

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tisseel
roztoky na tkanivové lepidlo

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Zložka 1: Roztok lepiaceho proteínu

Ľudský fibrinogén (ako koagulovateľný proteín) 91 mg¹/ml
Aprotinín (syntetický) 3 000 KIU²/ml

Pomocná látka so známym účinkom:

Polysorbát 80 0,6 – 1,9 mg/ml

Zložka 2: Roztok trombínu

Ľudský trombín 500 IU³/ml
Dihydrát chloridu vápenatého 40 µmol/ml

1, 2 alebo 5 ml roztoku lepiaceho proteínu (so syntetickým aprotinínom) a 1, 2 alebo 5 ml roztoku trombínu (s dihydrátom chloridu vápenatého) spojením al. zmiešaním vytvoria celkový objem 2, 4 alebo 10 ml roztoku fibrinového tkanivového lepidla pripraveného na okamžité použitie.

Po zmiešaní	1 ml	2 ml	4 ml	10 ml
Zložka 1: Roztok lepiaceho proteínu				
Ľudský fibrinogén (ako koagulovateľný proteín)	45,5 mg	91 mg	182 mg	455 mg
Syntetický aprotinín	1 500 KIU	3 000 KIU	6 000 KIU	15 000 KIU
Zložka 2: Roztok trombínu				
Ľudský trombín	250 IU	500 IU	1 000 IU	2 500 IU
Dihydrát chloridu vápenatého	20 µmol	40 µmol	80 µmol	200 µmol

Tisseel obsahuje ľudský faktor XIII súběžne purifikovaný s ľudským fibrinogénom v množstve 0,6 – 5 IU/ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Roztok na tkanivové lepidlo

Zmrazené roztoky sú bezfarebné až svetložlté, opaleskujúce;

Po rozmrazení sú bezfarebné až svetložlté.

¹ Obsiahnuté v celkovej koncentrácii proteínu 96 – 125 mg/ml

² 1 EPU (European Pharmacopoeia Unit) zodpovedá 1 800 KIU (Kallidinogenase Inactivator Unit)

³ Aktivita trombínu je vypočítaná pomocou aktuálneho štandardu WHO pre trombín.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Podporná liečba v prípadoch, kde sú štandardné chirurgické techniky nedostatočné (pozri časť 5.1)

- na zlepšenie hemostázy
- ako tkanivové lepidlo na zlepšenie hojenia rán alebo podporu sutúr v cievnej chirurgii a pri gastrointestinálnych anastomózach.
- na lepenie tkanív, podporu adhézie oddelených tkanív (napr. neštepených transplantátov, tkanivových štepov, čiastočných kožných štepov [sieťovaných transplantátov], fixácia subkutánne implantovanej ľahkej sieťoviny).

Bola dokázaná účinnosť u plne heparinizovaných pacientov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tisseel môžu používať len skúsení chirurgovia, ktorí boli vyškolení na jeho používanie.

Dávkovanie

Množstvo Tisseelu, ktoré sa má aplikovať, a frekvencia aplikácie sa majú vždy riadiť podľa základných klinických potrieb pacienta.

Dávka, ktorá sa má aplikovať, sa má určiť podľa parametrov, ktoré zahŕňajú typ chirurgického zákroku, veľkosť postihnutej plochy, spôsob plánovanej aplikácie a počet aplikácií.

Aplikáciu lieku musí určiť ošetrojúci lekár podľa individuálnych potrieb. V klinických štúdiách bolo individuálne dávkovanie v rozsahu 4 ml – 20 ml. Pri niektorých zákrokoch (napr. trauma pečene alebo uzatváranie rozsiahlych popálených povrchov) však môžu byť potrebné väčšie objemy.

Počiatkové množstvo lieku, ktoré sa má použiť na zvolené anatomické miesto alebo cieľovú povrchovú plochu, má byť dostačujúce na úplné pokrytie určenej plochy aplikácie. V prípade potreby sa aplikácia môže opakovať. Tisseel však neaplikujte opakovane na predchádzajúcu polymerizovanú vrstvu Tisseelu, pretože sa k polymerizovanej vrstve neprilepí.

Pri aplikácii tkanivového lepidla na povrchy je 1 balenie Tisseelu 2 ml (t. j. 1 ml roztoku Tisseelu plus 1 ml roztoku trombínu) dostatočné na pokrytie plochy minimálne 10 cm².

Ak sa Tisseel nanáša rozprašovaním, bude rovnaký objem dostatočný na pokrytie značne väčších plôch v závislosti od konkrétnej indikácie a individuálneho prípadu.

Odporúča sa aplikovať čo najtenšiu vrstvu Tisseelu, aby sa zabránilo tvorbe nadbytku granulačného tkaniva a zaručila sa postupná absorpcia stuhnutého fibrínového tkanivového lepidla.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Tisseelu u pediatrických pacientov nebola stanovená.

Spôsob podávania

Na epiléziové použitie.

Aby sa zaistila optimálna a bezpečná aplikácia Tisseelu rozprašovačom, dodržiavajte nasledujúce odporúčania:

Pri otvorených chirurgických zákrokoch používajte regulátor tlaku, ktorý dodáva tlak maximálne 2,0 bar (28,5 psi).

Pri minimálne invazívnych/laparoskopických zákrokoch používajte regulátor tlaku, ktorý dodáva tlak maximálne 1,5 bar (22 psi) a používa len plynný oxid uhličitý.

Pred aplikáciou Tisseelu sa musí štandardnými postupmi vysušiť povrch rany (napr. striedavou aplikáciou tlakových obväzov, tampónov, použitím odsávacích pomôcok). Na vysušenie nepoužívajte stlačený vzduch alebo plyn.

Tisseel musí byť aplikovaný rozprašovačom iba na viditeľné miesta.

Tisseel sa má rekonštituovať a používať podľa pokynov a len s pomôckami odporúčanými pre tento liek (pozri časť 6.6).

Špecifické odporúčania pre aplikáciu rozprašovačom týkajúce sa požadovaného tlaku a vzdialenosti od tkaniva v závislosti od chirurgického zákroku a dĺžky špičiek aplikátora sú uvedené v častiach 4.4 a 6.6.

