

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Alluzience 200 Speywood jednotek/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Komplex *Clostridium botulinum* toxin A s hemaglutininem 200 Speywood jednotek/ml. Jednotky botulotoxinu nejsou zaměnitelné mezi jednotlivými přípravky. Dávky doporučené ve Speywood jednotkách se liší od jiných přípravků obsahujících botulotoxin. Jedna injekční lahvička obsahuje 125 Speywood jednotek v 0,625 ml roztoku. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.
Čirý bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Alluzience je indikován k dočasnému zlepšení vzhledu středně závažných až závažných glabellárních vrásek (svislé linie mezi obočím) viditelných při maximálním zamračení u dospělých pacientů do 65 let věku, jestliže závažnost těchto linií má důležitý psychologický dopad na pacienta.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jednotky botulotoxinu se liší v závislosti na léčivém přípravku. Speywood jednotky nejsou zaměnitelné mezi jednotlivými přípravky. Dávky doporučené ve Speywood jednotkách se liší od jiných přípravků obsahujících botulotoxin.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Alluzience u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. Použití přípravku Alluzience u pacientů do 18 let věku se nedoporučuje.

Způsob podání

Přípravek Alluzience má být podán pouze lékařem, který má odpovídající kvalifikaci a zkušenosti s touto léčbou a má požadované vybavení.

Injekční lahvička přípravku Alluzience se má použít pouze k léčbě jednoho pacienta během jednoho sezení. Před podáním odstraňte veškerý make-up a desinfikujte kůži lokálním antiseptikem.

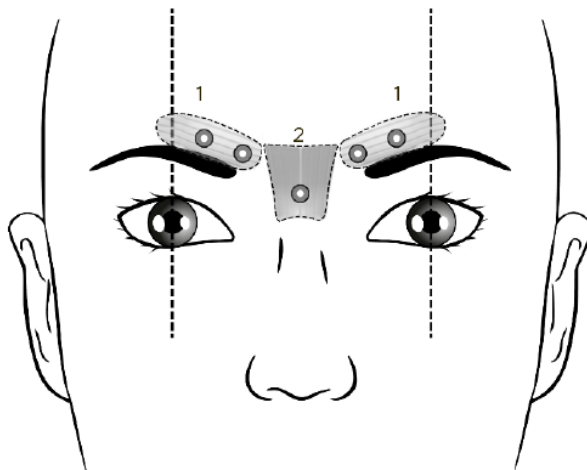
Intramuskulární injekce se provede pomocí sterilní jehly o vhodném rozměru.

Dávkování a léčebné intervaly závisí na vyhodnocení individuální odpovědi pacienta.

Medián doby do nástupu, jak byl subjektivně hlášen pacienty, byl 3 dny (většina pacientů uvedla účinek do 2 až 3 dnů, někteří pacienti hlásili účinek během 24 hodin). Účinek byl prokázán po dobu až 6 měsíců po injekci.

Léčebný interval nemá být častěji než každé 3 měsíce.

Doporučená místa vpichu pro glabelární vrásky jsou popsána níže:



1. Musculus corrugator
2. Musculus procerus

Instrukce pro podání:

Doporučená dávka je 0,25 ml roztoku (50 Speywood jednotek) rozdělených do 5 injekčních míst, 0,05 ml (10 Speywood jednotek) se podá intramuskulárně do každého z 5 míst: 2 injekce do každého *musculus corrugator* a jedna do *musculus procerus* poblíž nasofrontálního úhlu. Anatomické orientační body mohou být snáze identifikovatelné, pokud se sledují a palpují při pacientově maximálním zamračení. Před injekcí přiložte palec nebo ukazovák pevně pod hranu orbity, aby se předešlo extravazaci pod orbitální hranu. Během injekce by jehla měla směřovat nahoru a mediálně. Aby se snížilo riziko ptózy, vyvarujte se podání blízko *musculus levator palpebrae superioris*, zvláště u pacientů s výraznějšími depresory obočí (*depressor supercilia*). Injekce do *musculus corrugator* musí být podány do střední části tohoto svalu, alespoň 1 cm nad hranu orbity.

