

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TISSEEL – Roztwory do sporządzania kleju do tkanek

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Składnik 1: Roztwór białek klejących

Fibrynogen ludzki (jako białko wykrzepiające)	91 mg ¹ /ml
Aprotynina (syntetyczna)	3000 KIU ² /ml

Substancje pomocnicze:

Polisorbat 80	0,6 – 1,9 mg/ml
---------------	-----------------

Składnik 2: Roztwór Trombiny

Trombina ludzka	500 j.m. ³ /ml
Wapnia chlorek	40 µmol/ml

1, 2 lub 5 ml głęboko mrożonego roztworu białek klejących (z aprotyniną syntetyczną) i 1, 2 lub 5 ml głęboko mrożonego roztworu trombiny (z wapnia chlorkiem), po połączeniu dostarcza 2, 4 lub 10 ml roztworu gotowego do użycia kleju do tkanek.

Po zmieszaniu	1 ml	2 ml	4 ml	10 ml
Składnik 1: Roztwór białek klejących				
Fibrynogen ludzki (jako białko wykrzepiające)	45,5 mg	91 mg	182 mg	455 mg
Aprotynina syntetyczna	1500 KIU	3000 KIU	6000 KIU	15000 KIU
Składnik 2: Roztwór trombiny				
Trombina ludzka	250 j.m.	500 j.m.	1000 j.m.	2500 j.m.
Wapnia chlorek	20 µmol	40 µmol	80 µmol	200 µmol

TISSEEL zawiera czynnik XIII ludzki, współczyszczany z fibrynogenem ludzkim, w ilościach 0,6 – 5 j.m./ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

¹ Zawarte w całkowitym stężeniu białka 96 - 125 mg/ml

² 1 EPU (*European Pharmacopoeia Unit*, jednostka Farmakopei Europejskiej) odpowiada 1800 KIU (*Kallidinogenase Inactivator Unit*, jednostka inaktywatora kalidynogenazy)

³ Aktywność trombiny jest obliczana przy użyciu aktualnego międzynarodowego wzorca WHO dla trombiny.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwory do sporządzenia kleju do tkanek.

Głęboko mrożone

W postaci głęboko zamrożonej: bezbarwne lub bladożółte, opalizujące zamrożone roztwory.

Po rozmrożeniu: bezbarwne lub bladożółte płyny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie wspomagające, gdy standardowe techniki chirurgiczne nie są wystarczająco skuteczne (patrz punkt 5.1):

- dla poprawienia hemostazy;
- jako klej tkankowy, ułatwiający gojenie ran lub jako materiał uszczelniający szew w chirurgii naczyniowej, w zespoleniach przewodu pokarmowego, w neurochirurgii oraz w zabiegach operacyjnych, w których może dojść do kontaktu z płynem mózgowo-rdzeniowym lub oponą twardą (np. zabiegi otorynolaryngologiczne, okulistyczne lub zabiegi na kręgosłupie);
- jako klej tkankowy ułatwiający umocowanie oddzielonych tkanek (np. płatów tkanki, przeszczepów, przeszczepów skóry niepełnej grubości, [przeszczepów siatkowych]).

Skuteczność preparatu potwierdzono również u chorych otrzymujących heparynę.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

TISSEEL może być stosowany wyłącznie w lecznictwie zamkniętym przez lekarzy lub lekarzy chirurgów z odpowiednim doświadczeniem.

Dawkowanie

Ilość oraz częstotliwość nakładania TISSEEL należy zawsze dostosować do potrzeb wynikających ze stanu klinicznego pacjenta.

Dawka, której należy użyć, zależy od różnych czynników, w tym od rodzaju zabiegu chirurgicznego, wielkości klejonej powierzchni oraz wybranego sposobu nakładania kleju i ilości aplikacji.

Nakładanie produktu musi być ustalone indywidualnie przez lekarza wykonującego zabieg. W badaniach klinicznych, indywidualnie dobrane dawki wynosiły zwykle od 4 do 20 ml. W niektórych zabiegach (np. w urazowym uszkodzeniu wątroby lub podczas zaopatrywania rozległych ran oparzeniowych) konieczne może być zastosowanie większych objętości.

Wstępna ilość produktu nałożona na wybraną okolicę ciała lub docelową powierzchnię klejoną powinna wystarczyć do całkowitego pokrycia docelowego obszaru. W razie konieczności, nakładanie produktu można powtórzyć. Należy jednak unikać powtórnej aplikacji na istniejącą już warstwę spolimerizowanego produktu TISSEEL, ponieważ TISSEEL nie będzie łączył się ze spolimerizowaną warstwą.

Jako wytyczną przy klejeniu powierzchni można przyjąć, że 1 zestaw kleju TISSEEL 2 ml (tj. 1 ml roztworu Tisseel plus 1 ml roztworu trombiny) wystarcza do pokrycia obszaru co najmniej 10 cm².

Gdy TISSEEL jest stosowany poprzez rozpylenie, ta sama ilość będzie wystarczająca do pokrycia odpowiednio większych powierzchni, zależnie od specyficznych wskazań i indywidualnego przypadku.

Aby uniknąć nadmiernego ziarninowania i aby zapewnić stopniowe wchłanianie się zestalonego kleju do tkanek, należy nakładać możliwie jak najcieńsze warstwy TISSEEL.

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu u pacjentów pediatrycznych.

Sposób i droga podawania

Na zmianę chorobową.

Przed nałożeniem należy jak najdokładniej osuszyć powierzchnię.

Roztwory należy przygotować w sposób opisany w punkcie 6.6.

W przypadku zabiegów chirurgicznych wymagających niewielkich objętości kleju do tkanek, zaleca się wypuścić i usunąć pierwsze kilka kropli produktu.

