

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Atenativ, 50 IU/ml, prášok a rozpúšťadlo na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Atenativ je prášok a rozpúšťadlo na infúzny roztok obsahujúci 500 IU alebo 1000 IU lyofilizovaného antitrombínu vyrobeného z ľudskej plazmy v injekčnej liekovke. Liek obsahuje 50 IU/ml antitrombínu pripraveného z ľudskej plazmy po rekonštitúcii priloženým roztokom (voda na injekcie), t.j. 10 ml (500 IU), 20 ml (1000 IU). Účinnosť (IU) sa určuje pomocou chromogénnej skúšky podľa Európskeho liekopisu. Špecifická aktivita Atenativu je približne 2,8 IU/mg proteínu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna injekčná liekovka 500 IU obsahuje 35 mg sodíka.

Jedna injekčná liekovka 1000 IU obsahuje 71 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na infúzny roztok.

Atenativ sa dodáva v lyofilizovanej forme, ktorá má vzhľad bielej alebo takmer bielej, hygroskopickej, drobivej hmoty alebo prášku. Rozpúšťadlo na rekonštitúciu lyofilizovaného prášku pozostáva z vody na injekcie, ktorá má vzhľad čírej a bezfarebnej kvapaliny.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Pacienti s vrodenou deficienciou antitrombínu.

- Profylaxia hlbkej žilovej trombózy a tromboembolizmu v klinicky rizikových situáciách (predovšetkým počas operácie alebo v peripartálnom období), v spojení s heparínom, ak je indikovaný.
- Prevenčia progresie hlbkej žilovej trombózy a tromboembolizmu v spojení s heparínom podľa indikácie.

Pacienti so získanou deficienciou antitrombínu (pozri časti 4.4 a 5.1).

Atenativ je indikovaný dospelým.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Antitrombín sa má podávať len po konzultácii s lekárom so skúsenosťami s liečbou porúch koagulácie.

Dávkovanie

Pri vrodenej deficiencii sa má dávkovanie určiť individuálne pre každého pacienta pri zohľadnení rodinnej anamnézy vzhľadom na tromboembolické príhody, aktuálnych klinických rizikových faktorov a laboratórnych výsledkov.

Dávkovanie a trvanie substitučnej liečby pri získanej deficiencii závisí od plazmatickej hladiny antitrombínu, prítomnosti prejavov zvýšenej premeny antitrombínu, základného ochorenia a závažnosti klinického stavu. Množstvo, ktoré sa má podávať a frekvencia podávania majú vždy vychádzať z klinickej účinnosti a laboratórneho vyšetrenia jednotlivých prípadov.

Počet podaných jednotiek antitrombínu je vyjadrený v medzinárodných jednotkách (IU), ktoré predstavujú súčasnú normu Svetovej zdravotníckej organizácie pre antitrombín. Aktivita antitrombínu v plazme je vyjadrená buď v percentách (v pomere k normálnej ľudskej plazme), alebo v medzinárodných jednotkách (v pomere k medzinárodnej norme pre antitrombín v plazme).

Jedna medzinárodná jednotka (IU) antitrombínovej aktivity zodpovedá množstvu antitrombínu v jednom mililitri normálnej ľudskej plazmy. Výpočet požadovaného dávkovania antitrombínu je založený na empirickom zistení, že 1 medzinárodná jednotka (IU) antitrombínu na jeden kg telesnej hmotnosti zvýši aktivitu antitrombínu v plazme približne o 1 % (korekčný faktor).

Začiatková dávka sa určí podľa nasledujúceho vzorca:

Požadované jednotky = telesná hmotnosť (kg) x (cieľová hladina – aktuálna aktivita antitrombínu [%]).

Začiatková cieľová aktivita antitrombínu závisí od klinického stavu. Keď je stanovená indikácia pre substitúciu antitrombínu, dávkovanie má byť dostatočné na to, aby sa dosiahla cieľová aktivita antitrombínu a bola udržiavaná hladina účinnosti.

Dávkovanie sa má určiť a sledovať na základe laboratórnych vyšetrení aktivity antitrombínu, ktoré sa majú vykonávať aspoň dvakrát denne, kým pacient nie je stabilizovaný a potom jedenkrát denne, najlepšie bezprostredne pred ďalšou infúziou.