Pri chirurgických zákrokoch, pri ktorých sa používa minimálny objem fibrínového tkanivového lepidla, sa odporúča vytlačiť a zlikvidovať prvých niekoľko kvapiek lieku.

4.3 Kontraindikácie

Samotný Tisseel nie je určený na liečbu masívneho a zvýšeného arteriálneho alebo venózneho krvácania.

Tisseel nie je indikovaný ako náhrada kožných stehov na uzavretie chirurgickej rany.

Tisseel sa nikdy nesmie podať intravaskulárne. Intravaskulárne podanie môže spôsobiť život ohrozujúce tromboembolické príhody.

Tisseel sa nesmie používať v prípade precitlivenosti na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Len na epiléziové použitie. Nepoužívajte intravaskulárne.

V prípade neúmyselného intravaskulárneho podania lieku môžu nastať život ohrozujúce tromboembolické komplikácie.

Pri nanášaní fibrínového tkanivového lepidla pomocou stlačeného plynu sa musí postupovať opatrne.

Nanášanie stlačeným plynom je spájané s potenciálnym rizikom vzduchovej alebo plynovej embólie, pretrhnutia tkaniva alebo zachytenia plynu s kompresiou, čo môže byť život ohrozujúce.

Tisseel sa má aplikovať v tenkej vrstve. Nadmerná hrúbka zrazeniny môže negatívne ovplyvniť účinnosť lieku a priebeh hojenia rany.

Pri použití rozprašovačov, ktoré pri podávaní fibrínových tkanivových lepidiel využívajú regulátor tlaku, sa vyskytla život ohrozujúca/smrteľná vzduchová alebo plynová embólia. Táto udalosť zrejme súvisí s použitím rozprašovača s vyšším ako odporúčaným tlakom a/alebo v tesnej blízkosti k povrchu tkaniva. Riziko sa zdá byť vyššie pri rozprašovaní fibrínových tkanivových lepidiel za použitia vzduchu v porovnaní s použitím CO₂, a preto sa pri rozprašovaní Tisseelu pri otvorenom chirurgickom zákroku nedá vylúčiť.

Pri rozprašovaní Tisseelu sa uistite, že používate tlak v rozsahu odporúčanom výrobcom rozprašovača (tlak a vzdialenosti, pozri časť 6.6).

Tisseel sa môže aplikovať rozprašovačom len v prípade, ak je možné správne odhadnúť vzdialenosť rozprašovania podľa odporúčania výrobcu. Nerozprašujte zo vzdialenosti bližšej ako je odporúčaná vzdialenosť.

Pri rozprašovaní Tisseelu je potrebné monitorovať zmeny krvného tlaku, pulzu, saturáciu kyslíkom a koncentrácie CO₂ na konci výdychu vzhľadom na možnosť vzniku vzduchovej alebo plynovej embólie (pozri tiež časť 4.2).

Tisseel sa nesmie používať s rozprašovacím systémom Easy Spray v uzavretých častiach tela.

Pred aplikáciou Tisseelu sa musí dbať na to, aby časti tela mimo požadovanej plochy aplikácie boli dostatočne chránené/kryté, aby sa predišlo prilepeniu tkaniva na nežiaduce miesta.

Ak sa fibrínové tkanivové lepidlá aplikujú na tesne ohraničené plochy, ako napr. mozog alebo miecha, musí sa vziať do úvahy riziko kompresívnych komplikácií.

Tesne pred použitím vytlačte niekoľko prvých kvapiek lieku z aplikačnej kanyly a zlikvidujte ich, aby sa zaistilo riadne zmiešanie zložky lepiaceho proteínu a zložky trombínu.

Podobne ako u iných liekov s obsahom proteínu sa môžu objaviť hypersenzitívne reakcie alergického typu.

Intravaskulárne aplikácia môže u citlivých pacientov zvýšiť pravdepodobnosť a závažnosť akútnych hypersenzitívnych reakcií .

Pri použití Tisseelu boli hlásené hypersenzitívne reakcie a anafylaktické reakcie (aj fatálne vrátane anafylaktického šoku). Príznaky hypersenzitívnych reakcií môžu zahŕňať urtikáriu, generalizovanú urtikáriu, tlak na hrudníku, sipot, hypotenziu. Ak sa vyskytnú tieto príznaky, aplikácia lieku sa musí okamžite ukončiť a musia sa zahájiť aktuálne platné štandardné opatrenia v liečbe šoku. Zvyšný liek sa musí z miesta podania odstrániť.

Tisseel obsahuje syntetický proteín (aprotinín). Aj v prípade výhradne lokálnej aplikácie existuje riziko anafylaktickej reakcie spájanej s prítomnosťou aprotinínu. Riziko sa zdá byť vyššie v prípadoch s predchádzajúcou expozíciou, aj keď bol liek dobre tolerovaný. Preto sa každé použitie aprotinínu alebo liekov obsahujúcich aprotinín musí zaznamenať do zdravotnej dokumentácie pacienta.

Keďže syntetický aprotinín je štrukturálne identický s hovädzím aprotinínom, použitie Tisseelu u pacientov alergických na hovädzie proteíny sa má dôkladne zvážiť.

V dvoch retrospektívnych nerandomizovaných štúdiách u pacientov podstupujúcich operáciu s aortokoronárnym bypassom, ktorým sa aplikovalo fibrínové tkanivové lepidlo, bolo zistené štatisticky významne zvýšené riziko mortality. Aj keď tieto štúdie nepreukázali kauzálnu súvislosť, zvýšené riziko spájané s použitím Tisseelu nemožnou týchto pacientov vylúčiť. Preto je potrebné venovať zvýšenú pozornosť, aby nedošlo k neúmyselnému intravaskulárnemu podaniu lieku.

Je potrebné vyhnúť sa podaniu injekcie do nosovej sliznice, pretože by mohlo dôjsť k trombembolickým komplikáciám v oblasti *arteria ophthalmica*.

Injekcia Tisseelu do tkaniva nesie so sebou riziko lokálneho poškodenia tkaniva.

Tisseel sa má aplikovať len v tenkej vrstve. Nadmerná hrúbka zrazeniny môže negatívne ovplyvniť účinnosť lieku a priebeh hojenia rany.

Polysorbát 80 môže spôsobiť lokálne podráždenie kože, ako je kontaktná dermatitída.