4.3 Przeciwwskazania

TISSEEL nie może być stosowany jako jedyny środek do leczenia masywnych i intensywnych krwawień tętniczych lub żylnych.

TISSEEL nie jest wskazany do zastępowania szwów na skórze służących zamknięciu rany operacyjnej.

TISSEEL nie wolno stosować donaczyniowo. Podanie donaczyniowe może prowadzić do zagrażających życiu stanów zakrzepowo-zatorowych.

Nie wolno stosować TISSEEL w przypadku nadwrażliwości na substancje czynne lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosować tylko na zmianę chorobową. Nie podawać donaczyniowo.

W przypadku niezamierzonego podania preparatu do światła naczynia mogą wystąpić zagrażające życiu powikłania zakrzepowo-zatorowe.

Należy zachować ostrożność podczas aplikacji kleju fibrynowego przy użyciu sprężonego gazu.

- Każde zastosowanie sprężonego gazu wiąże się z potencjalnym ryzykiem zatoru spowodowanego przez powietrze lub gaz, pęknięciem tkanki lub uwięzieniem sprężonego gazu, które mogą zagrażać życiu.
- Nie wolno stosować TISSEEL z systemem Easy Spray/Spray Set w zamkniętych przestrzeniach ciała.
- TISSEEL należy rozpylać jedynie na miejsca aplikacji, które są widoczne.
- TISSEEL należy nakładać w postaci cienkiej warstwy. Zbyt duża grubość powstałego skrzepu może niekorzystnie wpłynąć na skuteczność produktu oraz na proces gojenia się rany.
- Przy zastosowaniu urządzeń ciśnieniowych z regulatorem ciśnienia do podania produktu TISSEEL odnotowano przypadek zatoru spowodowanego przez powietrze lub gaz. Przypadek ten wydaje się być związany z użyciem urządzenia rozpylającego przy zastosowaniu ciśnienia wyższego niż zalecane i w bliskiej odległości od powierzchni tkanki.
Podczas nakładania produktu TISSEEL za pomocą urządzenia rozpylającego, zastosowane ciśnienie powinno mieścić się w zakresie zalecanym przez producenta urządzenia rozpylającego a użytkownik jest ostrzeżony, aby nie stosować aplikacji natryskowej produktu TISSEEL przy

użyciu urządzeń innych producentów i niedopuszczonych do stosowania z produktem TISSEEL. W przypadku braku szczególnych zaleceń, ciśnienie nie powinno przekraczać 1,4-1,7 bara. W przypadku braku szczególnych zaleceń, nie należy rozpylać z odległości mniejszej niż 10-15 cm od powierzchni tkanki. Podczas rozpylania produktu TISSEEL należy monitorować zmiany ciśnienia krwi, tętna, wysycenia tlenem oraz końcowowydychowego stężenia CO₂, ze względu na możliwość wystąpienia zatoru spowodowanego przez powietrze lub gaz.

Przed nałożeniem TISSEEL należy zwrócić uwagę, czy okolice ciała leżące poza docelowym miejscem nałożenia produktu są dostatecznie zabezpieczone/osłonięte, aby uniknąć złączenia tkanek w niepożądanych miejscach.

Jeżeli kleje fibrynowe są nakładane w zamkniętych obszarach, np. mózgu lub rdzeniu kręgowym, należy uwzględnić ryzyko komplikacji związanych z kompresją.

W celu upewnienia się o właściwym zmieszaniu składników roztworu białek klejących i roztworu trombiny, należy bezpośrednio przed zastosowaniem wycisnąć pierwsze kilka kropli produktu z igły aplikacyjnej i niezwłocznie usunąć przed nałożeniem preparatu.

Tak jak w przypadku każdego produktu zawierającego białko, mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości typu alergicznego.

Podanie donaczyniowe podatnym pacjentom może zwiększyć prawdopodobieństwo i nasilenie ostrej reakcji nadwrażliwości.

Nadwrażliwość oraz reakcje anafilaktyczne (również śmiertelne, w tym szok anafilaktyczny) były zgłaszane przy stosowaniu TISSEEL. Do objawów nadwrażliwości należą między innymi pokrzywka, pokrzywka uogólniona, uczucie ucisku w klatce piersiowej, trudności w oddychaniu, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. W przypadku wystąpienia powyższych objawów należy natychmiast przerwać stosowanie preparatu i podjąć środki ratunkowe zgodne z obowiązującymi zasadami leczenia wstrząsu. Pozostały produkt należy usunąć z miejsca podania.

TISSEEL zawiera białko syntetyczne (aprotyninę). Nawet w przypadku ściśle miejscowego stosowania preparatu istnieje ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej, związane z zawartością aprotyniny. Ryzyko to wydaje się większe w przypadku, gdy u pacjenta stosowano wcześniej preparat z aprotyniną, nawet jeśli uprzednio było to dobrze tolerowane. Z tego względu należy odnotować w historii choroby pacjenta informacje dotyczące stosowania aprotyniny lub produktów zawierających aprotyninę.

Ponieważ syntetyczna aprotynina jest strukturalnie identyczna z aprotyniną bydlęcą, należy dokładnie rozważyć zastosowanie TISSEEL u pacjentów z alergią na białka bydlęce.

W dwóch retrospektywnych, nierandomizowanych badaniach w zabiegach pomostowania aortalno-wieńcowego pacjenci, u których zastosowano klej tkankowy wykazywali znamienny statystycznie wzrost ryzyka śmiertelności. Ponieważ badania te nie pozwalają na ustalenie związku przyczynowo-skutkowego, nie można wykluczyć, że to zwiększone ryzyko związane było z użyciem u pacjentów kleju TISSEEL. Dlatego też, należy zachować szczególną ostrożność, aby unikać nieumyślnego podania produktu donaczyniowo.