Pri úprave dávkovania treba vziať do úvahy prejavy zvýšenia premeny antitrombínu podľa laboratórnych vyšetrení a klinického priebehu. Aktivita antitrombínu má byť počas liečby udržiavaná nad 80 %, pokiaľ klinické údaje nevyžadujú inú hladinu účinnosti.

Zvyčajná začiatková dávka pri vrodenej deficiencii je 30 – 50 IU/kg.

Dávkovanie a frekvencia, ako aj dĺžka liečby sa majú následne upraviť podľa biologických údajov a klinického stavu.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek a pečene

Bezpečnosť a účinnosť Atenativu u pacientov s obličkovou nedostatočnosťou alebo poruchou funkcie pečene neboli stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Atenativu u detí nebola doteraz stanovená.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Liek sa má podávať intravenózne.

Rýchlosť podávania infúzie u dospelých nemá prekročiť 300 IU/min.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1, alebo na reziduá z výrobného procesu ako je uvedené v časti 5.3.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Prípady získanej deficiencie antitrombínu, vo všeobecnosti len zníženej hladiny antitrombínu, napr. z dôvodu poruchy syntézy, nemajú byť dôvodom substitučnej liečby, ak je klinický stav pacienta stabilizovaný.

Ako u všetkých intravenózných liekov s obsahom proteínu, sú možné reakcie precitlivosti alergického typu. Pacienti musia byť dôkladne sledovaní a starostlivo pozorovaní, či sa u nich nevyskytnú akékoľvek príznaky počas celého trvania infúzie. Pacienti musia byť informovaní o prvých príznakoch reakcií precitlivosti vrátane žihľavky, generalizovanej urtikárie, tlaku na hrudníku, sipotu, hypotenzie a anafylaxie.

Ak sa po podaní lieku vyskytnú tieto príznaky, pacienti musia vyhľadať lekára.

V prípade šoku sa má podať štandardná liečba.

K štandardným opatreniam na prevenciu infekcií v dôsledku podania liekov pripravených z ľudskej krvi alebo plazmy patrí výber darcov, skríning jednotlivých odberov a poolov (zásob) plazmy na špecifické markery infekcie a zavedenie účinných výrobných postupov na inaktiváciu/odstránenie vírusov. Napriek tomu, pri podávaní liekov pripravených z ľudskej krvi alebo plazmy nemožno úplne vylúčiť možnosť prenosu infekčných látok. Platí to aj pre neznáme alebo novovznikajúce vírusy a iné patogény.

Zavedené opatrenia sa považujú za účinné pre obalené vírusy, ako je ľudský vírus imunitnej nedostatočnosti (HIV), vírus hepatitídy B (HBV) a vírus hepatitídy C (HCV), a pre neobalený vírus hepatitídy A.

Zavedené opatrenia môžu mať obmedzenú účinnosť proti neobaleným vírusom, ako je parvovírus B19. Infekcia spôsobená parvovírusom B19 môže byť závažná pre gravidné ženy (fetálna infekcia) a pre jedincov s imunitnou nedostatočnosťou alebo so zvýšenou erytropoézou (napr. hemolytická anémia).

U pacientov pri pravidelnom/opakovanom prijímaní liekov s obsahom antitrombínu získaných z ľudskej plazmy sa má zvážiť vhodná vakcinácia (hepatitída A a B).

Dôrazne sa odporúča, aby sa pri každom podávaní Atenativu pacientovi zaznamenal názov a číslo výrobného šarže lieku v záujme zachovania prepojenia medzi pacientom a šaržou lieku.

Klinické a biologické sledovanie pri súbežnom podávaní antitrombínu a heparínu:

- s cieľom upraviť dávkovanie heparínu a zabrániť nadmernej hypokoagulácii sa pravidelne musia vykonávať kontroly rozsahu antikoagulácie (APPT, a podľa potreby aktivita anti-FXa) v krátkych intervaloch a predovšetkým v prvých minútach/hodinách po začatí používania antitrombínu,
- každodenné meranie hladín antitrombínu, s cieľom úpravy individuálnej dávky vzhľadom na riziko zníženia hladín antitrombínu pri dlhodobej liečbe nefrakcionovaným heparínom.

