení v závislosti od geografickej polohy a s časom. Údaje o lokálnej rezistencii sú preto potrebné, hlavne na zabezpečenie adekvátnej liečby závažných infekcií. Ak stav lokálnej rezistencie spochybňuje účinnosť Pylery, je potrebné vyhľadať odbornú lekársku radu. Hlavne v prípadoch závažnej infekcie alebo neúspešnej liečby je potrebné vykonať mikrobiologickú diagnostiku s potvrdením mikroorganizmu a jeho citlivosti na účinné látky Pylery.

V súčasnosti je miera rezistencie *Helicobacter pylori* na tetracyklín nižšia ako 5 %, zatiaľ čo miera rezistencie na metronidazol sa pohybuje približne medzi 30 % a 50 %. Klinické údaje ukázali na mierne zníženú eradikáciu *H. pylori* po liečbe Pylerou u pacientov s kmeňmi rezistentnými na metronidazol.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Boli vykonané dve komparatívne štúdie, jedna v Európe (pivotné) a jedna v USA (podporné), ktoré porovnávali liečbu Pylerou v kombinácii s liečbou omeprazolom po dobu 10 dní s bežným liečebným režimom s omeprazolom, amoxicilínom a klaritromycínom (OAC) po dobu 7 a 10 dní. Obidve štúdie boli randomizované, s paralelnými skupinami, otvorené, aktívne kontrolované, noninferioritné a zahŕňali pacientov s potvrdenou infekciou *H. pylori*. Výsledky sú zhrnuté v tabuľke nižšie. Kompliancia bola v obidvoch liečených skupinách v oboch štúdiách vyššia ako 95 %.

Za účelom hodnotenia vplyvu rezistencie na antibiotiká boli odobrané biopsie na kultiváciu a testovaná rezistencia bakteriálnych kmeňov na klaritromycín a metronidazol. Minimálna inhibičná koncentrácia (MIC) definujúca citlivosť bola ≤ 8 µg/ml pre metronidazol a < 1 µg/ml pre klaritromycín. Výsledky preukazujú, že Pylera je účinná bez ohľadu na rezistenciu bakteriálneho kmeňa na metronidazol alebo na klaritromycín.

Vplyv vredov na účinnosť liečby bol hodnotený v pivotnej európskej štúdii. Účinnosť Pylery bola podobná u pacientov, ktorí aktuálne alebo v minulosti mali peptické vredy a u pacientov bez nich.

Miera eradikácie v kontrolovaných štúdiách pri použití kapsúl Pylera (ITT a PP)								
	ITT/MITT				PP			
	Pivotná štúdia pre EÚ		Podporná štúdia		Pivotná štúdia pre EÚ		Podporná štúdia	
Liečby	Pylera + Ome-prazol	OAC	Pylera + Ome-prazol	OAC	Pylera + Ome-prazol	OAC	Pylera + Ome-prazol	OAC
Dĺžka trvania liečby	10 dní	7 dní	10 dní	10 dní	10 dní	7 dní	10 dní	10 dní
Hodnotiteľný počet pre ITT/MITT/PP	218	222	138	137	178	161	120	124
Eradikované množstvo, n (%)	174 (79,8 % ^a 92,6 % ^b)	123 (55,4 % ^a 67,6 % ^b)	121 (87,7 %)	114 (83,2 %)	166 (93,3 %)	112 (69,6 %)	111 (92,5 %)	108 (87,1 %)
Miera eradikácie u pacientov s peptickým vredom	18/20 (90,0 %)	18/29 (62,1 %)	ND	ND	18/19 (94,7 %)	15/18 (83,3 %)	ND	ND
Miera eradikácie pri neulceróznej dyspepsie	155/196 (79,1 %)	103/189 (54,5 %)	ND	ND	147/158 (93,0 %)	95/141 (67,4 %)	ND	ND
Miera eradikácie pre:								
Rezistentné na metronidazol	40/48 (83,3 %)	31/54 (57,4 %)	41/51 (80,4 %)	ND	38/42 (90,5 %)	28/41 (68,3 %)	38/44 (86,4 %)	ND
Citlivé na metronidazol	101/123 (82,1 %)	70/120 (58,3 %)	68/74 (91,9 %)	ND	98/103 (95,1 %)	64/90 (71,7 %)	61/64 (95,3 %)	ND
Rezistentné na klaritromycín	33/38 (86,8 %)	2/29 (6,9 %)	ND	3/14 (21,4 %)	30/33 (90,9 %)	2/25 (8,0 %)	ND	3/13 (23,1 %)
Citlivé na klaritromycín	108/133 (81,2 %)	99/145 (68,3 %)	ND	93/101 (92,1 %)	106/112 (94,6 %)	90/106 (84,9 %)	ND	88/93 (94,6 %)
ITT = Zámer liečby MITT = Modifikovaný zámer liečby ND = Nestanovované PP = podľa protokolu ^a Chýbajúce hodnoty považované za neúspešnú eradikáciu. ^b Analýza pozorovaných prípadov.								