Należy bezwzględnie unikać wstrzyknięcia do śluzówki nosa z uwagi na ryzyko powikłań zakrzepowozatorowych w obszarze tętnicy ocznej.

Wstrzyknięcie TISSEEL do tkanki wiąże się z ryzykiem miejscowego uszkodzenia tkanki.

TISSEEL należy nakładać wyłącznie w postaci cienkiej warstwy. Zbyt duża grubość powstałego skrzepu może niekorzystnie wpłynąć na skuteczność produktu oraz na proces gojenia się rany.

Polisorbat 80 może wywoływać ograniczone miejscowo reakcje skórne, takie jak kontaktowe zapalenie skóry.

Standardowe środki zapobiegania zakażeniom związanym z zastosowaniem produktów leczniczych otrzymywanych z ludzkiej krwi lub osocza obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe poszczególnych donacji i całych pul osocza w kierunku swoistych markerów zakażenia i włączenie do procesu produkcji etapów skutecznej inaktywacji/usuwania wirusów. Pomimo tego, nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych podczas podawania produktów leczniczych otrzymanych z ludzkiej krwi lub osocza. Dotyczy to także wirusów nieznanych i nowo odkrytych oraz innych patogenów.

Podejmowane środki uznawane są za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak HIV, HBV oraz HCV, a także bezotoczkowego wirusa HAV.

Środki te mogą mieć jednak ograniczoną skuteczność wobec niektórych bezotoczkowych wirusów, takich jak parwovirus B19. Zakażenie parwovirusem B19 może być groźne u kobiet w ciąży (zakażenie płodu) oraz dla osób z niedoborem odporności lub zwiększoną erytropoezą (np. z niedokrwistością hemolityczną).

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdorazowym zastosowaniu u pacjenta produktu TISSEEL odnotować nazwę i numer serii produktu w celu udokumentowania związku między pacjentem a daną serią produktu.

Preparaty zawierające oksydowaną celulozę nie powinny być stosowane z produktem TISSEEL (patrz punkt 6.2 Niezgodności farmaceutyczne).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Podobnie, jak inne porównywalne preparaty lub roztwory trombiny, produkt może ulec denaturacji pod wpływem roztworów zawierających alkohol, jodynę lub metale ciężkie (np. roztwory odkazające). Przed nałożeniem produktu należy jak najdokładniej oczyścić powierzchnię z tego rodzaju substancji.

4.6 Cięża i laktacja

Bezpieczeństwo stosowania klejów fibrynowych/środków hemostatycznych u kobiet ciężarnych lub karmiących piersią nie zostało ustalone w kontrolowanych badaniach klinicznych. Badania na zwierzętach są niewystarczające, aby ocenić wpływ na reprodukcję, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu i rozwój około- i postnatalny.

Z tego względu produkt może być stosowany u kobiet ciężarnych lub karmiących piersią wyłącznie, gdy jest to wyraźnie konieczne.

Informacje dotyczące zakażenia parwovirusem B 19, patrz punkt 4.4

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

U pacjentów, u których zastosowano kleje fibrynowe/środki hemostatyczne, w rzadkich przypadkach mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne (takie jak: obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i uczucie klucia w miejscu podania, bradykardia, skurcz oskrzeli, dreszcze, trudności w oddychaniu, przejściowy rumień (nagle zaczerwienienie twarzy), uogólniona pokrzywka, ból głowy, pokrzywka, niedociśnienie, senność, nudności, świąd, niepokój, tachykardia, uczucie ucisku w klatce piersiowej, dzwonienie w uszach, wymioty oraz świszczący oddech).

W pojedynczych przypadkach reakcje te nasiliły się prowadząc do ciężkich reakcji anafilaktycznych. Reakcje takie mogą być obserwowane, szczególnie przy powtarzanym użyciu preparatu lub przy stosowaniu go u pacjentów uczulonych na aprotyninę (patrz punkt 4.4) bądź na którykolwiek z pozostałych składników produktu.

Każde kolejne zastosowanie TISSEEL lub ogólne podanie aprotyniny może wywołać ciężkie reakcje anafilaktyczne, nawet, jeśli TISSEEL był dotąd dobrze tolerowany podczas powtarzanych podań.

W rzadkich przypadkach mogą pojawić się przeciwciała przeciw składnikom kleju fibrynowego/środków hemostatycznych.

Niezamierzone podanie do światła naczynia może prowadzić do incydentów zakrzepowo-zatorowych oraz zespołu DIC (rozlane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe). Istnieje również ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej (patrz punkt 4.4).

Informacje dotyczące bezpieczeństwa w zakresie przenoszenia czynników zakaźnych, patrz punkt 4.4.

Przedstawione w tym punkcie działania niepożądane pochodzą ze zgłoszeń z badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność produktu TISSEEL oraz z danych po wprowadzeniu do obrotu klejów fibrynowych firmy Baxter.

W badaniach tych TISSEEL był podawany w celu poprawy hemostazy w zabiegach kardiologicznych, naczyniowych oraz całkowitej wymiany stawu biodrowego oraz w operacjach wątroby i śledziony. Pozostałe badania kliniczne dotyczyły uszczelniania naczyń limfatycznych u pacjentów poddawanych usunięciu pachowego węzła chłonnego, uszczelniania zespolenia okrężnicy i uszczelniania opony twardej dołu tylnego czaszki. W sumie w tych badaniach kleje fibrynowe firmy Baxter zostały zastosowane u 1119 pacjentów.