Tento liek obsahuje 35 mg (Atenativ 500) alebo 71 mg (Atenativ 1000) sodíka v injekčnej liekovke, čo zodpovedá 1,8 % alebo 3,6 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Pediatrická populácia

Údaje z klinických skúšaní a systematických prehľadov týkajúcich sa používania antitrombínu III na liečbu predčasne narodených detí v neschválenej indikácii syndróm respiračnej tiesne novorodenca (IRDS) naznačujú zvýšené riziko intrakraniálneho krvácania a mortality bez preukázaného priaznivého účinku.

4.5 Liekové a iné interakcie

Heparín: náhrada antitrombínu počas podávania heparínu v terapeutickej dávke zvyšuje riziko krvácania. Heparín výrazne zosilňuje účinok antitrombínu. Biologický polčas antitrombínu sa môže podstatne skrátiť pri súbežnej liečbe heparínom v dôsledku zrýchlenej premeny antitrombínu. Z tohto dôvodu sa súbežné podávanie heparínu a antitrombínu pacientovi so zvýšeným rizikom krvácania musí klinicky a biologicky sledovať.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Skúsenosti s bezpečnosťou liekov s obsahom ľudského antitrombínu používaných počas gravidity sú obmedzené.

Atenativ sa má podávať tehotným a dojčiacim ženám s nedostatkom antitrombínu iba pri jednoznačnej indikácii, s prihliadnutím na skutočnosť, že gravidita zvyšuje riziko tromboembolických príhod u týchto pacientok.

Gravidita

K dispozícii sú obmedzené klinické údaje o použití antitrombínu u tehotných žien. Dostupné údaje nenaznačujú škodlivé účinky na matku alebo dieťa. Štúdie na zvieratách vykonané na potkanoch nepreukázali škodlivé účinky na pôrod, embryonálny/fetálny a postnatálny vývoj.

Dojčenie

Nie je známe, či sa antitrombín alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu Atenativom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú dostupné informácie o možných účinkoch antitrombínu na fertilitu mužov a žien.

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Atenativ nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Menej často boli zaznamenané reakcie precitlivenosti alebo alergické reakcie (ako je napr. angioedém, pálenie a pichanie v mieste podávania infúzie, triaška, návaly horúčavy, generalizovaná urtikária, bolesť hlavy, žihľavka, hypotenzia, letargia, nauzea, nepokoj, tachykardia, tlak na hrudníku, svrbenie, vracanie, sipot), a v niektorých prípadoch sa môžu rozvinúť závažná anafylaxia (vrátane šoku). V zriedkavých prípadoch bola pozorovaná horúčka.

Informácie o vírusovej bezpečnosti, pozri časť 4.4.

V nasledujúcej tabuľke je uvedený prehľad nežiaducich reakcií na liek, ktoré sa zistili počas používania Atenativu. Keďže hlásenie nežiaducich reakcií na liek po uvedení lieku na trh je dobrovoľné a keďže údaje pochádzajú z populácie neurčitej veľkosti, frekvencia týchto nežiaducich účinkov na liek sa vyhodnotila ako neznáma (nemožno odhadnúť z dostupných údajov):

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduca reakcia
Poruchy imunitného systému	anafylaktická reakcia anafylaktický šok anafylaktoidná reakcia precitlivenosť

Psychické poruchy	úzkosť
Poruchy nervového systému	vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	tachykardia
Poruchy ciev	krvácenie hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha hnačka
Poruchy kože a podkožného tkaniva	alergická dermatitída urtikária
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	bolesť chrbta
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	návaly horúčavy horúčka reakcia v mieste podania injekcie hyperhidróza

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

Neboli hlásené žiadne príznaky predávkovania sa antitrombínom.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotiká, heparíny, ATC kód: B01AB02.

