

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

LARIAM® por.tbl.nob.

2. SLOŽENÍ KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ

Mefloquini hydrochloridum 274,09 mg (odpovídá mefloquinum 250 mg)

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety k vnitřnímu užití.

Popis přípravku: bílé, kulaté, ploché tablety na obou stranách s dělicím křížem, na jedné straně ve výřezech označení "Roche" a logo firmy

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Indikace

Při předepisování antimalarik je třeba brát v úvahu doporučení Světové zdravotnické organizace.

Lariam je indikován k terapii, profylaxi a pohotovostní léčbě malárie.

Terapie

Přípravek je určen pro perorální léčbu malárie zvláště malárie vyvolané kmenem Plasmodium falciparum, rezistentním na ostatní antimalarika. Dále se užívá k léčbě malárie vyvolané Plasmodiem vivax a k léčbě smíšené malárie (viz kapitola 4.2. Dávkování a způsob podání)

Profylaxe

Lariam je doporučován jako profylaktická léčba při cestách do malarických oblastí, především do oblastí s velkým rizikem nákazy kmenem Plasmodium falciparum rezistentním na ostatní antimalarika.

V případě pochybností ohledně volby správného léku k profylaxi malárie se doporučuje konzultace s odborníkem v oblasti tropické medicíny.

Pohotovostní léčba

Lariam je též doporučován jako tzv. "pohotovostní léčba". Lariam by s sebou měly mít osoby cestující do malarických oblastí a měly by jej použít k samoléčbě jako nouzové opatření při suspektní malárii, kdy není dostupná lékařská péče v průběhu 24 hodin.

4.2. Dávkování a způsob podání

Mefloquin má hořkou a mírně pálivou chuť. Tablety se polykají celé, nejlépe po jídle a zapíjejí se alespoň jednou sklenicí tekutiny. Pro podání dětem nebo osobám, které nejsou schopny tablety polknout, je možno tablety rozdrtit a podat je jako suspenzi v malém množství vody, mléka nebo jiného nealkoholického nápoje.

Pro přípravu dávky velikosti 1/8 tablety se doporučuje následující postup:

Rozdrťte 1/4 tablety a rozpustte například v mléce a poté podejte pouze polovinu roztoku, druhou polovinu vylijte.

Léčba malárie:

Standardní dávkování:

Doporučená celková dávka mefloquinu pro neimunní pacienty je 20-25 mg/kg tělesné hmotnosti.

Tělesná hmotnost (kg)	Celková denní dávka	Rozdělení denní dávky *
5 – 10 kg	1/2 - 1 tbl.	
10 - 20 kg	1 - 2 tbl.	
20 - 30 kg	2 - 3 tbl.	2 + 1
30 - 45 kg	3 - 4 tbl.	2 + 2
45 - 60 kg	5 tbl.	3 + 2

více než 60 kg	6 tbl.	3 + 2 + 1
----------------	--------	-----------

* Celkovou terapeutickou denní dávku lze rozdělit na 2-3 dílčí dávky užívané v intervalu 6-8 hodin, aby se zabránilo vzniku nebo se snížila intenzita nežádoucích účinků

** Nejsou zkušenosti s podáváním Lariam u dětem mladším než 3 měsíce nebo vážícím méně než 5 kg.

*** Nejsou zkušenosti s podáváním Lariam u pacientů v dávkách více než 6 tablet pacientům s vyšší tělesnou hmotností.

Speciální instrukce k dávkování:

U částečně imunních pacientů, např. u osob žijících v malarických oblastech, může být dostačující nižší dávkování.

Dojde-li u pacienta po podání dávky do 30 minut ke zvracení, je třeba podat novou plnou dávku. Objeví-li se zvracení za 30 -60 minut po užití dávky, je třeba podat znovu poloviční dávku. Po ukončení léčby malárie způsobené kmenem Plasmodium vivax by měla být zahájena profylaktická léčba 8-aminochinolinovými deriváty (např. primaquine). Tato léčba vede k eliminaci jaterních forem plasmodií a zabraňuje tak relapsu onemocnění. Jestliže plně prováděná léčba Lariamem nevede ke zlepšení klinického stavu během 48-72 hodin, nemělo by se v léčbě Lariamem pokračovat a měla by být zahájena alternativní léčba. Jestliže dojde k onemocnění malárií i přes profylaktickou léčbu Lariamem, je třeba pečlivě zvážit, které antimalarikum, zásadně jiné než Lariam, užit k terapii. Pokud jde o možné užití halofantrinu - viz kapitola 4.4. (Zvláštní upozornění) a 4.5. (Interakce).