Štandardné opatrenia na zabránenie infekcií v dôsledku používania liekov pripravených z ľudskej krvi alebo plazmy zahŕňajú výber darcov, skrining jednotlivých dávok darovanej krvi a zmesi plazmy na

špecifické markery infekcie a zahrnutie efektívnych výrobných postupov na inaktiváciu/odstránenie vírusov. Napriek tomu pri podávaní liekov vyrobených z ľudskej krvi alebo plazmy nie je možné úplne vylúčiť prenos infekčných agens. To tiež platí pre neznáme alebo novoobjavené vírusy a iné patogény.

Tieto vykonané opatrenia sa považujú za účinné proti obaleným vírusom, ako sú vírusy ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV), vírus hepatitídy B (HBV) a hepatitídy C (HCV) a proti neobalenému vírusu hepatitídy A (HAV).

Vykonané opatrenia môžu byť obmedzene účinné proti neobaleným vírusom, akým je parvovírus B19. Infekcia parvovírusom B19 môže byť závažná pre gravidné ženy (infekcia plodu) a pre jedincov s imunodeficienciou alebo zvýšenou erytropoézou (napr. hemolytická anémia).

Vhodné očkovanie (hepatitída A a B), sa má zväziť u pacientov, ktorí pravidelne / opakovane dostávajú fibrínové lepidlá pochádzajúce z ľudskej plazmy.

Pri každom podaní Tisseelu pacientovi sa dôrazne odporúča zaznamenať názov a číslo šarže lieku, aby sa zachovalo spojenie medzi pacientom a šaržou lieku.

Prípravky s obsahom oxidovanej celulózy sa nesmú používať s Tisseelom (pozri časť 6.2 Inkompatibility).

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Podobne ako u porovnateľných liekov alebo roztokov trombínu sa môže tento liek denaturovať kontaktom s roztokmi obsahujúcimi alkohol, jód alebo ťažké kovy (napr. antiseptické roztoky). Pred aplikáciou tohto lieku treba tieto látky odstrániť v maximálnej možnej miere.

Pozri časť 6.2.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Bezpečnosť použitia fibrínových tkanivových lepidiel/hemostatík počas gravidity alebo dojčenia neboli v kontrolovaných klinických štúdiách stanovené. Experimentálne štúdie na zvieratách nie sú dostatočné na posúdenie bezpečnosti lieku v súvislosti s reprodukciou, embryonálnym a fetálnym vývojom, priebehom gravidity a perinatálnym a postnatálnym vývojom.

Preto sa môže tento liek podávať gravidným a dojčiacim ženám iba v nevyhnutných prípadoch.

Informácie o infekcii parvovírusom B19 nájdete v časti 4.4.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Netýka sa.

4.8 Nežiaduce účinky

V zriedkavých prípadoch sa u pacientov liečených fibrínovými tkanivovými lepidlami/hemostatikami môžu vyskytovať hypersenzitívna alebo alergické reakcie (ktoré môžu zahŕňať, okrem iného, angioedém, pálenie a pichanie v mieste aplikácie, bradykardiu, bronchospazmus, zimnicu, sťažené dýchanie, prechodný erytém (začervenanie), generalizovanú urtikáriu, bolesť hlavy, urtikáriu, hypotenziu, letargiu, nauzeu, pruritus, nepokoj, parestéziu, tachykardiu, tlak na hrudníku, mravčenie, vracanie, sipot), anafylaktické reakcie a anafylaktický šok zahŕňali smrteľné prípady.

V ojedinelých prípadoch sa tieto reakcie vyvinuli do ťažkej anafylaxie. Takéto reakcie sa môžu objaviť predovšetkým vtedy, ak sa liek aplikuje opakovane alebo ak sa podáva pacientom so známou precitlivenosťou na aprotinín (pozri časť 4.4) alebo na akúkoľvek inú zložku lieku.

Aj keď bola opakovaná liečba Tisseelom dobre tolerovaná, následné podanie Tisseelu alebo systémové podanie aprotinínu môžu viesť k závažným anafylaktickým reakciám.

V zriedkavých prípadoch sa môžu vyskytnúť protilátky proti zložkám fibrínového tkanivového lepidla/hemostatika.

Neúmyselná intravaskulárna injekcia môže spôsobiť život ohrozujúce trombembolické príhody a DIC. Existuje tiež riziko anafylaktickej reakcie (pozri časť 4.4).

Informácie o bezpečnosti s ohľadom na prenosné agensy nájdete v časti 4.4.

Nežiaduce reakcie uvedené v tejto časti boli hlásené z klinických štúdií zameraných na bezpečnosť a účinnosť Tisseelu a zo skúsenosti s fibrínovými tkanivovými lepidlami spoločnosti Baxter po uvedení na trh (označené ^p v tabuľke nežiaducich udalostí nižšie). V klinických skúšaní sa Tisseel použil ako doplnková hemostáza v kardiochirurgii, cievnej chirurgii, pri úplných endoprotézach bedrového kĺbu a pri operáciách pečene a sleziny. Iné klinické štúdie zahŕňali lepenie lymfatických ciev u pacientov podstupujúcich axilárnu lymfadenektómiu, lepenie anastomóz hrubého čreva a lepenie dura mater vo fossa posterior. Keďže sa frekvencia výskytu nežiaducich udalostí pozorovaných po uvedení na trh nedá vypočítať, všade kde je to možné, bola vypočítaná horná hranica 95% intervalu spoľahlivosti použitím „pravidla troch“ nasledujúcim spôsobom: $3/1146 = 0,0026$ alebo 0,26%, čo je "menej časté" (kde "1146" je celkový počet jedincov, ktorí dostali Tisseel v klinických skúšaní, z ktorých údaje boli zahrnuté do SPC).