Antitrombín s molekulovou hmotnosťou 58 kD je glykoproteín zložený zo 432 aminokyselín, ktorý patrí do veľkej skupiny serpínov (inhibítory serínových proteáz). Je to jeden z najdôležitejších prirodzených inhibítorov koagulácie krvi. Faktory, ktoré sú inhibované najsilnejšie, sú trombín a faktor Xa, ale tiež aj faktory aktivácie kontaktu, vlastný systém a komplex faktora VIIa/tkanivového faktora. Aktivitu antitrombínu výrazne zvyšuje heparín a antikoagulačné účinky heparínu závisia od prítomnosti antitrombínu. Antitrombín obsahuje dve dôležité funkčné domény. Prvá obsahuje reaktívne centrum a poskytuje miesto štiepenia pre proteínázy ako je trombín, čo je predpokladom vytvorenia stabilného komplexu proteínáza-inhibítor. Druhá je doména viažuca glykosaminoglykán, zodpovedná za interakciu s heparínom a príbuznými látkami, čím sa urýchľuje inhibícia trombínu. Komplexy inhibítor - koagulačný enzým sa odstraňujú retikuloendoteliálnym systémom. Aktivita antitrombínu u dospelých je 80 – 120 % a u novorodencov je približne 40 – 60 %. Pri vrodenej deficiencii antitrombínu je to približne 50 %. Hladina, pri ktorej sa získaná deficiencia antitrombínu stáva klinicky významnou, sa môže líšiť v závislosti od etiológie. V prítomnosti sepsy sa hladiny < 50 - 60 % spájajú s nepriaznivým výsledkom.

Existuje viacero menších štúdií syndrómu diseminovanej intravaskulárnej koagulácie (DIC), sepsy, preeklampsie, liečby akútnej lymfoblastovej leukémie L-asparaginázou, venookluzívneho ochorenia, chirurgickej operácie s použitím prístroja na mimotelový obeh, kde podávanie

antitrombínu malo pozitívny účinok na koagulačné parametre. V týchto prípadoch neboli dokumentované presvedčivé účinky na morbiditu a mortalitu.

V štúdií KyberSept, randomizovanej, placebom kontrolovanej, dvojito zaslepenej, prospektívnej štúdií III. fázy sa definovali populácie pacientov so sepsou, ktorí mali prínos prežívania z liečby koncentrátom antitrombínu vo vysokej dávke. Zahŕňa to pacientov so sepsou s vysokým rizikom úmrtia a pacientov, ktorí súbežne nedostávali heparín. Pacienti s DIC alebo vysokým rizikom úmrtia, ktorí nedostávali heparín, mali ešte vyšší prínos z liečby.

V štúdií KyberSept bolo 2 314 pacientov so sepsou randomizovaných na podávanie buď 30 000 IU antitrombínu počas 4 dní ($n = 1\,157$), alebo placebo ($n = 1\,157$). Analýza podskupiny 698 (698/2 314) pacientov (placebo = 346, antitrombín = 352), ktorí súbežne nedostávali heparín v liečebnej fáze (1.- 4. deň) ukázala, že 28-dňová mortalita bola nižšia s antitrombínom v porovnaní s placebom (37,8 % oproti 43,6 %; absolútne zníženie: 5,8 %; pomer rizík: 0,860 [95 % IS 0,725 - 1,019]), čo sa zvyšovalo do 90. dňa (44,9 % oproti 52,5 %; absolútne zníženie: 7,6 %; pomer rizík: 0,851 [0,735 - 0,987]). V rámci tejto podskupiny bolo identifikovaných 563 pacientov (placebo = 277, antitrombín = 286), pre ktorých boli dostatočné údaje na stanovenie DIC. Na začiatku štúdie malo 40,7 % pacientov (229/563) DIC. V porovnaní s placebom mali pacienti s DIC liečení antitrombínom významné absolútne zníženie mortality o 14,6 % ($p = 0,024$) a 16,2 % ($p = 0,015$) v 28. a 90. deň, v uvedenom poradí.

V inej analýze podskupiny pacientov s vysokým rizikom úmrtia (predpokladaná mortalita 30 - 60 %) pri vstupe do štúdie (1 008/2 314; antitrombín = 490, placebo = 518) bola miera mortality v 28., 56. a 90. deň v skupine s liečbou antitrombínom v porovnaní s placebom 36,9 % oproti 40,7 % (pomer rizík [95 % IS], 0,907 [0,776 - 1,059]), 42,0 % oproti 48,8 % (0,859 [0,750 - 0,985]) a 45,5 % oproti 51,6 % (0,883 [0,777 - 1,005]), v uvedenom poradí. U pacientov, ktorí súbežne nedostávali heparín (antitrombín = 140, placebo = 162), bol účinok liečby v prospech antitrombínu výraznejší, ako u pacientov, ktorí súbežne dostávali heparín. Bez súbežne podávaného heparínu bolo absolútne zníženie mortality v skupine s antitrombínom oproti skupine s placebom 8,7 % v 28. deň (35,7 % oproti 44,4 % (pomer rizík 0,804; 95 % IS 0,607 - 1,064)) a 12,3 % v 90. deň (42,8 % oproti 55,1 % (pomer rizík 0,776; 95 % IS 0,614 - 0,986)).