Bezpečnostné údaje z týchto štúdií sú zahrnuté v zhrnutých informáciách v časti 4.8.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Pylerou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie na základe skutočnosti, že daný liek pravdepodobne nebude bezpečný (informácie o pediatrickom použití, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Bis(citrónan) bizmutito-tridraselný (bizmut)

Bis(citrónan) bizmutito-tridraselný má relatívne dlhý eliminačný polčas v plazme a v krvi, preto dochádza k hromadeniu po 4 opakovaných dávkach Pylera podávanej súbežne s 20 mg omeprazolu 2-krát denne po dobu 10 dní. Rovnovážne koncentrácie bizmutu v plazme a v krvi boli vo všeobecnosti dosiahnuté do 4. dňa. Priemerné rovnovážne koncentrácie bizmutu v plazme a v krvi na 10. deň boli pod 50 µg/l u všetkých pacientov. Koncentrácie bizmutu v plazme a krvi nad 50 µg/l boli sporadicky pozorované v skupine pacientov (u 12 pacientov z 28 v plazme a u 8 pacientov z 28 v krvi), pričom u 2 pacientov boli vyššie ako 100 µg/l (1 pacient v krvi aj v plazme a 1 pacient iba v plazme), zvýšené hladiny však boli prechodné a pozorované vždy menej ako hodinu.

Nevyskytli sa žiadne výrazné rozdiely medzi koncentraciami bizmutu v plazme a v krvi pri každom odbere vzoriek až do 10. dňa dávkovania a ani v rovnovážnom stave na 10. deň, čo preukazuje distribúciu bizmutu do priestoru krví. Zjavný koncový polčas eliminácie ($T_{1/2el}$) bizmutu v plazme bol odhadovaný v rozsahu 21 až 90 hodín. Na druhej strane, z dôvodu možnej asociácie bizmutu s krvinkami, $T_{1/2el}$ bizmutu v krvi bol dlhší (odhad v rozsahu 192 až 605 hodín u jednotlivých pacientov).

Metronidazol

Po perorálnom podaní sa metronidazol veľmi dobre absorboval s maximálnymi plazmatickými koncentraciami 1 až 2 hodiny po podaní. Plazmatické koncentrácie metronidazolu sú priamo úmerné podanej dávke, pri perorálnej dávke 500 mg dochádza k maximálnej plazmatickej koncentrácii približne 12 µg/ml.

Metronidazol sa nachádza v plazme prevažne ako nezmenená zlúčenina s prítomnosťou menšieho množstva 2-hydroxymetyl metabolitu. Menej ako 20 % metronidazolu v obehu sa viaže na plazmatické proteíny. Metronidazol sa nachádza aj v cerebrospinálnom moku, v slinách a materskom mlieku v koncentráciách podobných ako v plazme.

Priemerný eliminačný polčas metronidazolu u zdravých dobrovoľníkov je 8 hodín. Hlavná cesta eliminácie metronidazolu a jeho metabolitov je močom (60 až 80 % dávky), pričom stolicou sa vylučuje približne 6 až 15 % dávky. Metabolity prítomné v moči pochádzajú primárne z oxidácie vedľajšieho reťazca [1-(β-hydroxyetyl) 2-hydroxymetyl-5-nitroimidazol a 2-metyl-5-nitroimidazol-1-yl-octová kyselina] a glukuronidovej konjugácie, pričom nezmenený metronidazol tvorí približne 20 % celkového množstva. Renálny klírens metronidazolu je približne 10 ml/min/1,73m².

Znížená funkcia obličiek neovplyvňuje farmakokinetické vlastnosti po podaní jednorazovej dávky metronidazolu. U pacientov so zníženou funkciou pečene klesá aj plazmatický klírens metronidazolu.

Tetracyklínium-chlorid

Tetracyklín sa absorbuje (60 – 90 %) v žalúdku a vo vrchnej časti tenkého čreva. Prítomnosť jedla, mlieka alebo kationov môže výrazne znížiť rozsah absorpcie. V plazme sa tetracyklín viaže na plazmatické proteíny v rôznom rozsahu. Hromadí sa pečeňou v žlči a vylučuje sa v moči a v stolici vo vysokých koncentráciách v biologicky aktívnej forme.

Tetracyklín sa distribuuje do väčšiny telesných tkanív a tekutín. Distribuuje sa do žlči a podlieha rôznym stupňom enterohepatickej recirkulácie. Tetracyklín má tendenciu hromadiť sa v nádoroch, nekrotickom a ischemickom tkanive, pečeni a slezine a tvoriť tetracyklín-vápnik-ortofosfátové komplexy v miestach tvorby novej kosti alebo pri raste zubov. Tetracyklín ľahko prechádza cez placentu a vylučuje sa vo veľkom množstve do materského mlieka.

Kapsuly Pylery

Klinický význam systémových koncentrácií liečiva v porovnaní s lokálnymi pre antimikrobiálnu aktivitu Pylery voči *Helicobacter pylori* nebol stanovený. U zdravých mužských dobrovoľníkov bola vykonaná komparatívna štúdia biologickej dostupnosti metronidazolu (375 mg), tetracyklínu (375 mg) a bis(citrónanu) bizmutito-tridraselného (420 mg, zodpovedá 120 mg oxidu bizmutitého (Bi_2O_3)) podávaných vo forme Pylery alebo ako 3 samostatné kapsuly podávané súbežne. Farmakokinetické vlastnosti jednotlivých liečiv pri podávaní vo forme samostatných kapsúl alebo vo forme Pylery boli podobné.