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 (z dostupných údajov)

Trieda orgánového systému (SOC)	Preferovaný MedDRA termín	Frekvencia
Infekcie a nákazy	Pooperačná infekcia rany	Časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	Zvýšenie rozkladných produktov fibrínu	Menej časté
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitívne reakcie ^{*p}	Menej časté
	Anafylaktické reakcie ^{*p}	Menej časté
	Anafylaktický šok ^{*p}	Menej časté
	Parestézia ^p	Menej časté
	Bronchospazmus ^p	Menej časté
	Sipot ^p	Menej časté
	Pruritus ^p	Menej časté
	Erytém ^p	Menej časté
Poruchy nervového systému	Poruchy zmyslového vnímania	Časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Bradykardia ^p	Menej časté
	Tachykardia ^p	Menej časté
Poruchy ciev	Trombóza axilárnej žily ^{**}	Časté
	Hypotenzia	Zriedkavé
	Hematóm (NOS) ^p	Menej časté
	Arteriálna embólia ^p	Menej časté
	Vzduchová embólia ^{***p}	Neznáme
	Embólia cerebrálnej artérie ^p	Menej časté
	Cerebrálny infarkt ^{**p}	Menej časté

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe ^p	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea	Menej časté
	Intestinálna obštrukcia ^p	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka	Časté
	Urtikária ^p	Menej časté
	Porucha hojenia ^p	Menej časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť v končatine	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Bolesť	Časté
	Zvýšená telesná teplota	Časté
	Začervenanie kože ^p	Menej časté
	Edém ^p	Menej časté
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Operačná bolesť	Menej časté
	Seróm	Veľmi časté
	Angioedém ^p	Menej časté

* anafylaktické reakcie a anafylaktický šok zahŕňajú prípady s fatálnymi následkami.

** v dôsledku intravaskulárneho podania do sinus petrosus superior.

*** rovnako ako u iných fibrínových tkanivových lepidiel, pri použití zariadenia so stlačeným vzduchom alebo plynom došlo život ohrozujúcim / fatálnym vzduchovým alebo plynovým embóliám; táto udalosť môže mať súvislosť s nevhodným použitím rozprašovacieho systému (napr. na vyšší ako odporúčaný tlak a v tesnej blízkosti povrchu tkaniva).

^p Nežiaduce udalosti pozorované po uvedení na trh.

Reakcie súvisiace s liekovou triedou

Ďalšie nežiaduce reakcie súvisiace s triedou fibrínové tkanivové lepidlo/hemostatikum zahŕňajú: prejavy hypersenzitivity zahŕňajú podráždenie v mieste podania, nepríjemný pocit na hrudníku, triašku, bolesť hlavy, letargiu, nepokoj a vracanie.

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 prípady predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihemoragiká (hemostatiká), lokálne hemostatiká, kombinácie, ATC kód: B02BC30; všetky ostatné liečivá, tkanivové lepidlá, ATC kód: V03AK

Systém adhézie fibrínu napodobňuje poslednú fázu fyziologického zrážania krvi. K premene fibrinogénu na fibrín dochádza rozštiepením fibrinogénu na fibrínové monoméry a fibrínopeptidy. Fibrínové monoméry agregujú a vytvárajú fibrínovú zrazeninu. Faktor XIIIa, ktorý vzniká z faktoru XIII spoločným účinkom trombínu a iónov vápnika, stabilizuje zrazeninu zosieťovaním vlákien fibrínu.

Počas hojenia rany plazmín indukuje zvýšenú fibrinolytickú aktivitu a iniciuje sa rozklad fibrínu na rozkladné produkty fibrínu. Proteolytický rozklad fibrínu je inhibovaný antifibrinolytikami. Tisseel obsahuje aprotinín ako antifibrinolytikum na prevenciu predčasného rozkladu zrazeniny.

Na preukázanie účinnosti boli vykonané štúdie *in vivo* na štyroch zvieracích modeloch, ktoré čo najvernejšie imitovali stav pacientov. Tisseel bol účinný pri primárnej a sekundárnej hemostáze, ako aj pri hojení rany.

Klinické štúdie preukazujúce hemostázu a podporu sutúr boli vykonané u celkovo 213 pacientov (120 s Tisseelom, 93 s kontrolným liekom), ktorí podstúpili cievne operáciu s ePTFE trubicou, celkovo u 70 pacientov (35 s Tisseelom, 35 s kontrolným liekom), ktorí podstúpili čiastočnú pečennú resekciu a u celkovo 317 pacientov (157 s Tisseelom, 160 s predchádzajúcou formuláciou lieku s jednorazovou inaktiváciou vírusu ako kontrolným liekom), ktorí podstúpili operáciu srdca s mimotelovým obehom a mediálnou sternotómiou.

Účinnosť lieku TISSEEL ako doplnku ku konvenčným chirurgickým metódam v lepení anastomóz čriev u pacientov s traumou podstupujúcich uzavretie dočasných kolostómii bola preukázaná v randomizovanej kontrolovanej prospektívnej štúdií v jednom centre uskutočnenej v roku 1986 u celkovo 120 pacientov (61 s Tisseelom , 59 s kontrolným liekom).

Účinnosť lieku TISSEEL na fixáciu subkutánne implantovanej ľahkej sieťoviny sa potvrdila v randomizovanej, kontrolovanej, multicentrickej štúdií, ktorá sa uskutočnila v rokoch 2009 - 2012. V porovnaní s primárnou sutúrou (PS) ako kontrolou sa TISSEEL použil na fixáciu ľahkej sieťoviny v pozícii onlay (OMR, N = 188, p = 0,0016 vs. PS), ako aj v pozícii sublay (SMR, N = 185, p = 0,05 verus PS), aby sa posilnilo tkanivo a zabránilo výskytu incizálnej hernie u vysokorizikovej skupiny pacientov. Medzi OMR a SMR nebol žiaden rozdiel (p = 0,31).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Tisseel je určený len na epiléziové použitie. Intravaskulárne podanie je kontraindikované. V dôsledku toho neboli u ľudí vykonané žiadne intravaskulárne farmakokinetické štúdie.

Farmakokinetické štúdie u rôznych druhov laboratórnych zvierat neboli vykonané.

Fibrínové tkanivové lepidlá/hemostatiká sú metabolizované rovnakým spôsobom ako endogénny fibrín, fibrinolýzou a fagocytózou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vzhľadom k povahe a špeciálnemu spôsobu použitia (zvyčajne jednorazová, len vo výnimočných prípadoch opakovaná aplikácia niekoľkých ml) a mechanizmu účinku (lokálna účinnosť bez systémového efektu alebo distribúcie do iných orgánov a tkanív) nie sú dostupné predklinické údaje o bezpečnosti Tisseelu ohľadom chronickej toxicity, karcinogenity, reprodukčnej a vývojovej toxicity alebo stimulácie imunity.