Při těžké akutní malárii může být Lariam podáván v návaznosti na iniciační intravenózní léčbu chininem trvající nejméně 2-3 dny. Mezi podáváním obou léků by měl být dodržen interval nejméně 12 hodin, aby se zabránilo interakcím, které by mohly vést k nežádoucím účinkům.

V oblastech s výskytem multirezistentní malárie může být vhodné podávat Lariam v návaznosti na léčbu artemisinem nebo jeho deriváty.

Pacienti by měli být upozorněni na možnost recidivy nebo možnost nové nákazy i po ukončení efektivní antimalarické terapie.

Profylaxe

Standardní dávkování:

Doporučená profylaktická dávka přípravku Lariam je přibližně 5 mg/kg tělesné hmotnosti jedenkrát týdně.

Tělesná hmotnost (kg)	Dávka
5 - 10 kg	1/8 tablety
10 - 20 kg	1/4 tablety
20 - 30 kg	1/2 tablety
30 - 45 kg	3/4 tablety
více než 45 kg	1 tableta

Dávka odvozená přibližně z dávkování 5 mg/ kg tělesné hmotnosti.

Přesné dávky pro děti vážící méně než 10 kg je lépe nechat individuálně připravit farmaceutem.

Ohledně profylaktického dávkování u dětí nebyly prováděny žádné klinické studie, uvedené dávky byly extrapolovány z terapeutických studií.

Týdenní dávky by měly být užívány pravidelně, vždy ve stejný den týdne, nejlépe po hlavním jídle. První dávka by měla být užitá alespoň jeden týden před příjezdem do endemické oblasti, a dále jednou týdně.

Zkušenost s podáváním Lariamu dětem mladším než 3 měsíce nebo vážícím méně než 5 kg je omezená. Proto nelze doporučit Lariam k profylaxi u malých dětí mladších než 3 měsíce nebo vážících méně než 5 kg.

Dávkování u dětí vychází z doporučeného dávkování pro dospělé. (viz 5.2)

Po vycestování z malarické oblasti je třeba užít ještě čtyři další dávky v týdenních intervalech.

Nežádoucí účinky se nejčastěji objeví po první nebo druhé dávce. Profylaxi je tedy vhodné zahájit 2-3 týdny před odjezdem. Totéž platí v případě, že cestovatel souběžně užívá další léky. Toto opatření slouží k ujistění, že kombinace léků bude dobře snášena. (viz lékové interakce).

Speciální instrukce k dávkování:

U osob cestujících do rizikových oblastí, u nichž nemohla být zahájena profylaktická léčba jeden týden před odjezdem, je třeba podat "nárazovou dávku."

Tato nárazová dávka sestává u osob s tělesnou hmotností nad 45 kg ze tří běžných týdenních dávek užívaných 3 po sobě jdoucí dny, dále se pokračuje ve standardním týdenním dávkování:

1. den	1.dávka
2. den	2.dávka
3. den	3.dávka
dále	standardní týdenní dávka

Užití nárazové dávky může být spojeno s vyšší incidencí nežádoucích účinků. V určitých případech, např. užívá-li pacient některé další léky, může být žádoucí zahájit profylaxi 2-3 dny před odjezdem, aby se zjistilo, zda je kombinace léků pacientem dobře tolerována.

Z důvodu snížení rizika onemocnění malárií i po opuštění endemické oblasti, musí profylaktické užívání Lariamu pokračovat po další 4 týdny, aby byly zajištěny plazmatické hladiny léku dostatečné k potlačení infekce, pokud by došlo k uvolnění merozoitů z jater.. Pokud dojde k selhání profylaktické léčby Lariamem, lékař by měl pečlivě zvážit , které antimalarikum zvolí pro další terapii . Užití halofantrinu - viz kapitola 4.4. a 4.5.