V štúdií KyberSept boli závažné príhody krvácania pozorované u 5,7 % v skupine s placebom (celkom $n = 1\,155$) oproti 10,0 % u jedincov liečených antitrombínom (celkom $n = 1\,161$), relatívne riziko (95 % IS) = 1,75 (1,31 - 2,33). Pre podskupinu bez súbežne podávaného heparínu rozdiel nedosiahol štatistickú významnosť (4,6 % pre placebo (celkom $n = 345$) oproti 7,9 % pre antitrombín (celkom $n = 354$), RR 1,71 (0,95 - 3,07)). V iných štúdiách sa suplementácia antitrombínom nespájala so zvýšeným rizikom krvácania.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické štúdie s Atenativom preukázali priemerný biologický polčas 3 dni. Polčas sa môže znížiť približne na 1,5 dňa v prípade súbežnej liečby heparínom.

V prípade niektorých klinických stavoch vysokej spotreby pri získanej deficícii antitrombínu, napr. pri závažnej sepe a diseminovanej intravaskulárnej koagulácii, môže byť plazmatický polčas antitrombínu znížený na hodiny.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Atenativ obsahuje stopové množstvá chemických látok tributylfosfátu a oktoxinolu, ktoré sa používajú na inaktiváciu vírusov pri výrobe. V predklinických štúdiách boli pozorované účinky týchto nečistôt iba pri expozíciách považovaných za dostatočne presahujúce maximálnu humánnu expozíciu, čo nasvedčuje na ich malú klinickú významnosť.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Atenativ:

- chlorid sodný

- ľudský albumín
- N-acetyltryptofán
- kyselina kaprylová

Rozpúšťadlo: voda na injekcie.

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky (infúzna injekčná liekovka).

Rekonstituovaný roztok sa môže uchovávať až 12 hodín pri izbovej teplote (15 až 25 °C).

Chemická a fyzikálna stabilita vzhľadom na použitie rekonstituovaného roztoku bola preukázaná počas 48 hodín pri 2 °C až 30 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa liek nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania zodpovedá používateľ a tento čas nemá presiahnuť 24 hodín pri 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa rekonštitúcia neuskutočnila za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Uchovávať injekčné liekovky vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Počas doby použiteľnosti sa liek môže uchovávať pri teplote 25 °C najviac jeden mesiac, bez opätovného vloženia do chladničky počas tohto obdobia. Ak sa dovedy nepoužije, musí sa zlikvidovať.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Prášok v injekčnej liekovke (sklo typu II) so zátkou (brómbutylová guma) a rozpúšťadlo v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (brómbutylová guma).

Atenativ 500 IU: 1 injekčná liekovka s práškom (500 IU) a 1 injekčná liekovka s vodou na injekcie (10 ml)

Atenativ 1000 IU: 1 injekčná liekovka s práškom (1000 IU) a 1 injekčná liekovka s vodou na injekcie (20 ml)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Lyofilizovaný prášok sa rekonštituuje v sterilnej vode na injekcie.

Po rekonštitúcii sa Atenativ môže zmiešať s izotonickým roztokom chloridu sodného (9 mg/ml) a/alebo s izotonickým roztokom glukózy (50 mg/ml) v sklenených injekčných liekovkách, a taktiež v plastových nádobách.

Atenativ sa nemá používať po dátume expirácie uvedenom na obale.

Obvykle je roztok číry až jemne opaleskujúci. Nepoužívajte roztoky, ktoré sú zakalené alebo obsahujú sediment.

Čas rekonštitúcie je najviac 5 minút. Po rekonštitúcii sa roztok musí použiť čo najrýchlejšie a do 12 hodín, keď sa uchováva pri teplote 15 až 25 °C.

Všetok nepoužitý roztok zlikvidujte.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Octapharma (IP) SPRL
Route de Lennik 451
1070 Anderlecht
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

16/0124/08-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 2. apríla 2008
Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. mája 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2025