Obecné informace

V případě selhání léčby nebo sníženého účinku po opakovaných podáních se má použít alternativní léčebná metoda. V případě selhání léčby po prvním léčebném sezení mohou být zváženy následující přístupy:

- Analýza příčin selhání, např. podání do nesprávných svalů, nevhodná injekční technika, tvorba toxin-neutralizujících protilátek;
- Přehodnocení relevance léčby botulotoxinem A.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Přítomnost infekce v navrhovaných místech podání;

Přítomnost myasthenia gravis, Lambertova-Eatonova syndromu nebo amyotrofické laterální sklerózy.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Je třeba věnovat pozornost tomu, aby přípravek Alluzience nebyl podán do krevní cévy.

Injekce přípravku Alluzience se nedoporučuje u pacientů s anamnézou dysfagie a aspirace. U botulotoxinu byly velmi vzácně hlášeny nežádoucí reakce pravděpodobně související s šířením toxinu do míst vzdálených od místa podání. Poruchy polykání a dýchání jsou závažné a mohou být příčinou úmrtí.

Velmi vzácně byly po léčbě botulotoxinem A nebo B hlášeny případy úmrtí, příležitostně v souvislosti s dysfagií, pneumopatií (zahrnující dyspnoeu, respirační selhání, zástavu dechu a další příznaky) a/nebo u pacientů s významnou astenií.

Pacienti mají být poučeni, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc v případě, že nastanou obtíže s polykáním, s řečí nebo s dýcháním.

Přípravek Alluzience má být použit s opatrností u pacientů s rizikem nebo s klinickými známkami výrazné poruchy neuromuskulárního přenosu. Tito pacienti mohou mít zvýšenou citlivost na agens jako je botulotoxin a po léčbě může následovat nadměrná svalová slabost.

Před podáním přípravku Alluzience je nezbytné vyšetřit anatomii obličeje pacienta. V úvahu má být brána obličejová asymetrie, ptóza, nadměrná dermatochalásie, zjizvení a jakékoli změny anatomie, jako výsledek předchozí chirurgické intervence.

Při použití přípravku Alluzience v oblasti okolo očí byly hlášeny případy suchých očí (viz bod 4.8). Je důležité věnovat pozornost tomuto nežádoucímu účinku, protože suché oči mohou predisponovat k poruchám rohovky. K prevenci poruch rohovky mohou být nutné ochranné kapky, mast, překrytí oka náplastí nebo jiné prostředky k ochraně oka.

Doporučená dávka a frekvence podání přípravku Alluzience nesmí být překročena.

Pacienti léčení doporučenou dávkou mohou pocítit přehnanou svalovou slabost.

Opatrnosti je třeba, jestliže se přípravek Alluzience používá v přítomnosti zánětu v navrženém místě podání nebo pokud cílový sval vykazuje/cílové svaly vykazují nadměrnou slabost nebo atrofii. Po použití botulotoxinu byly hlášeny případy svalové atrofie (viz bod 4.8).

Tak jako u všech intramuskulárních injekcí, použití přípravku Alluzience se nedoporučuje u pacientů, kteří mají prodlouženou dobu krvácivosti.

Jedna injekční lahvička přípravku Alluzience se musí použít pro léčbu jednoho pacienta během jednoho sezení.

Zbytek nepoužitého přípravku se musí zlikvidovat tak, jak je uvedeno v bodě 6.6. Zvláštní opatření je zapotřebí při inaktivaci a likvidaci zbylého nepoužitého roztoku (viz bod 6.6).

Tvorba protilátek

Injekce v častějším intervalu nebo ve vyšší dávce mohou zvýšit riziko tvorby neutralizačních protilátek proti botulotoxinu. Klinicky může tvorba neutralizujících protilátek snížit účinnost následné léčby.

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce s obsahem 125 jednotek, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžná léčba přípravkem Alluzience a aminoglykosidy nebo jinými látkami interferujícími s neuromuskulárním přenosem (např. látky podobné kurare) má být podávána s opatrností, protože účinek botulotoxinu může být potencován.

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání botulotoxinu typu A těhotným ženám jsou omezené. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání přípravku Alluzience v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se přípravek Alluzience vylučuje do lidského mateřského mléka. Přípravek Alluzience se během kojení nemá používat.

Fertilita

Neexistují žádné klinické údaje zkoumající účinek Alluzience na plodnost. Ve studiích na zvířatech neexistují důkazy o přímém účinku přípravku Alluzience na plodnost (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Alluzience má mírný nebo střední vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Existuje potenciální riziko vzniku místní svalové slabosti nebo poruch zraku spojených s použitím tohoto léčivého přípravku, jež může dočasně narušit schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Většina nežádoucích účinků hlášených z klinických studií s přípravkem Alluzience byla mírné až střední intenzity a reverzibilní. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla bolest hlavy a reakce v místě injekce. Incidence nežádoucích účinků měla při opakované léčbě klesající tendenci.