Pohotovostní léčba

Lariam může být předepsán také jako tzv. pohotovostní léčba v případech podezření na malárii, kdy není dostupná lékařská péče v průběhu 24 hodin od prvních příznaků nemoci.. Léčba má být zahájena dávkou 15 mg/kg; pro pacienty vážící více než 45 kg to znamená celkem 3 tablety. Pokud zůstává lékařská péče nedostupná během 24 hodin a neobjevují se žádné vážné nežádoucí účinky, je třeba užít další 2 tablety z celkové léčebné dávky za 6-8 hodin (u pacientů vážících více než 45 kg). Pacienti vážící více než 60 kg by měli užít další dávku za 6-8 hodin po druhé dávce (viz výše doporučené dávkování). Pacienti by měli být poučeni o nutnosti vyhledat co nejdříve lékařskou péči, a to i při pocitu plného uzdravení, aby mohla být diagnóza malárie potvrzena nebo vyvrácena..

4.3. Kontraindikace

Užití Lariamu je kontraindikováno u pacientů se známou přecitlivělostí na mefloquin nebo příbuzné látky (např. chinin nebo chinidin) a u pacientů s přecitlivělostí na pomocné látky obsažené v přípravku. K profylaktické terapii či pohotovostní léčbě by Lariam neměl být předepisován pacientům trpícím psychózou, akutní depresí, nedávnou proběhlou depresí, úzkostnými stavy, schizofrenií nebo jinou závažnou duševní poruchou, nebo křečovými stavy.

4.4. Zvláštní upozornění

Tak jako u většiny léčiv nelze vyloučit možnost vzniku reakcí z přecitlivělosti s projevy od mírné kožní reakce až po anafylaktickou reakci.

Lariam může zvyšovat riziko vzniku křečových stavů u pacientů s epilepsií. Pacientům trpícím epilepsií lze proto podávat Lariam pouze pro vlastní léčbu (nikoliv profylakticky ani pro pohotovostní léčbu), a to jen v případech, kdy nelze užít bezpečnější lék. (viz kap. Interakce).

U pacientů s poškozenou funkcí jater může docházet k pomalejší eliminaci mefloquinu a tím ke zvýšení plazmatických hladin léku.

Vzhledem ke zvýšenému nebezpečí prodloužení QTc intervalu, které může být život ohrožující, nesmí být halofantrin podáván současně nebo následně po podání Lariam. Nejsou k dispozici údaje o důsledcích podání mefloquinu po předchozím podání halofantrinu.

U pacientů s poruchami srdečního rytmu či vodivosti je nutné podávat Lariam s opatrností.

Pokud se v době profylaktického užívání Lariam objeví psychické změny jako stavy akutní úzkosti, depresivní stavy, neklid nebo zmatenost, je třeba léčbu přerušit a zahájit jinou alternativní léčbu.

V návaznosti na ukončení terapie smíšené malárie vyvolané kmenem Plasmodium falciparum a Plasmodium vivax je doporučena následná profylaktická terapie deriváty 8-aminocholinu (např. primaquin) z důvodu eliminace jaterních forem Plasmodium vivax a zabránění relapsu onemocnění.

4.5. Interakce

Současné podávání mefloquinu a ostatních příbuzných látek (např. chininu, chinidinu a chloroquinu) není přípustné, protože může vést ke vzniku EKG změn a může zvyšovat riziko vzniku křečových stavů (viz kap. Dávkování a způsob podání).

Klinické případy těžké malárie je možné léčit **zpočátku** nitrožilně podávaným chininem po dobu nejméně 2 až 3 dnů a **poté** je možné přejít na Lariam. Závažným nežádoucím účinkům je povětšinou možné předejít podáním Lariam až za 12 či více hodin po poslední dávce chininu.

Užití halofantrinu současně s mefloquinem nebo v návaznosti na léčbu mefloquinem vede k významnému prodloužení intervalu QTc. Klinicky významné prodloužení QTc intervalu nebylo pozorováno při podávání samotného mefloquinu.