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10000$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Określenie wg. MedDRA	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Pooperacyjne zakażenie rany	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Wzrost D-dimeru fibryny	Niezbyt często

	Wzrost produktów degradacji fibryny	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości*	Nieznana
	Reakcje anafilaktyczne*	Nieznana
	Szok anafilaktyczny*	Nieznana
	Parestezje	Nieznana
	Skurcz oskrzeli	Nieznany
	Świszczący oddech	Nieznana
	Świąd	Nieznana
	Rumień	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia czucia	Często
Zaburzenia serca	Bradykardia	Nieznana
	Tachykardia	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Zakrzepica żyły pachowej**	Często
	Niedociśnienie	Rzadko
	Krwiak (NOS)	Nieznana
	Zator tętniczy	Nieznana
	Zator tętnicy mózgowej	Nieznana
	Zawał mózgu **	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Niezbyt często
	Niedrożność jelit	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Często
	Pokrzywka	Nieznana
	Zaburzenie gojenia	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból w kończynie	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból związany z zabiegiem	Niezbyt często
	Ból	Często
	Podwyższona temperatura ciała	Często
	Zaczerwienienie	Nieznana
	Obrzęk	Nieznana
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Miejscowe nagromadzenie płynu surowiczego	Bardzo często
	Obrzęk naczynioruchowy	Nieznana

* reakcje anafilaktyczne i szok anafilaktyczny obejmowały przypadki śmiertelne.

** jako wynik podania donaczyniowego do zatoki skalistej górnej.

Reakcje klasy

Inne działania niepożądane związane z klejami fibrynowymi/hemostatykami obejmują: zator spowodowany powietrzem lub gazem przy stosowaniu urządzeń ze sprężonym powietrzem lub gazem; to działanie wydaje się być powiązane z zastosowaniem urządzenia rozpylającego o wyższym niż zalecane ciśnieniu oraz w bliższej niż zalecana odległości od powierzchni tkanki. Objawy nadwrażliwości obejmują: podrażnienie w miejscu podania, dyskomfort w klatce piersiowej, dreszcze, ból głowy, senność, niepokój i wymioty.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki hemostatyczne do stosowania miejscowego, kod ATC: B02BC; kleje tkankowe, kod ATC: V03AK

Działanie układu fibrynowego zapoczątkowuje ostatnią fazę fizjologicznego procesu krzepnięcia krwi. Przemiana fibrynogenu w fibrynę następuje w wyniku rozkładu fibrynogenu do monomerów fibryny i fibrynopeptydów. Monomery fibryny ulegają agregacji, tworząc skrzep fibrynowy. Czynniki XIIIa, który powstaje z czynnika XIII przy współudziale trombiny i jonów wapnia, stabilizuje skrzep poprzez tworzenie wiązań krzyżowych pomiędzy włóknami fibryny.

W czasie procesu gojenia się rany plazmina indukuje zwiększoną aktywność fibrynolityczną, co zapoczątkowuje rozkład fibryny do produktów degradacji fibryny. Proteolityczny rozkład fibryny hamowany jest przez substancje antyfibrynolityczne. W TISSEEL zawarta jest aprotynina, która jako substancja antyfibrynolityczna ma zapobiegać przedwczesnej degradacji skrzepu.

W celu udowodnienia skuteczności działania przeprowadzono badania *in vivo* w czterech zwierzęcych modelach doświadczalnych imitujących jak najdokładniej sytuacje u pacjentów. TISSEEL wykazał skuteczność w zakresie hemostazy pierwotnej i wtórnej oraz w gojeniu ran.

Właściwości TISSEEL w stosunku do preparatów z jednokrotną inaktywacją wirusów oceniane były w prospektywnym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym, prowadzonym metodą grup równoległych z podwójną ślepą próbą u 317 pacjentów poddanych operacjom kardiochirurgicznym z krążeniem pozaustrojowym i sternotomią pośrodkową. W przypadku, gdy nie udało się uzyskać hemostazy za pomocą konwencjonalnych metod chirurgicznych, u pacjentów stosowano TISSEEL lub produkt kontrolny. Celem było uzyskanie hemostazy w ciągu 5 minut od podania i utrzymanie jej do momentu chirurgicznego zamknięcia rany.

Wynik w oparciu o jednostronny przedział ufności 97,5% wskazuje, że u pacjentów, u których zabieg się powiódł, TISSEEL (z dwukrotną inaktywacją wirusów) nie był gorszy niż wcześniejsze preparaty (z jednokrotną inaktywacją wirusów).

Hemostaza w ciągu 5 minut i utrzymująca się do chirurgicznego zamknięcia rany		
	TISSEEL (dwukrotna inaktywacja wirusów)	Klej tkankowy (jednokrotna inaktywacja wirusów)
Na początku leczenia	127/144 (88,2%)	129/144 (89,6%)

Po analizie protokołu	108/123 (87,8%)	122/135 (90,4%)
-----------------------	-----------------	-----------------

Nie stwierdzono różnic w stosunku do grup kontrolnych, które nie otrzymywały TISSEEL, w badaniu dotyczącym zabiegu wymiany stawu biodrowego w zakresie pooperacyjnej utraty krwi po zastąpieniu stawu, ani w badaniu dotyczącym usunięcia pachowego węzła chłonnego - w zakresie czasu drenażu po usunięciu pachowego węzła chłonnego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

TISSEEL wskazany jest wyłącznie do stosowania na zmianę chorobową. Przeciwwskazane jest podawanie preparatu donaczyniowo. Z tego powodu nie przeprowadzono u ludzi badań farmakokinetycznych preparatu po podaniu dożylnym.