Farmakokinetické vlastnosti pre metronidazol, tetracyklínium-chlorid a bizmut boli tiež stanovené pri podávaní Pylery na lačno a po jedle. Jedlo znížilo systémovú absorpciu všetkých troch zložiek Pylery, pričom hodnoty AUC pre metronidazol klesli o 6 %, pre tetracyklínium-chlorid o 34 % a pre bizmut o 60 %. Pokles absorpcie všetkých troch zložiek Pylery za prítomnosti jedla sa nepovažuje za klinicky významný. Predĺžený čas gastrickej retencie bude pravdepodobne prínosom, pretože predĺži expozíciu *H. Pylori* bizmutu, metronidazolu a tetracyklínium-chloridu. Pylery podávajú po jedle (raňajky, obed a večera) a pred spaním (ideálne s menším jedlom), v kombinácii s omeprazolom dvakrát denne (raňajky a večera) (pozri časť 4.2).

Kapsuly omeprazolu

Účinok omeprazolu na absorpciu bizmutu bol hodnotený u 34 zdravých dobrovoľníkov, ktorým bola podávaná Pylera (qid=štyrikrát denne) s alebo bez omeprazolu (20 mg bid=dvakrát denne) po dobu 6 dní. V prítomnosti omeprazolu výrazne stúpol rozsah absorpcie bizmutu z Pylery v porovnaní s liečbou bez podávania omeprazolu. Pri vynechaní omeprazolu je $C_{\max}$ 8,1 (84 % CV) a AUC 48,5 (28 % CV). Pričom v prítomnosti omeprazolu $C_{\max}$ je 25,5 (69 % CV) a AUC 140,9 (42 % CV).

Neurotoxická závislá na koncentrácii súvisí s dlhodobým používaním bizmutu a pravdepodobne sa nevyskytne pri krátkodobom podávaní alebo pri rovnovážnej koncentrácii v krvi pod 50 ng/ml. Jeden pacient prechodne dosiahol maximálnu koncentráciu bizmutu ($C_{\max}$) vyššiu ako 50 ng/ml (73 ng/ml) po viacnásobnej dávke Pylery s omeprazolom. U pacienta sa nevyskytli príznaky neurotoxicity počas štúdie. Neexistuje klinický dôkaz pre súvis krátkodobej expozície koncentráciami $C_{\max}$ nad 50 ng/ml a neurotoxicity.

Vplyv poruchy funkcie obličiek a pečene na expozíciu lieku Pylery nebol hodnotený, expozícia metronidazolu a tetracyklínium-chloridu však bola skúmaná (pozri časti 4.2, 4.3, 4.4 a 4.8).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neboli vykonané predklinické štúdie na hodnotenie účinku kombinovaného použitia bis(citrónanu) bizmutito-tridraselného, tetracyklínium-chloridu a metronidazolu.

Predklinické údaje dostupné pre koloidný bis(citrónan) bizmutitý (koloidný bis(citrónan) bizmutitý je podobný bis(citrónanu) bizmutito-tridraselnému svojimi fyzikálno-chemickými, štruktúrnymi a biologickými (*in vitro* štúdia MIC) a farmakokinetickými vlastnosťami) neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí na základe farmakologických štúdií bezpečnosti, farmakológie, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity a reprodukčnej toxicity a vývinu.

Predklinické údaje dostupné pre tetracyklínium-chlorid na základe štúdií toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Fertilita bola poškodená u samcov potkanov (postihuje spermie a semenníky). Výsledky štúdií na zvieratách indikujú, že tetracyklín prechádza cez placentu, nachádza sa v tkanivách plodu a môže mať toxické účinky na vývoj plodu (často súvisí s retardáciou vývoja kostry). U zvierat liečených v skorých štádiách gravidity sa tiež vyskytla embryotoxicita. Tetracyklín sa vylučuje do mlieka u laktujúcich potkanov.

Predklinické údaje dostupné pre metronidazol získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Metronidazol u myší a potkanov preukázal karcinogenecitu. Fertilita bola porušená u samcov myší aj potkanov (vplyv na spermie a semenníky). Metronidazol nebol teratogénny u myší, potkanov ani králikov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

stearát horečnatý (E572)
mastenec (E553b)
monohydrát laktózy

Obal kapsuly:
oxid titaničitý (E171)
želatína

Atrament pre potlač
červený oxid železa (E172)
šelak
propylénglykol

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

HDPE fľaška s detským bezpečnostným uzáverom, zvitkom celulózovej vaty a vysúšadlom (silikagél).

Veľkosť balenia: 120 kapsúl.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Odporúča sa nelikvidovať lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

LABORATOIRES JUVISE PHARMACEUTICALS
149 Boulevard Bataille de Stalingrad
69100 Villeurbanne
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0199/14-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. júna 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. septembra 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2024