Přesto, že se jedná zatím o jediné klinicky významné interakce tohoto druhu, lze teoreticky předpokládat podobné interakce i s ostatními léky ovlivňujícími vedení srdečního vzruchu (např. antiarytmika, beta-blokátory, blokátory vápníkových kanálů, antihistaminika, tricyklická antidepresiva a fenothiaziny). Zatím nejsou dostupné žádné informace, které by jasně stanovovaly, zda má současné užití mefloquinu a výše uvedených léčiv vliv na srdeční funkci. U pacientů léčených antiepileptiky (např. kyselina valproová, karbamazepin, fenobarbital a fenytoin) může současné podávání mefloquinu způsobit snížení plazmatických hladin antiepileptik a tím zvýšit riziko vzniku křečových stavů. V některých případech může být proto nutná úprava dávky antiepileptik.

Jestliže je Lariam podáván současně s perorální živou protityfovou vakcínou, nemůže být vyloučeno oslabení imunizačního účinku. Vakcinace živou oslabenou vakcínou by měla být ukončena nejméně 3 dny před podáním první dávky mefloquinu.

Žádné další lékové interakce nejsou známy. Nicméně účinky profylaktického podání Lariam na pacienty, kteří užívají další léky (především diabetici a pacienti užívající antikoagulační léčbu) by měly být známy před odjezdem do endemické oblasti.

4.6 Těhotenství a kojení

V dávkách 5-20x vyšších než jsou doporučené terapeutické dávky pro člověka, byl prokázán teratogenní účinek mefloquinu u myši a krys, a embryotoxický účinek u králíků. Nicméně klinické zkušenosti s mefloquinem ve druhém a třetím trimestru neprokázaly žádný embryotoxický nebo teratogenní účinek. Klinické zkušenosti s mefloquinem v prvním trimestru u lidí nejsou dostatečné. Podávání mefloquinu během 1. trimestru těhotenství může však být doporučeno pouze tehdy, jestliže předpokládaný prospěch léčby převáží možné riziko pro plod. Ženy ve fertilním věku užívající profylakticky mefloquin by měly být poučeny o nutnosti vhodné antikoncepce v průběhu léčby další 3 měsíce po skončení léčby.

Pokud by však přesto došlo k neplánovanému otěhotnění, profylaktická léčba Lariamem není považována za indikaci k ukončení těhotenství.

Užívání v době kojení

Mefloquin je vylučován do mateřského mléka a tudíž kojící matky by během léčby Lariamem neměly kojit. Dosud nebyly popsány žádné nežádoucí účinky u kojenců, jejichž matky užívaly Lariam.

4.7. Možnost snížení pozornosti při řízení motorových vozidel a obsluze strojů

Přípravek může nežádoucím způsobem ovlivnit činnosti vyžadující zvýšenou pozornost a přesnou motorickou koordinaci (řízení motorových vozidel, obsluha strojů apod.) především v důsledku možných nežádoucích účinků jako jsou závratě, poruchy rovnováhy a neuropsychické změny. Proto schopnost řídit motorová vozidla, pilotovat letadla, obsluhovat stroje, potápět se na otevřeném moři nebo pracovat ve výškách může být při léčbě Lariamem ovlivněna ještě tři týdny po jejím ukončení. Především piloti letadel by neměli, pokud létají, Lariam užívat.

4.8. Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky, které se objevují při podání terapeutických dávek pro léčbu akutního onemocnění jsou těžko odlišitelné od příznaků vlastního onemocnění. Nejčastější nežádoucí účinky při profylaktickém podávání Lariamem jako je pocit nevolnosti, zvracení, závratě, bývají velmi mírné a s pokračující léčbou většinou ustupují, a to i navzdory zvyšujícím se plazmatickým hladinám léku. Incidence nežádoucích účinků zaznamenaných během profylaktické léčby mefloquinem je srovnatelná s incidencí nežádoucích účinků při jiné chemoprolaktické léčbě. Profil nežádoucích účinků mefloquinu je charakterizován především výskytem neuropsychologických nežádoucích účinků

Nejčastěji popisované nežádoucí účinky jsou: pocit nevolnosti, zvracení, řídká stolice, průjem, bolesti břicha, závratě, vertigo, poruchy rovnováhy a neuropsychologické nežádoucí účinky jako bolest hlavy, ospalost, poruchy spánku (nespavost, abnormální sny).