Nie przeprowadzano badań farmakokinetycznych u różnych gatunków zwierząt laboratoryjnych.

Kleje fibrynowe/środki hemostatyczne metabolizowane są w taki sam sposób jak endogenna fibryna – w procesie fibrynolizy i fagocytozy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Z uwagi na właściwości oraz specjalny sposób aplikacji (zwykle podanie jednorazowe, w wyjątkowych przypadkach powtarzane podanie kilku mililitrów) i mechanizm działania (działanie miejscowe bez efektu ogólnoustrojowego lub dystrybucji do innych narządów i tkanek), nie ma danych przedklinicznych dotyczących ostrej, podostrej lub przewlekłej toksyczności preparatu TISSEEL oraz jego działania rakotwórczego, toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój ani działania stymulującego układ immunologiczny.

Badania toksyczności pojedynczej dawki u szczurów i królików nie wykazały toksyczności ostrej TISSEEL. Ponadto, w odpowiednich testach *in vitro* nie stwierdzono działania mutagennego. Roztwór białek klejących był także dobrze tolerowany w hodowlach ludzkich fibroblastów *in vitro*, wykazując znakomitą zgodność komórkową i brak efektu cytotoksycznego. W oparciu o szczegółowy przegląd literatury, można wykluczyć jakikolwiek wpływ resztkowej zawartości odczynników S/D na TISSEEL.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Składnik 1: Roztwór białek klejących:

Albumina ludzka
L-Histydyna
Amid kwasu nikotynowego
Sodu cytrynian dwuwodny
Polisorbat 80 (Tween 80)
Woda do wstrzykiwań

Składnik 2: Roztwór trombiny:

Albumina ludzka
Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Preparaty zawierające oksydowaną celulozę nie powinny być stosowane z produktem TISSEEL, ponieważ niskie pH wpływa na aktywność trombiny.

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, za wyjątkiem tych wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Dwa lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać i transportować w stanie zamrożonym (w temperaturze $\leq -20^{\circ}\text{C}$). Ciąg przechowywania w warunkach chłodniczych nie może zostać przerwany aż do momentu użycia.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Produkt w nieotwartym opakowaniu i rozmrożony w temperaturze do 25°C można przechowywać w temperaturze nieprzekraczającej 25°C do 72 godzin. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty w ciągu 72 godzin po rozmrożeniu, TISSEEL należy wyrzucić.

Po rozmrożeniu roztworu nie wolno pod żadnym względem ponownie zamrażać ani umieszczać w lodówce.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Roztwór białek klejących i roztwór trombiny dostarczane są w gotowej do użycia dwukomorowej strzykawce jednorazowego użytku wykonanej z polipropylenu, z kapturkiem zamykającym, w worku.

Produkt jest dostępny w jednym z następujących opakowań:

1. **Strzykawka AST** („Advanced Syringe Technology”) dwukomorowa strzykawka wykonana z polipropylenu, do jednorazowego użycia, zamykana wieczkiem.

lub

2. **System Dwustrzykawkowy** (DSS, Duo Syringe System), dwie pojedyncze strzykawki wykonane z polipropylenu, przymocowane do uchwyty dwustrzykawkowego DUPLOJECT (uchwyt dwóch strzykawek), każda zamykana wieczkiem.

Zawartość opakowania:

Zawartość opakowania ze strzykawką AST

- 1 gotowa do użycia dwukomorowa strzykawka wypełniona 1 ml, 2 ml lub 5 ml głęboko mrożonego roztworu białek klejących (z aprotyniną syntetyczną) w jednej komorze i 1 ml, 2 ml lub 5 ml roztworu trombiny w drugiej komorze. Każda komora zamknięta jest korkiem z gumy silikonowej. Produkt jest pakowany w dwa sterylne worki aluminiowo- plastikowe.

- 1 zestaw jałowych przyrządów do aplikacji (= DUO set) składający się z 2 łączników i 4 igieł aplikacyjnych (z tępym końcem) oraz 1 podwójnego tłoka strzykawkowego.
- lub

Zawartość opakowania z Systemem Dwustrzykawkowym

- 1 System Dwustrzykawkowy składający się z dwóch strzykawek jednorazowego użycia z tłokiem, przymocowanym do uchwyty dwustrzykawkowego DUPLOJECT. Strzykawka z niebieską skalą jest wypełniona 1 ml, 2 ml lub 5 ml głęboko mrożonego roztworu białek klejących (z syntetyczną aprotyniną) i strzykawka z czarną skalą jest wypełniona 1 ml, 2 ml lub 5 ml roztworu trombiny. Każda ze strzykawek jest zaopatrzona w jeden polipropylenowy tłok z pierścieniem uszczelniającym i jest zamknięta wieczkiem. W celu zastosowania wspólnego tłoka, strzykawki są przymocowane do uchwyty dwustrzykawkowego DUPLOJECT. Produkt jest pakowany w dwa sterylne worki plastikowe.
- 1 zestaw przyrządów do aplikacji (=DUPLOJECT COMBI), składający się z 2 łączników i 4 igieł aplikacyjnych (z tępym końcem).

Wielkość opakowania:

TISSEEL dostępny jest w następujących wielkościach opakowań 1 x 2 ml (1 ml + 1 ml), 1 x 4 ml (2 ml + 2 ml) oraz 1 x 10 ml (5 ml + 5 ml).

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

BAXTER oferuje również inne akcesoria przeznaczone do aplikacji produktu.

6.6 Szczegółowe środki dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Informacje ogólne

Przed nałożeniem TISSEEL należy zwrócić uwagę, czy okolice ciała leżące poza docelowym miejscem nałożenia preparatu są odpowiednio osłonięte, tak aby uniknąć złączenia tkanek w niepożądanych miejscach.