Štúdie toxicity s jednorazovou dávkou u potkanov a králikov nepreukázali akútnu toxicitu Tisseelu. Okrem toho v príslušných *in vitro* testoch sa nepotvrdila mutagenita. Roztok lepiaceho proteínu bol tiež dobre tolerovaný bunkovými kultúrami ľudských fibroplastov *in vitro*, čím bola preukázaná výborná bunková kompatibilita a nebola potvrdená cytotoxicita. Na základe podrobného prieskumu literatúry sa môže vylúčiť akýkoľvek negatívny účinok alebo toxicita zvyškov organických rozpúšťadiel vo fibrínovom lepidle Tisseel.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Zložka 1: Roztok lepiaceho proteínu:

ľudský albumín
L-histidín
niacínamid
dihydrát citrónanu sodného
polysorbát 80 (Tween 80)
voda na injekciu

Zložka 2: Roztok trombínu:

ľudský albumín
chlorid sodný
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Prípravky s obsahom oxidovanej celulózy sa nesmú používať s Tisseelom, pretože nízke pH interferuje s aktivitou trombínu.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte a prepravujete zmrazené (pri ≤ -20 °C) bez prerušenia až do aplikácie.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Neotvorený liek rozmrazený pri teplote do 25 °C je možné uchovávať po dobu 72 hodín pri teplote do 25 °C. Ak roztok do 72 hodín po rozmrazení nespotebujete, Tisseel treba zlikvidovať.

Po rozmrazení znovu nezmrazujte a nevkladajte naspäť do chladničky.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Obsah balenia s injekčnou striekačkou PRIMA:

1 ml, 2 ml alebo 5 ml roztoku lepiaceho proteínu a 1 ml, 2 ml alebo 5 ml roztoku trombínu v dvojkomorovej naplnenej injekčnej striekačke (z polypropylénu) uzatvorenej ochranným krytom špičky zabalenej v dvoch obaloch a s pomôckou s 2 spojovacími časťami a 4 aplikačnými kanylami.

alebo

Obsah balenia s injekčnou striekačkou AST („Advanced Syringe Technology“):

1 ml, 2 ml alebo 5 ml roztoku lepiaceho proteínu a 1 ml, 2 ml alebo 5 ml roztoku trombínu v predplnenej dvojkomorovej injekčnej striekačke (polypropylén) uzavretej vrchným krytom, balenej v dvoch vreckách, obsahujúcej zariadenie s 2 spojovacími časťami, 4 aplikačné kanyly a jeden dvojité piest.

Veľkosti balení:

Tisseel je dostupný v baleniach nasledujúcich veľkostí: 1 x 2 ml (1 ml + 1 ml), 1 x 4 ml (2 ml + 2 ml) a 1 x 10 ml (5 ml + 5 ml).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Ďalšie príslušenstvo na aplikáciu lieku je možné obstaráť od spoločnosti BAXTER.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všeobecné

Pred podaním Tisseelu prikryte všetky časti tela mimo požadovanej plochy aplikácie, aby sa predišlo prilepeniu tkaniva na nežiaduce miesta.

Chirurgické rukavice a nástroje navlhčíte pred kontaktom roztokom chloridu sodného, aby sa zabránilo prilepeniu fibrínového tkanivového lepidla Tisseel na ne.

Návod na lepenie povrchov: Jedno 2 ml balenie Tisseelu (t. j. 1 ml roztoku lepiaceho proteínu plus 1 ml roztoku trombínu) je dostatočné na pokrytie plochy minimálne 10 cm².

Potrebná dávka závisí od veľkosti povrchu, ktorý treba lepiť.

Jednotlivé dve zložky Tisseelu NEAPLIKUJTE oddelene. Obidve zložky sa musia aplikovať spolu.

Tisseel NEVYSTAVUJTE teplotám nad 37 °C. NEVYSTAVUJTE účinku mikrovln.

Liek NEROZMRAZUJTE držaním v rukách.

Tisseel NEPOUŽÍVAJTE, pokiaľ nie je úplne rozmrazený a zohriaty na 33 °C – 37 °C.

Ochranný kryt injekčnej striekačky odstráňte len v prípade, ak došlo k úplnému rozmrazeniu a ohriatiu.

Pre injekčnú striekačku PRIMA: na uľahčenie odstránenia ochranného krytu špičky z injekčnej striekačky rozkývajte ochranný kryt špičky pohybom smerom dozadu a dopredu, potom ochranný kryt injekčnej striekačky stiahnite.

Z injekčnej striekačky vytlačte všetok vzduch, potom nasadíte spojovaciu časť a aplikačnú kanylu.

Návod na prípravu a použitie:

Roztok lepiaceho proteínu a roztok trombínu sú obsiahnuté v injekčnej striekačke na okamžité použitie. Liek je zabalený do dvoch sterilných obalov za aseptických podmienok. Vnútorň obal a jeho obsah sú sterilné, pokiaľ nedošlo k poškodeniu vonkajšieho obalu. Pomocou sterilnej techniky preneste sterilný vnútorný obal a obsah do sterilného prostredia.

Injekčnú striekačku na okamžité použitie možno rozmraziť A zohriať jedným z nasledujúcich spôsobov:

1. **Rýchle rozmrazenie/zohriatie (sterilný vodný kúpeľ) – odporúčaný spôsob**
2. Rozmrazenie/zohriatie v nesterilnom vodnom kúpeli
3. Rozmrazenie/zohriatie v inkubátore
4. Injekčnú striekačku na okamžité použitie možno tiež rozmraziť a uchovávať pri izbovej teplote (neprevyšujúcej 25 °C) počas menej ako 72 hodín. Pred použitím sa vyžaduje zahriatie.

1) **Rýchle rozmrazenie/zohriatie (sterilný vodný kúpeľ) – odporúčaný spôsob**

Odporúča sa rozmraziť a zohriať obe zložky lepidla v sterilnom vodnom kúpeli pri teplote 33 – 37 °C.