Méně časté nežádoucí účinky:

Neuropsychiatrické poruchy : sensorické a motorické neuropatie (zahrnující parestázie, třes, ataxie), křeče, agitovanost, úzkost, neklid, deprese, výkyvy nálady, panická ataka, zapomnětlivost, zmatenost, halucinace, agresivita ,psychotické či paranoidní reakce. Vzácně se u některých osob objevovaly sebevražedné myšlenky, ale kauzální souvislost s užíváním mefloquinu nebyla stanovena. Vzácně mohou neuropsychiatrické poruchy přetrvávat dlouho.

Kardiovaskulární poruchy: oběhové poruchy (hypotenze, hypertenze, návaly, synkopa), bolest na hrudi, tachykardie, palpitace, bradykardie, nepravidelný puls, extrasystoly a další přechodné poruchy vedení srdečního vzruchu..

Kožní poruchy: vyrážka, exantém, erytém, kopřivka, pruritus, otoky, padání vlasů.

Muskulo-skeletální poruchy: svalová slabost, svalové křeče, myalgie, artralgie.

Další nežádoucí účinky: poruchy zraku, vestibulární poruchy včetně tinnitu a přechodné zhoršení sluchu, dušnost, astenie, malátnost, únava, horečka, pocení, zimnice, dyspepsie, nechutenství.

Laboratorní změny: přechodné zvýšení sérových transamináz, leukopenie nebo leukocytóza, trombocytopenie.

Byly též popsány ojedinělé případy výskytu erytema multiforme, Stevens-Johnsonova syndromu, A-V blokády a encefalopatie.

Vedle výše uvedeného byly hlášeny ojedinělé případy rozvoje syndromu Guillain-Barré v časové návaznosti na podání Lariamem, příčinná souvislost mezi tímto syndromem a podáním Lariamem však nebyla prokázána.

Vzhledem k dlouhému biologickému poločasu mefloquinu mohou nežádoucí účinky přetrvávat nebo se nově objevit i několik týdnů po skončení terapie.

Studie in vivo a in vitro neprokázaly hemolýzu spojenou s deficitem G-6-PD (glukózo--6-fosfát-dehydrogenázy).

4.9. Předávkování

Při předávkování mefloquinem dochází k vystupňování výše uvedených nežádoucích účinků.

V případě předávkování se doporučuje následující postup: co nejdříve vyvolat zvracení a provést výplach žaludku. Nutné je též monitorování srdeční funkce (pokud možno pomocí EKG) a sledování neuropsychického stavu po dobu nejméně 24 hodin. V případě vzniku kardiovaskulárních či jiných poruch je nutné zavedení symptomatické a intenzivní podpůrné léčby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: antimalarikum, ATC kód P01BA05

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Mefloquin působí na krevní nepohlavní formy (schizonty) malarických plasmodií: Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax, Plasmodium malariae a Plasmodium ovale.

Mefloquin působí též na malarická plasmodia rezistentní na ostatní antimalarika jako je chloroquin, proguanil, pyrimethamin a kombinace pyrimethaminu se sulfonamidy. Rezistence Plasmodium falciparum na mefloquin byla popsána především v oblasti lékové multirezistence v jihovýchodní Asii. V některých oblastech byla pozorována zkřížená rezistence na mefloquin a halofantrin a mefloquin a chinidin.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

a) charakteristika účinné látky

Absorpce: absolutní biologická dostupnost mefloquinu po perorálním podání nebyla stanovena neboť není vyvinuta intravenózní forma přípravku. Biologická dostupnost tablet byla 85% ve srovnání s perorálním roztokem. Užití Lariamou současně s potravou výrazně zvyšuje rychlost a rozsah absorpce a vede až ke 40% zvýšení biologické dostupnosti. Maximální plazmatické koncentrace po podání jednotlivé dávky je dosaženo za 6-24 hodin (v průměru za 17 hodin). Maximální plazmatická koncentrace v $\mu\text{g/l}$ je přibližně ekvivalentní dávce v mg (např. jednotlivá dávka 1000 mg vyvolá maximální plazmatickou koncentraci 1000 $\mu\text{g/l}$). Při dávkování 250 mg 1x týdně je dosaženo maximální ustálené plazmatické koncentrace 1000 - 2000 $\mu\text{g/l}$ za 7-10 týdnů.