W celu zapobieżenia przywarcia kleju do rękawiczek oraz narzędzi, należy zwilżyć je roztworem soli fizjologicznej przed kontaktem.

Jako wytyczną przy klejeniu powierzchni można przyjąć, że 1 zestaw kleju TISSEEL 2 ml (tj. 1 ml roztworu białek klejących plus 1 ml roztworu trombiny) wystarcza do pokrycia obszaru co najmniej 10 cm².

Dawka zależy od rozmiaru klejonej powierzchni.

Należy bezwzględnie unikać podawania dwóch składników produktu TISSEEL oddzielnie, kolejno po sobie.

Nie wolno wystawiać produktu TISSEEL na działanie temperatury powyżej 37°C oraz nie wolno poddawać działaniu mikrofal.

Przygotowanie do stosowania

Roztwór białek klejących i roztwór trombiny zawarte są w gotowej do użycia strzykawce. Produkt pakowny jest w warunkach aseptycznych w dwa jałowe worki. Wewnętrzny worek i jego zawartość są jałowe, chyba że została naruszona integralność zewnętrznej części opakowania.

Gotową do użycia strzykawkę można rozmrażać jedną z poniższych metod:

Zaleca się, aby rozmrażać i ogrzewać oba składniki kleju stosując sterylną łaźnię wodną w temperaturze 33°C – 37°C. Temperatura łaźni wodnej nie może przekroczyć 37°C. (Aby kontrolować określony przedział temperatur, temperatura wody powinna być na bieżąco sprawdzana za pomocą termometru, a woda wymieniana w razie konieczności. Jeżeli do rozmrażania i ogrzewania stosuje się sterylną łaźnię wodną, należy wyjąć strzykawkę z worka.)

Wieczko ochronne usunąć ze strzykawki dopiero po całkowitym rozmrożeniu i natychmiast założyć igłę aplikacyjną. Nie stosować TISSEEL, o ile nie jest całkowicie rozmrożony.

1) Rozmrażanie szybkie (sterylna łaźnia wodna)

Przenieść wewnętrzny worek do warunków sterylnych, wyjąć gotową do użycia strzykawkę z worka wewnętrznego i umieścić bezpośrednio w sterylnej łaźni wodnej. Upewnić się, że zawartość gotowej do użycia strzykawki jest całkowicie zanurzona w wodzie.

Tabela 1: Czas rozmrażania i ogrzewania w sterylnej łaźni wodnej w temperaturze od 33°C do maksimum 37°C

Wielkość opakowania	Czas rozmrażania/ i ogrzewania 33°C do 37°C Sterylna Łaźnia Wodna Produkt wyjęty z worków	
	AST	System Dwustrzykawkowy
2 ml	5 minut	8 minut
4 ml	5 minut	9 minut
10 ml	12 minut	13 minut

2) Rozmrażanie w niesterylnej łaźni wodnej

Alternatywnie, produkt można rozmrażać poza obszarem sterylnym, w niesterylnej łaźni wodnej.

W tym celu, gotową do użycia strzykawkę w obu workach ochronnych umieścić w łaźni poza obszarem sterylnym na odpowiedni czas. Należy upewnić się, że worki pozostają zanurzone w wodzie podczas całego czasu rozmrażania. Po rozmrożeniu wyjąć worki z łaźni wodnej, osuszyć zewnętrzny worek i przenieść wewnętrzny worek z gotową do użycia strzykawką do obszaru sterylnego.

Tabela 2: Czas rozmrażania i ogrzewania poza obszarem sterylnym w niesterylnej łaźni wodnej w temperaturze od 33°C do maksimum 37°C

Wielkość opakowania	Czas rozmrażania/ogrzewania 33°C do 37°C Niesterylna Łaźnia Wodna Produkt w workach	
	AST	System Dwustrzykawkowy
2 ml	30 minut	31 minut
4 ml	40 minut	46 minut
10 ml	80 minut	64 minuty

3) Rozmrażanie w inkubatorze

Trzecim sposobem jest rozmrażanie i ogrzewanie składników kleju w inkubatorze w temperaturze od 33°C do maksymalnie 37°C.

Czas ogrzewania i rozmrażania w inkubatorze podano w tabeli 3. Dane odnoszą się do produktu w workach.

Tabela 3: Czas rozmrażania i ogrzewania w inkubatorze w temperaturze od 33°C do maksimum 37°C

Wielkość opakowania	Czas rozmrażania/ogrzewania 33°C do 37°C, Inkubator Produkt w workach	
	AST	System Dwustrzykawkowy
2 ml	40 minut	62 minuty
4 ml	85 minut	77 minut
10 ml	105 minut	114 minut

4) Rozmrażanie w temperaturze pokojowej (nieprzekraczającej 25°C)

Produkt może być rozmrażany w temperaturze pokojowej. Czas podany w tabeli 4 to minimalny czas rozmrażania w temperaturze pokojowej. Po rozmrożeniu produkt należy przechowywać w temperaturze pokojowej i zużyć w ciągu 72 godzin.

Jeżeli produkt rozmrażany był w temperaturze pokojowej, tuż przed użyciem należy go dodatkowo ogrzać w inkubatorze do temperatury od 33°C do maksimum 37°C. Odpowiedni czas ogrzewania w inkubatorze został także podany w tabeli 4.