Velmi vzácně byly u botulotoxinu hlášeny nežádoucí reakce související s šířením účinku toxinu do míst vzdálených od místa podání (zvýšená svalová slabost, dysfagie, aspirační pneumonie, v některých případech fatální) (viz bod 4.4).

Nežádoucí účinky z pivotních, placebem kontrolovaných klinických studií s přípravkem Alluzience, a také z pivotních placebem kontrolovaných klinických studií s přípravkem se stejnou účinnou látkou ve

formě prášku jsou prezentovány níže a jsou uspořádány podle tříd orgánových systémů (SOC) pro každý preferovaný termín v systému MedDRA (tabulka 1).

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Frekvence nežádoucích účinků je klasifikována následovně:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích

Poruchy nervového systému	<u>Velmi časté</u> Bolest hlavy <u>Časté</u> Paréza obličeje* <u>Méně časté</u> Závrať
Poruchy oka	<u>Časté</u> Ptóza očního víčka, edém očního víčka, ptóza obočí, suché oko, zvýšená tvorba slz, astenopie*, svalové záškuby (záškuby svalů okolo očí)* <u>Méně časté</u> Záškuby očního víčka, porucha zraku*, rozmazané vidění*, diplopie* <u>Vzácné</u> Okohybná porucha*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<u>Velmi časté</u> Reakce v místě vpichu (periorbitální hematom, hematom, tvorba modřin, bolest, parestezie, erytém, otok, pruritus, edém*, vyrážka*, podráždění*, nepříjemný pocit*, bodání*), astenie*, únava*, onemocnění podobné chřipce*
Poruchy imunitního systému	<u>Méně časté</u> Hypersenzitivita (oční alergie, přecitlivělost, vyrážka)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<u>Méně časté</u> Vyrážka*, pruritus* <u>Vzácné</u> Kopřivka*

* další nežádoucí účinky pozorované pouze v klinických studiích s přípravkem se stejnou účinnou látkou ve formě prášku

Post-marketingová zkušenost

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence výskytu
Poruchy nervového systému	Hypestésie	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalová atrofie	Není známo

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10. Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Po nadměrných dávkách botulotoxinu lze očekávat rozvoj neuromuskulární slabosti s řadou různých příznaků. Způsobí-li nadměrné dávky paralýzu respiračních svalů, může být zapotřebí respirační podpora. V případě předávkování má být pacient lékařsky sledován z hlediska příznaků nadměrné svalové slabosti nebo svalové paralýzy. Může být potřebná symptomatická léčba.

Příznaky předávkování se nemusí objevit bezprostředně po podání.

Hospitalizace má být zvážena u pacientů se symptomy předávkování botulotoxinem (tj. kombinace svalové slabosti, ptózy, diplopie, poruchy polykání či řeči nebo paréza respiračních svalů).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná periferně působící myorelaxancia,
ATC kód: M03AX01

Mechanismus účinku

Primárním farmakodynamickým účinkem botulotoxinu typu A je chemická denervace léčeného svalu, jež má za následek měřitelný pokles sduženého akčního potenciálu svalu. To způsobuje lokalizované snížení svalové aktivity.

Botulotoxin typu A je myorelaxans, které dočasně oslabuje aktivitu svalů. Po injekci botulotoxinu typu A účinkuje tak, že blokuje transport neurotransmitteru acetylcholinu na neuromuskulárních spojích, které se nacházejí mezi nervovým zakončením a svalovým vláknem. Mechanismus účinku zahrnuje 4 hlavní fáze. Aby se účinek projevil, musí všechny tyto fáze proběhnout správně. Následkem je zastavení kontrakcí cílových svalů. Účinek přetrvává po dobu, dokud se spoj nezotaví a neobnoví se svalová aktivita.

Klinická účinnost a bezpečnost

Ve 2 pivotních studiích bylo léčeno celkem 372 pacientů s glabelárními vráskami středního až těžkého stupně, 250 v doporučené dávce 50 Speywood jednotek a 122 placebem.

Většina pacientů subjektivně uvedla účinek do 2 až 3 dnů, včetně 23 % pacientů, kteří uvedli účinek během 1 dne.