- Teplota vodného kúpeľa nesmie presiahnuť teplotu 37 °C. Na kontrolu stanoveného rozsahu teplôt vodného kúpeľa použite teplomer a v prípade potreby vodu vymeňte.
Ak na rozmrazenie a zohriatie používate sterilný vodný kúpeľ, pred vložením do sterilného vodného kúpeľa vyberte naplnenú injekčnú striekačku z obalov.

Pokyny: Preneste vnútorný obal do sterilného prostredia, vyberte injekčnú striekačku na okamžité použitie z vnútorného obalu a umiestnite ju priamo do sterilného vodného kúpeľa. Uistite sa, že obsah injekčnej striekačky na okamžité použitie je úplne ponorený vo vode.

Tabuľka 1: Minimálne časy rozmrazovania a zohrievania pri použití sterilného vodného kúpeľa

Veľkosť balenia	Minimálne časy rozmrazovania a zohrievania Sterilný vodný kúpeľ 33 °C až 37 °C Liek vybraný z obalov	
	PRIMA	AST
2 ml	5 minút	5 minút
4 ml	5 minút	5 minút
10 ml	10 minút	12 minút

2) Rozmrazovanie/zohriatie v nesterilnom vodnom kúpeli

Pokyny

Ponechajte injekčnú striekačku na okamžité použitie v oboch obaloch a umiestnite ju na príslušnú dobu (pozri tabuľku 2) do vodného kúpeľa mimo sterilného prostredia. Uistite sa, že obaly sú po celú dobu rozmrazovania ponorené vo vode. Po rozmrazení vyberte obaly z vodného kúpeľa, osušte vonkajší obal a preneste vnútorný obal s injekčnou striekačkou na okamžité použitie do sterilného prostredia.

Tabuľka 2: Minimálne časy rozmrazovania a zohrievania pri použití nesterilného vodného kúpeľa

Veľkosť balenia	Minimálne časy rozmrazovania a zohrievania Nesterilný vodný kúpeľ 33 °C až 37 °C Liek v obaloch	
	PRIMA	AST
2 ml	15 minút	30 minút
4 ml	20 minút	40 minút
10 ml	35 minút	80 minút

3) Rozmrazovanie /zohrievanie v inkubátore

Pokyny:

Ponechajte injekčnú striekačku na okamžité použitie v oboch obaloch a umiestnite ju mimo sterilného prostredia na príslušnú dobu (pozri tabuľku 3) do inkubátora. Po rozmrazení/zohriatí vyberte obaly z inkubátora, odstráňte vonkajší obal a vnútorný obal s injekčnou striekačkou na okamžité použitie preneste do sterilného prostredia.

Tabuľka 3: Minimálne časy rozmrazovania a zohrievania v inkubátore

Veľkosť balenia	Minimálne časy rozmrazovania a zohrievania 33 °C až 37 °C, Inkubátor Liek v obaloch	
	PRIMA	AST
2 ml	40 minút	40 minút
4 ml	50 minút	85 minút
10 ml	90 minút	105 minút

4) Rozmrazovanie pri izbovej teplote (nie vyššej ako 25 °C) PRED zohriatím

Pokyny:

Ponechajte injekčnú striekačku na okamžité použitie v obidvoch obaloch a rozmrazujte ju pri izbovej teplote mimo sterilného prostredia počas príslušnej doby (pozri tabuľku 4). Po rozmrazení injekčnú striekačku vo vonkajšom obale zohrejte v inkubátore, aby ste liek pred použitím ohriali.

Tabuľka 4: Minimálne časy rozmrazovania pri izbovej teplote mimo sterilného prostredia a časy dodatočného zohrievania v inkubátore na 33 °C až 37 °C

Veľkosť balenia	Minimálne časy rozmrazovania lieku pri izbovej teplote (do 25 °C) s následným dodatočným zohrievaním pred použitím v inkubátore pri teplote 33 °C až maximálne 37 °C			
	PRIMA		AST	
	Rozmrazovanie pri izbovej teplote (do 25 °C)	Zohrievanie v inkubátore (33 – 37 °C)	Rozmrazovanie pri izbovej teplote (do 25 °C)	Zohrievanie v inkubátore (33 – 37 °C)
2 ml	80 minút	+ 11 minút	60 minút	+ 15 minút
4 ml	90 minút	+ 13 minút	110 minút	+ 25 minút
10 ml	160 minút	+ 25 minút	160 minút	+ 35 minút

Po rozmrazení pri izbovej teplote sa liek musí použiť do 72 hodín od vybratia z mrazničky.

Stabilita po rozmrazení

Po rozmrazení a zohriatí (pri teplote 33 °C až 37 °C, spôsob 1, 2 a 3) bola chemická a fyzikálna stabilita lieku preukázaná počas 12 hodín pri teplote 33 °C až 37 °C.

Pri lieku **rozmrazenom** pri izbovej teplote v neotvorenom obale (spôsob 4), sa chemická a fyzikálna stabilita lieku preukázala počas 72 hodín pri teplotách neprevyšujúcich 25 °C. Bezprostredne pred použitím zohrejte na 33 °C až 37 °C.

Z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ spôsob otvorenia/rozmrazenia nevyklučuje riziká mikrobiálnej kontaminácie, sa liek má použiť okamžite po zohriatí na teplotu 33 °C až 37 °C.

Ak sa nepoužije okamžite, za časy a podmienky uchovávania pri používaní je zodpovedný používateľ.

Po začatí rozmrazovania opätovne nezmrazujte ani neuchovávajte v chladničke.

Zaobchádzanie po rozmrazení/pred použitím

Obe zložky tkanivového lepidla uchovávajte do použitia pri teplote 33 – 37 °C, aby sa oba roztoky optimálne zmiešali a fibrínové tkanivové lepidlo optimálne stuhlo.

Roztoky lepiaceho proteínu a trombínu majú byť číre alebo slabo opaleskujúce. Nepoužívajte roztoky, ktoré sú zakalené alebo sú v nich usadeniny. Rozmrazený liek pred použitím vizuálne skontrolujte, či neobsahuje tuhé častice, či nemá zmenenú farbu alebo či nedošlo k inej zmene vzhľadu. V prípade akýchkoľvek zmien roztoky zlikvidujte.