Tabela 4: Czas rozmrażania i ogrzewania w temperaturze pokojowej (= TP) i następnie dodatkowego ogrzewania przed użyciem, w inkubatorze w temperaturze od 33°C do maksimum 37°C

Wielkość opakowania	Czas rozmrażania produktu w temperaturze pokojowej (nieprzekraczającej 25°C) z dodatkowym ogrzewaniem przed użyciem, w inkubatorze w temperaturze 33°C do maksimum 37°C Produkt w workach			
	AST		System Dwustrzykawkowy	
	Rozmrażanie w temperaturze pokojowej (nieprzekraczającej 25°C)	Ogrzewanie w inkubatorze (33-37°C)	Rozmrażanie w temperaturze pokojowej (nieprzekraczającej 25°C)	Ogrzewanie w inkubatorze (33-37°C)
2 ml	60 minut	+15 minut	82 minuty	+28 minut
4 ml	110 minut	+25 minut	117 minut	+30 minut
10 ml	160 minut	+35 minut	167 minut	+44 minuty

Uwaga: Nie rozmrażać poprzez trzymanie w dłoniach!
Nie poddawać TISSEEL działaniu mikrofal.
Po rozmrożeniu, pod żadnym warunkiem nie zamrażać ani nie umieszczać ponownie produktu w lodówce.

Stabilność po rozmrożeniu

Po rozmrożeniu szybkim (w temperaturze od 33°C do 37°C), TISSEEL może być przechowywany w temperaturze od 33°C do 37°C przez nie więcej niż 12 godzin.

Produkt rozmrożony w temperaturze pokojowej, w nieotwartym worku, można przechowywać w kontrolowanej temperaturze pokojowej (nieprzekraczającej +25°C) do 72 godziny. Jeśli TISSEEL nie zostanie zużyty w ciągu 72 godzin po rozmrożeniu, należy go wyrzucić.

Obchodzenie się z produktem po rozmrożeniu/przed podaniem

Aby uzyskać optymalne zmieszanie dwóch roztworów i optymalne zestalenie kleju fibrynowego, należy ogrzać oba składniki kleju do 33°C - 37°C bezpośrednio przed nałożeniem.

Roztwór białek klejących i roztwór trombiny powinny być przezroczyste lub lekko opalizujące. Nie wolno stosować roztworów mętnych lub zawierających osad. Rozmrożone produkty należy przed zastosowaniem poddać ocenie wzrokowej pod kątem obecności nierozpuszczalnych cząstek oraz zmiany barwy lub jakiegokolwiek zmiany w wyglądzie fizycznym. W przypadku wystąpienia jednej z powyższych sytuacji, roztwór należy wyrzucić.

Rozmrożony roztwór białek klejących powinien być lekko lepkim płynem. Jeżeli roztwór ma postać zestalonego żelu, należy przypuszczać, że uległ on denaturacji (prawdopodobnie na skutek przerwania zimnego łańcucha przechowywania lub przegrzania podczas ogrzewania). W takim przypadku nie wolno pod żadnym warunkiem zastosować TISSEEL!

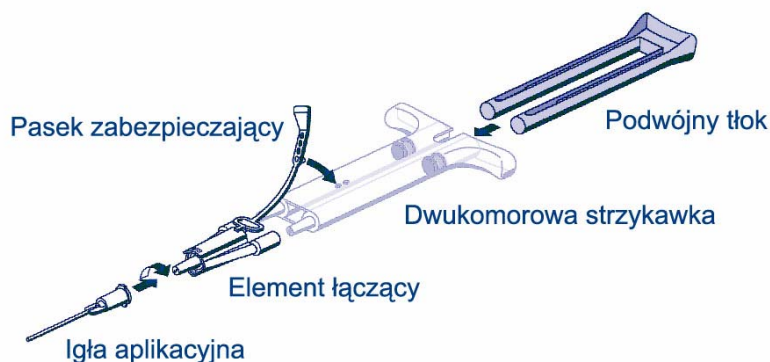
Nie wyjmować strzykawki z worka aż do momentu użycia. Wieczka ochronne usunąć ze strzykawkę dopiero bezpośrednio przed nakładaniem. TISSEEL stosować tylko po całkowitym rozmrożeniu i ogrzaniu (płynna konsystencja).

W celu uzyskania dalszych instrukcji przygotowania, należy skontaktować się z odpowiedzialnym personelem pielęgniarskim lub lekarzem.

Podawanie przy pomocy strzykawki AST

W celu nałożenia kleju, połączyć dwukomorową gotową do użycia strzykawkę wypełnioną roztworem białek klejących i roztworem trombiny z łącznikiem i igłą aplikacyjną, dostarczonymi w załączonym zestawie przyrządów. Wspólny tłok dwukomorowej gotowej do użycia strzykawki zapewnia podawanie do łącznika jednakowych objętości obu składników, które następnie zostają zmieszane w igle aplikacyjnej i następnie nałożone.

Instrukcja obsługi AST:



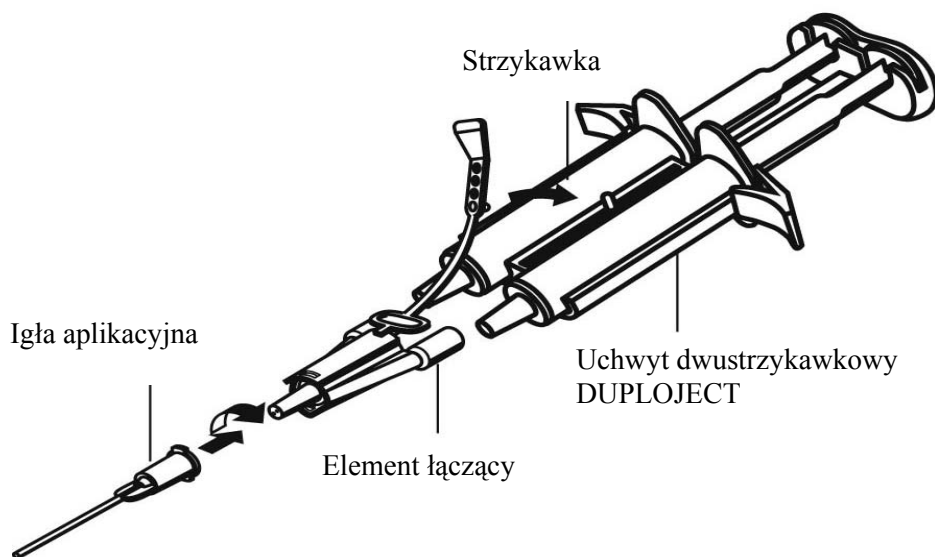
- Połączyć wyloty dwukomorowej gotowej do użycia strzykawki z łącznikiem, upewniając się, że są odpowiednio zamocowane. Zabezpieczyć łącznik, mocując pasek zabezpieczający do dwukomorowej gotowej do użycia strzykawki. W razie rozerwania paska zabezpieczającego wykorzystać łącznik dodatkowy. Jeśli nie ma już dodatkowego łącznika, przyrząd może być w dalszym ciągu stosowany, ale należy dokładnie upewnić się, że połączenie jest trwałe i szczelne.
- Zamocować igłę aplikacyjną do łącznika.
Nie należy usuwać powietrza z łącznika ani z igły aplikacyjnej, gdyż w przeciwnym razie mogłoby to spowodować zaczopowanie igły.
- Nałożyć zmieszany roztwór białka klejące - trombina na powierzchnię docelową lub na powierzchnie, które mają być sklejone.

lub

Podawanie przy pomocy Systemu Dwustrzykawkowego:

W celu nałożenia kleju, połączyć dwie strzykawki jednorazowego użycia wypełnione roztworem białek klejących i z roztworem trombiny, z łącznikiem i igłą aplikacyjną, dostarczonymi w załączonym zestawie (DUPLOJECT COMBI). Wspólny tłok uchwytu dwustrzykawkowego DUPLOJECT zapewnia podawanie równych objętości obu składników przez łącznik do igły aplikacyjnej, gdzie są mieszane, a następnie nałożone.

Instrukcja obsługi Systemu Dwustrzykawkowego:



- Podłączyć wylot Systemu Dwustrzykawkowego z łącznikiem, upewniając się, że są odpowiednio zamocowane. Zabezpieczyć łącznik, mocując pasek zabezpieczający do łącznika dwustrzykawkowego DUPLOJECT. W razie rozerwania paska zabezpieczającego wykorzystać łącznik dodatkowy. Jeśli nie ma już dodatkowego łącznika, system może być w dalszym ciągu stosowany jeśli zwróci się uwagę, żeby połączenie było trwałe i szczelne.
- Zamocować igłę aplikacyjną do łącznika.
Nie należy usuwać powietrza z łącznika ani z igły aplikacyjnej przed rozpoczęciem właściwego nakładania kleju, gdyż mogłoby to spowodować zatkanie igły.
- Nałożyć zmieszany roztwór białka klejące - trombina na powierzchnię docelową lub na powierzchnie, które mają być sklejone.

Uwaga: Jeżeli nakładanie składników kleju fibrynowego zostanie przerwane, igła może ulec natychmiastowemu zatkaniu. W takim przypadku igłę aplikacyjną należy wymienić na nową dopiero bezpośrednio przed ponownym nałożeniem kleju. Jeśli niedrożne są ujścia łącznika, należy wykorzystać dodatkowy łącznik znajdujący się w opakowaniu.

Po zmieszaniu składników kleju fibrynowego jego zestalanie następuje w ciągu kilku sekund – z uwagi na wysokie stężenie trombiny (500 j.m./ml).

Klej fibrynowy można nakładać również za pomocą innych przyrządów wytwarzanych przez firmę BAXTER, które są specjalnie dostosowane do użycia np. w endoskopii, mało inwazyjnych zabiegach chirurgicznych lub do nakładania preparatu na duże bądź trudno dostępne powierzchnie. Stosując tego rodzaju przyrządy, należy ściśle przestrzegać instrukcji ich obsługi.

Po nałożeniu TISSEEL, potrzeba co najmniej 2 minut aby osiągnąć wystarczającą polimeryzację.

Do pewnych zastosowań wykorzystać można materiały biogodne, takie jak płyty kolagenu, jako nośnik lub do mechanicznego wzmocnienia zespołów.

Podczas nakładania produktu TISSEEL za pomocą urządzenia rozpylającego, należy upewnić się, że zastosowane ciśnienie mieści się w zakresie zalecanym przez producenta urządzenia rozpylającego. Nie należy rozpylać z odległości mniejszej niż zalecana przez producenta urządzenia rozpylającego. Podczas rozpylania produktu TISSEEL, należy monitorować zmiany ciśnienia krwi, tętna, wysycenia tlenem oraz końcowowdechowego stężenia CO₂, ze względu na możliwość wystąpienia zatoru spowodowanego przez powietrze lub gaz.

W przypadku podawania produktu TISSEEL w zamkniętej przestrzeni klatki piersiowej lub brzucha, zaleca się zastosowanie aplikatora DuploSpray MIS oraz systemu regulującego. Dalsze informacje w instrukcji użycia urządzenia DuploSpray MIS.

Usuwanie pozostałości

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Baxter Polska Sp. z o.o.
ul. Kruczkowskiego 8
00-380 Warszawa

8. NUMERPOZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 16255

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA
PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

09.12.2009

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**

10/2012