Jeden měsíc po injekci byl podíl respondérů podle hodnocení zkoušejícího statisticky významně vyšší u pacientů léčených přípravkem Alluzience ve srovnání s placebem (primární cílový parametr), stejně jako ve všech ostatních časových bodech od 8 dnů do 6 měsíců (tabulka 2).

Tabulka 2: *Investigator Live Assessment* při maximálním zamračení - míra odpovědi (%) v různých časových bodech

Návštěva po injekci	Alluzience (n=250)	Placebo (n=122)
8 dní	80,0 %	2,5 %
1 měsíc	87,6 %	2,5 %
2 měsíce	76,8 %	1,7 %
3 měsíce	57,6 %	1,7 %
4 měsíce	36,3 %	1,8 %

Návštěva po injekci	Alluzience (n=250)	Placebo (n=122)
5 měsíců	17,5 %	0,9 %
6 měsíců	10,0 %	0,9 %

Poznámka: Respondér je definován jako osoba, která má při výchozím stavu stupeň závažnosti střední nebo závažný a při dané návštěvě má stupeň závažnosti žádný nebo mírný.

Míra odpovědi, primární cílový parametr účinnosti ve 29. dni, se statisticky významně lišila od placeba ($p < 0,0001$). Míry odpovědi v jiných časových bodech se nominálně lišily od placeba (p -hodnoty v rozmezí od $\leq 0,0001$ do $0,0008$).

Podíl respondérů podle sebehodnocení pacientů byl vyšší u pacientů léčených přípravkem Alluzience ve srovnání s placebem ve všech časových bodech od 8 dnů do 6 měsíců (tabulka 3).

Tabulka 3: *Self-assessment* pacienta - míra odpovědi (%) v různých časových bodech

Návštěva po injekci	Alluzience (n=250)	Placebo (n=122)
8 dní	66,0 %	4,9 %
1 měsíc	76,8 %	5,7 %
2 měsíce	72,4 %	2,5 %
3 měsíce	48,8 %	3,4 %
4 měsíce	32,7 %	4,3 %
5 měsíců	23,1 %	4,3 %
6 měsíců	15,1 %	2,6 %

Poznámka: Respondér je definován jako osoba, která má při výchozím stavu stupeň závažnosti střední nebo závažný a při dané návštěvě má stupeň závažnosti žádný nebo mírný.

Míry odpovědi se nominálně lišily od placeba, p -hodnot byla ve všech časových bodech $\leq 0,0001$.

Úroveň spokojenosti pacientů 1 měsíc po injekci ukázala, že 85,2 % pacientů po použití Alluzience bylo buď spokojeno, nebo velmi spokojeno, ve srovnání s 9 % pacientů léčených placebem.

Estetické a psychologické zlepšení bylo sledováno pomocí stupnic Face-Q. Pro stupnici celkového vzhledu obličeje (která zahrnuje hodnocení subjektů pro souměrnost tváře, vzhled na konci dne, svěžest obličeje, odpočatý vzhled, vzhled při probuzení a vzhled pod ostrým světlem) a stupnici psychologické pohody (která zahrnuje hodnocení subjektu podle pocitu, že se cítím dobře, sebezpřijetí, pocit komfortu sám se sebou, pocit, že se sám(a) sobě líbím, pocit štěstí, pocit přitažlivosti a pocit sebevědomí) měsíc po injekci vykazovali pacienti léčení přípravkem Alluzience zlepšení skóre pro každou z těchto stupnic ve srovnání s pacienty, kteří byli léčení placebem (nominální hodnota $p < 0,0001$).

V dlouhodobé otevřené studii fáze III travající 12 měsíců dostalo celkem 595 pacientů až 5 léčebných cyklů s přípravkem Alluzience. Podle hodnocení zkoušejícího, hodnocení pacientů, spokojenosti pacientů a dotazníků FACE-Q se účinnost udržela po dobu 12 měsíců.

Podíl respondérů při maximálním zamračení stanovený hodnotitelem 1 měsíc po injekci přetrvával během opakovaných injekčních cyklů (mezi 82,2 % a 87,8 %). Odpovídající podíly 3 měsíce po injekci se pohybovaly mezi 45,3 % a 56,8 % v průběhu 5 léčebných cyklů.