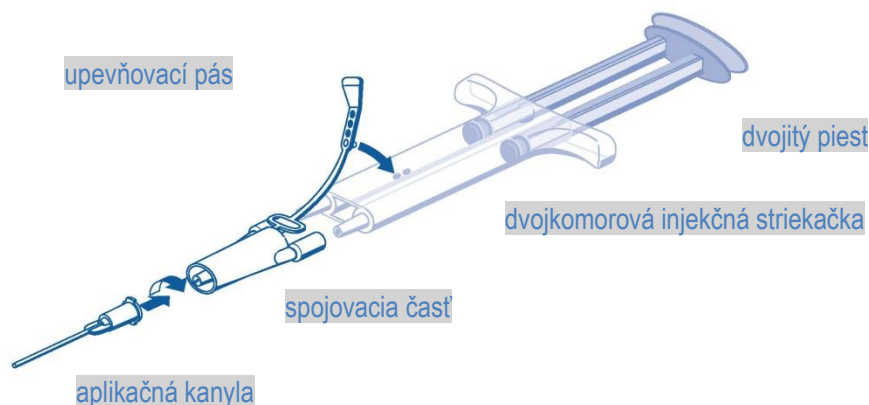
Rozmrazený roztok lepiaceho proteínu má byť mierne viskózna tekutina. Ak má roztok konzistenciu stuhnutého gélu, treba predpokladať, že bol denaturovaný (pravdepodobne z dôvodu prerušenia chladového reťazca alebo prehriatia počas zohrievania). V tomto prípade Tisseel za žiadnych okolností **NEPOUŽÍVAJTE**.

- Injekčnú striekačku vyberte z obalov až tesne pred použitím.
- Tisseel použite, iba keď je úplne rozmrazený a zohriaty (tekutá konzistencia).
- Ochranný kryt injekčnej striekačky odstráňte až tesne pred použitím. Pre injekčnú striekačku PRIMA: na uľahčenie odstránenia ochranného krytu špičky z injekčnej striekačky rozkývajte ochranný kryt špičky pohybom dozadu a dopredu, potom ochranný kryt injekčnej striekačky stiahnite.

Podávanie injekčnou striekačkou PRIMA:

Pre aplikáciu pripojte dvojkomorovú injekčnú striekačku na okamžité použitie s roztokom lepiaceho proteínu a roztokom trombínu k spojovacej časti a k aplikačnej kanyle – obe sú súčasťou aplikačnej súpravy s aplikačnými pomôckami. Spoločný piest dvojkomorovej injekčnej striekačky na okamžité použitie zaručuje, že aplikačná kanyla sa cez spojovaciu časť plní rovnakými objemami oboch zložiek tkanivového lepidla, ktoré sa v nej miešajú a následne aplikujú.

Návod na použitie pre injekčnú striekačku PRIMA:



- Pred nasadením akejkoľvek aplikačnej pomôcky vytlačte z injekčnej striekačky všetok vzduch.
- Upevnite spojovaciu časť a upevňovací pás k bočnej strane injekčnej striekačky pomocou dierky pre upevňovací pás.
- Pripojte dýzy dvojkomorovej injekčnej striekačky na okamžité použitie k spojovacej časti a uistite sa, že sú pevne nasadené.
 - Zaistíte spojovaciu časť utiahnutím upevňovacieho pásu k dvojkomorovej injekčnej striekačke na okamžité použitie.
 - Ak sa upevňovací pás roztrhne, použite náhradnú spojovaciu časť pribalenu k súprave.
 - Ak nemáte žiadnu rezervnú spojovaciu časť k dispozícii, stále je možné systém použiť, ale treba zaistiť pevnosť spojenia, aby sa predišlo priesaku.
 - Zvyšný vzduch vo vnútri spojovacej časti NEVYTĽAJTE.
- Na spojovaciu časť nasadíte aplikačnú kanylu.
 - NEVYTĽAJTE vzduch, ktorý zostal vo vnútri spojovacej časti a vo vnútri aplikačnej kanyly, až kým skutočne nezačnete s aplikáciou, pretože môže dôjsť k upchatiu otvoru kanyly.

Podávanie

Pred aplikáciou Tisseelu sa musí štandardnými postupmi vysušiť povrch rany (napr. striedavou aplikáciou tlakových obväzov, tampónov, použitím odsávacích pomôcok). Na vysušenie miesta nepoužívajte stlačený vzduch alebo plyn.

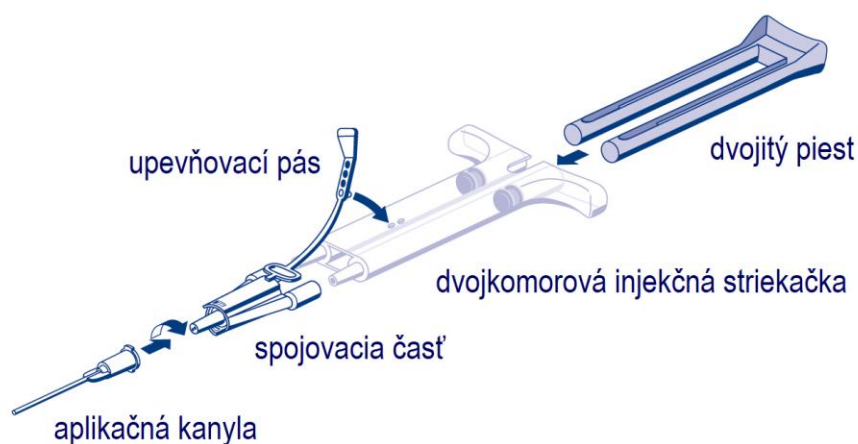
- Naneste zmes roztoku lepiaceho proteínu a trombínu na povrch príjemcu alebo na povrchy častí, ktoré chcete zlepiť, pomalým zatláčaním na zadnú časť spoločného piestu.
- Pri chirurgických zákrokoch, pri ktorých sa vyžaduje použitie minimálnych objemov lepiaceho fibrínu, sa odporúča vytlačiť a zlikvidovať prvých niekoľko kvapiek lieku.
- Po aplikácii Tisseelu počkajte aspoň 2 minúty, aby sa dosiahla dostatočná polymerizácia.

alebo

Podávanie injekčnou striekačkou AST:

Pre aplikáciu pripojte dvojkomorovú injekčnú striekačku na okamžité použitie s roztokom lepiaceho proteínu a roztokom trombínu k spojovacej časti a k aplikačnej kanyle – obe sú súčasťou aplikačnej súpravy. Spoločný piest dvojkomorovej injekčnej striekačky na okamžité použitie podobne ako aj aplikačné pomôcky pribalené k súprave, zaručuje, že aplikačná kanyla sa cez spojovaciu časť plní rovnakými objemami oboch zložiek tkanivového lepidla, ktoré sa v nej miešajú a následne aplikujú.