Distribuce: u zdravých dospělých jedinců činí distribuční objem přibližně 20 l/kg, což je známkou rozsáhlé tkáňové distribuce. Mefloquin se kumuluje v napadených erythrocytech, koncentrace v erythrocytech je téměř 2x vyšší než v plazmě. Mefloquin se váže z 98 % na plazmatické bílkoviny. Minimální supresivní plazmatická koncentrace mefloquinu byla v klinických studiích stanovena přibližně na 600 $\mu\text{g/l}$. Mefloquin proniká placentou. Vylučování do mateřského mléka je minimální (viz kapitola Těhotenství a laktace).

Biotransformace: při studiích biotransformace mefloquinu po podání u člověka byly popsány 2 metabolity. Hlavní metabolit, 2,8 bistrifluoromethyl-4-chinolin karboxylová kyselina, je neúčinný na Plasmodium falciparum. Ve studiích na zdravých dobrovolnících se tento metabolit objevil v plazmě za 2-4 hodiny po podání jednotlivé dávky. Maximální plazmatické koncentrace, která byla asi o 50 % vyšší než plazmatická koncentrace mefloquinu, bylo dosaženo za 2 týdny. Dále plazmatické koncentrace mefloquinu a hlavního metabolitu klesaly srovnatelnou rychlostí. Plocha pod křivkou plazmatických hladin (AUC) hlavního metabolitu byla 3-5x větší než AUC mefloquinu. Druhý metabolit, alkohol, byl přítomen jen v nepatrném množství.

Eliminace: průměrný eliminační poločas, určený v mnoha studiích se zdravými dospělými jedinci, se pohyboval v rozmezí 2-4 týdnů, v průměru 3 týdny. Celková clearance, která je především hepatální, činí 30 ml/min. Mefloquin je vylučován především žlučí a stolicí. Močí bylo vyloučeno přibližně 9 % nezměněného mefloquinu a 4 % jeho hlavního metabolitu. Koncentrace dalších metabolitů v moči byly neměřitelné.

Farmakokinetika ve zvláštních klinických situacích

U dětí a starých lidí nebyly pozorovány žádné změny farmakokinetiky mefloquinu. Dávkování u dětí je proto odvozeno z doporučeného dávkování u dospělých. Žádné farmakokinetické studie nebyly

prováděny u pacientů s renální insuficiencí, neboť jen nepatrné množství účinné látky je vylučováno renálně. Mefloquin a jeho metabolity nejsou odstranitelné z těla dialýzou. U dialyzovaných osob není nutná žádná úprava dávkování k dosažení stejných plazmatických hladin jako u zdravých osob. Gravidita nemá žádný vliv na farmakokinetiku mefloquinu. Farmakokinetické odchylky, které byly pozorovány u různých etnických skupin nemají pro praxi žádný větší význam. V průběhu dlouhodobé profylaktické léčby zůstává eliminační poločas mefloquinu nezměněn.

b) charakteristika po podání u pacientů

Absorpce mefloquinu může být inkompletní u vážně nemocných pacientů (např. u pacientů s mozkovou formou malárie)

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Viz kapitola Těhotenství a kojení

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam všech pomocných látek (kvalitativně)

Poloxamer 3800, mikrokrytalická celulóza, monohydrát laktosy, kukuřičný škrob, krospovidon, amonium-kalcium-alginát, mastek, magnesium-stearát

6.2. Inkompatibility

Nejsou známy.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky

6.4. Skladování

V původním vnitřním obalu při teplotě do 35 °C.

6.5. Druh obalu

Aluminiový blistr, příbalová informace v českém jazyce, skládačka

Velikost balení: 8 tablet

6.6. Návod k užití

Žádné zvláštní instrukce nejsou třeba

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Roche s.r.o., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

25/1052/94-C

9. DATUM REGISTRACE/DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10/94

10. DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU

28.4.2004