Pacienti (celkem 595), kteří dostávali Alluzience po dobu 12 měsíců, byli testováni na tvorbu protilátek. Žádní pacienti nebyli pozitivně testováni na protilátky neutralizující toxiny.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neočekává se, že by byl přípravek Alluzience po i.m. podání v doporučené dávce přítomen v periferní krvi v měřitelných hladinách. Z tohoto důvodu nebyly farmakokinetické studie provedeny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V reprodukčních studiích na potkanech a králících byla při vysokých dávkách pozorována závažná maternální toxicita spojená s implantační ztrátou. V dávkách odpovídajících 60 až 100-násobku doporučené dávky pro člověka (50 SU) u králíků a potkanů nebyla pozorována žádná embryonální toxicita. Žádná teratogenní aktivita nebyla u těchto druhů pozorována. U potkanů byla fertilita samic snížena v důsledku sníženého páření sekundárně vzniklého při svalové paralýze při vysokých dávkách.

Ve studiích chronické toxicity provedených na potkanech nebyly žádné náznaky systémové toxicity v dávkách odpovídajících 75-násobku doporučené dávky pro člověka (50 SU) rozdělené stejnou měrou mezi pravý a levý m. gluteus.

Studie akutní toxicity, chronické toxicity a lokální tolerance v místě podání neukázaly žádné neobvyklé nežádoucí lokální nebo systémové účinky v klinicky relevantních dávkách.

Posouzení rizika pro životní prostředí

Přípravek Alluzience pravděpodobně nepředstavuje riziko pro životní prostředí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

L-histidin
Sacharosa
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Kyselina chlorovodíková pro úpravu pH
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

12 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po vyjmutí injekční lahvičky z chladničky se doporučuje nechat injekční lahvičku, aby dosáhla pokojové teploty.

Pokud je přípravek Alluzience neotevřený a chráněný před světlem, může být ponechán při teplotách maximálně do 25 °C po dobu 12 hodin. Pokud není použit do 12 hodin po vyjmutí z chladničky, má být přípravek Alluzience zlikvidován.

Po otevření injekční lahvičky musí být přípravek použit okamžitě.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Druh obalu/uzávěru

Injekční lahvička ze skla třídy I, zátka z butylové pryže a hliníkové těsnění s polypropylenovým odtrhovacím víčkem.

Obsah balení

Jedna injekční lahvička obsahuje 125 jednotek komplexu *Clostridium botulinum* toxinu A s hemaglutininem v 0,625 ml roztoku.

Čirý bezbarvý roztok.

Velikost balení:

Jednotlivá balení:

Balení obsahující 1 nebo 2 injekční lahvičky přípravku Alluzience.

Vícečetné balení

Vícečetné balení obsahuje 6 jednotlivých balení, z nichž každé obsahuje 2 injekční lahvičky přípravku Alluzience.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Bezprostředně po léčbě pacienta má být veškerý zbytek přípravku Alluzience, který může být v injekční lahvičce nebo ve stříkačce, inaktivován zředěným roztokem chlornanu (1 % volného chloru).

Vylitý přípravek Alluzience se musí utřít absorpčním hadříkem napuštěným zředěným roztokem chlornanu.

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

DOPORUČENÍ PRO PŘÍPAD JAKÉKOLI NEHODY BĚHEM MANIPULACE S BOTULOTOXINEM

- Jakýkoli vylitý přípravek se musí utřít suchým absorpčním materiálem.
- Kontaminované povrchy se mají očistit s použitím absorpčního materiálu napuštěného roztokem chlornanu sodného (chloramin, chlorové vápno) a poté vysušit.
- Pokud se lahvička rozbije, postupujte, jak je zmíněno výše, opatrným sebráním kousků rozbitého skla a setřením produktu tak, aby nedošlo k žádnému poranění kůže.
- Pokud dojde ke kontaktu přípravku s kůží, omyjte postiženou oblast roztokem chlornanu sodného (chloramin, chlorové vápno) a potom hojně opláchněte vodou.
- Pokud přijde přípravek do kontaktu s očima, vypláchněte je důkladně velkým množstvím vody nebo očním roztokem k výplachu očí.
- Přijde-li přípravek do kontaktu se zraněním, pořezanou nebo porušenou kůží, důkladně vypláchněte postižené místo velkým množstvím vody a učiňte vhodná lékařská opatření podle množství vstříknuté dávky.

Tyto instrukce pro manipulaci a likvidaci mají být striktně dodrženy.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma
65 Quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

63/433/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. 9. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

31. 3. 2023