Návod na použitie pre injekčnú striekačku AST:



- Pred nasadením akejkoľvek aplikačnej pomôcky vytlačte z injekčnej striekačky všetok vzduch.
- Upevnite spojovaciu časť a upevňovací pás k bočnej strane injekčnej striekačky pomocou diery pre upevňovací pás.
- Pripojte dýzy dvojkomorovej injekčnej striekačky na okamžité použitie k spojovacej časti a uistite sa, že sú pevne nasadené.
 - Zaistíte spojovaciu časť utiahnutím upevňovacieho pásu k dvojkomorovej injekčnej striekačke na okamžité použitie.
 - Ak sa upevňovací pás roztrhne, použite náhradnú spojovaciu časť pribalenú k súprave.
 - Ak nemáte žiadnu rezervnú spojovaciu časť k dispozícii, stále je možné systém použiť, ale treba zaistiť pevnosť spojenia, aby sa predišlo priesaku.
 - Zvyšný vzduch vo vnútri spojovacej časti NEVYTLÁČAJTE.
 - Na spojovaciu časť nasadte aplikačnú kanylu. NEVYTLÁČAJTE vzduch, ktorý zostal vo vnútri spojovacej časti a vo vnútri aplikačnej kanyly, až kým skutočne nezačnete s aplikáciou, pretože môže dôjsť k upchatiu otvoru kanyly.

Podávanie

Pred aplikáciou Tisseelu sa musí štandardnými postupmi vysušiť povrch rany (napr. striedavou aplikáciou tlakových obväzov, tampónov, použitím odsávacích pomôcok). Na vysušenie miesta nepoužívajte stlačený vzduch alebo plyn.

- Naneste zmes roztoku lepiaceho proteínu a trombínu na povrch príjemcu alebo na povrchy častí, ktoré chcete zlepíť, pomalým zatláčaním na zadnú časť spoločného piestu.

- Pri chirurgických zákrokoch, pri ktorých sa vyžaduje použitie minimálnych objemov fibrínového tkanivového lepidla, sa odporúča vytlačiť a zlikvidovať prvých niekoľko kvapiek lieku.
- Po aplikácii Tisseelu počkajte aspoň 2 minúty, aby sa dosiahla dostatočná polymerizácia.

Poznámka:

Ak sa aplikácia zložiek fibrínového tkanivového lepidla preruší, môže dôjsť k upchatiu kanyly. V takomto prípade vymeňte aplikačnú kanylu za novú bezprostredne pred pokračovaním v aplikácii. Ak dôjde k upchatiu otvoru spojovacej časti, použite náhradnú spojovaciu časť, ktorá je súčasťou balenia.

Po zmiešaní zložiek tkanivového lepidla dochádza k tuhnutiu fibrínového tkanivového lepidla za niekoľko sekúnd z dôvodu vysokej koncentrácie trombínu (500 IU/ml).

Fibrínové tkanivové lepidlo možno aplikovať aj pomocou ďalšieho príslušenstva, ktoré dodáva spoločnosť BAXTER a ktoré je špeciálne na to určené napr. na endoskopické použitie, pri minimálne invazívnych chirurgických zákrokoch alebo pri aplikácii na rozsiahle plochy alebo ťažko prístupné oblasti. Pri používaní týchto aplikačných pomôcok postupujte pozorne podľa ich návodu na použitie.

V niektorých prípadoch sa pri aplikácii používa biologicky kompatibilný materiál, napr. kolagénová hubka, ako nosič alebo na vystuženie.

Aplikácia rozprašovačom

Pri aplikácii Tisseelu pomocou rozprašovača sa uistite, že používate tlak a vzdialenosť od tkaniva v rozsahu odporúčanom výrobcem nasledovne:

Odporúčaný tlak, vzdialenosť a pomôcky na aplikáciu Tisseelu rozprašovaním					
Chirurgický zákrok	Súprava rozprašovača, ktorá sa má použiť	Špičky aplikátora, ktoré sa majú použiť	Regulátor tlaku, ktorý sa má použiť	Odporúčaná vzdialenosť od cieľového tkaniva	Odporúčaný tlak rozprašovača
Otvorená rana	Súprava rozprašovača Tisseel/Artiss	-	EasySpray	10 – 15 cm	1,5 – 2,0 bar (21,5 – 28,5 psi)
	Súprava rozprašovača Tisseel/Artiss, balenie po 10 kusov	-	EasySpray		
Laparoskopické /minimálne invazívne zákroky	-	Aplikátor Duplospray MIS 20 cm	Regulátor Duplospray MIS 1,5 bar	2 – 5 cm	1,2 – 1,5 bar (18 – 22 psi)
		Aplikátor Duplospray MIS 30 cm			
		Aplikátor Duplospray MIS 40 cm			
		Spray Set 360 Endoskopický aplikátor s uzáverom Snaplock			
		Spray Set 360 Endoskopický			

		aplikátor s popruhom			
		Vymeniteľná špička			

Pri rozprašovaní Tisseelu je potrebné monitorovať zmeny krvného tlaku, pulzu, saturácie kyslíkom a koncentrácie CO₂ na konci výdychu vzhľadom na možnosť vzniku vzduchovej alebo plynovej embólie (pozri časti 4.2 a 4.4).

Pri aplikácii Tisseelu v uzavretom hrudnom alebo brušnom priestore sa odporúča použiť systém aplikátora a regulátora DuploSpray MIS. Postupujte podľa návodu na používanie pomôcky DuploSpray MIS.

Likvidácia

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Baxter Slovakia s.r.o.
Dúbravská cesta 2
84104 Bratislava
Slovensko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

87/0388/14-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25.novembra 2014
Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. marca 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2020