

FACHINFORMATION

(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TISSEEL Lyo – Pulver und Lösungsmittel für einen Gewebekleber

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Komponente 1: Kleberprotein – Lösung

Kleberprotein-Konzentrat, lyophilisiert (Tisseel Pulver), rekonstituiert mit Aprotinin Lösung

Fibrinogen vom Menschen (als clottierbares Protein)	91 mg ¹ / ml
Aprotinin (synthetisch)	3000 KIE ² / ml

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Polysorbat 80	0,6 – 1,9 mg/ml
---	-----------------

Komponente 2: Thrombin - Lösung

Thrombin, lyophilisiert, rekonstituiert mit Calciumchlorid Lösung

Thrombin vom Menschen	500 I.E. ³ / ml
Calciumchlorid-Dihydrat	40 µmol / ml

1, 2 oder 5 ml Kleberprotein-Lösung und 1, 2 oder 5 ml Thrombin-Lösung ergeben 2, 4 oder 10 ml gebrauchsfertige Lösung.

Nach dem Mischen	1 ml	2 ml	4 ml	10 ml
Komponente 1: Kleberprotein – Lösung				
Fibrinogen vom Menschen (als clottierbares Protein)	45,5 mg	91 mg	182 mg	455 mg
synthetisches Aprotinin	1.500 KIE	3.000 KIE	6.000 KIE	15.000 KIE
Komponente 2: Thrombin – Lösung				
Thrombin vom Menschen	250 I.E.	500 I.E.	1.000 I.E.	2.500 I.E.
Calciumchlorid-Dihydrat	20 µmol	40 µmol	80 µmol	200 µmol

¹ Enthalten in einer Gesamtproteinkonzentration von 96 - 125 mg/ml

² 1 EPU (Europäische Pharmakopoe Einheit) entspricht 1800 KIE (Kallidinogenase Inaktivator Einheiten)

³ Die Thrombin Aktivität wurde unter Verwendung des aktuellen WHO-Standards für Thrombin bestimmt.

TISSEEL Lyo enthält 0,6 – 5 I.E./ ml Faktor XIII vom Menschen, der zusammen mit Fibrinogen vom Menschen aus dem Plasma isoliert wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel für einen Gewebekleber

Die gefriergetrockneten Bestandteile sind hygroskopische, weiße oder leicht gelbliche Pulver oder bröckelige Massen; die flüssigen Bestandteile sind klare, farblose oder leicht gelbliche Lösungen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Unterstützende Behandlung, wenn chirurgische Standardverfahren unzureichend erscheinen (siehe Abschnitt 5.1.):

- zur Verbesserung der Hämostase
- als Gewebekleber zur Verbesserung der Wundheilung oder als Unterstützung der Naht in der Gefäßchirurgie und bei gastrointestinalen Anastomosen.
- zur Gewebeklebung, um die Haftung des abgetrennten Gewebes zu verbessern (z. B. Gewebelappen, Transplantate, Spalthaut-Transplantate (mesh graft), Fixierung von subkutan implantierten leichtgewichtigen (Polypropylen)-Netzen).

Die Wirksamkeit bei voll heparinisierten Patienten wurde nachgewiesen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

TISSEEL Lyo darf nur von erfahrenen Chirurgen angewendet werden, die in der Anwendung von TISSEEL Lyo geschult wurden.

Dosierung

Die zu verabreichende Menge und Häufigkeit der Verabreichung von TISSEEL Lyo richtet sich immer nach dem klinischen Bedarf des Patienten.

Die anzuwendende Menge unterliegt verschiedenen Einflussfaktoren, darunter die Art des chirurgischen Eingriffs, die Größe der betroffenen Fläche, die Art der beabsichtigten Applikation und die Anzahl der Verabreichungen.

Die Verabreichung des Produktes muss individuell durch den behandelnden Arzt festgelegt werden. Bei klinischen Studien wurden Einzeldosen von 4 bis 20 ml verabreicht. Bei einigen Eingriffen (z. B. Lebertraumata, Verklebung großer Verbrennungsflächen) können größere Volumina benötigt werden.

Die zu Beginn der Behandlung eingesetzte Produktmenge sollte der anatomischen Struktur oder der Größe der zu behandelnden Fläche entsprechen und ausreichen, um den betreffenden Bereich vollständig abzudecken. Die Anwendung kann bei Bedarf wiederholt werden. Die neuerliche Applikation von TISSEEL Lyo auf eine bestehende polymerisierte TISSEEL Lyo-Schicht soll vermieden werden, da TISSEEL Lyo nicht auf der polymerisierten Schicht haftet.

Als Richtlinie zur Klebung von Flächen gilt: 1 Packung von TISSEEL Lyo 2 ml (d. h. 1 ml Tisseel-Lösung plus 1 ml Thrombinlösung) reicht für eine Fläche von mindestens 10 cm².

Beim Aufsprühen von TISSEEL Lyo reicht dieselbe Menge aus, um deutlich größere Flächen zu bedecken, je nach der spezifischen Indikation und dem individuellen Fall.

Es empfiehlt sich, eine möglichst dünne Schicht von TISSEEL Lyo aufzutragen, um eine übermäßige Bildung von Granulationsgewebe zu vermeiden und eine allmähliche Resorption des verfestigten Fibrinklebers zu ermöglichen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von TISSEEL Lyo bei pädiatrischen Patienten ist nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Zum Auftragen auf die Wunde.

Die Lösungen vorbereiten, wie in Abschnitt 6.6. beschrieben.

Um optimale Sicherheit bei der Anwendung von TISSEEL Lyo zu gewährleisten, sollen die folgenden Empfehlungen befolgt werden:

Bei offener Chirurgie soll ein Druckregelgerät verwendet werden, dessen Maximaldruck höchstens 2,0 bar (28,5 psi) beträgt.

Bei minimal invasiven/laparoskopischen Eingriffen soll ein Druckregelgerät verwendet werden, dessen Maximaldruck höchstens 1,5 bar (22 psi) beträgt und das ausschließlich Kohlendioxidgas verwendet.

Vor dem Aufbringen von TISSEEL Lyo muss die Wundoberfläche mittels Standardtechniken (z. B. intermittierende Anwendung von Kompressen, Tupfern, Anwendung von Saugern) getrocknet werden. Druckluft oder Druckgas darf nicht zum Trocknen der Oberfläche verwendet werden.

TISSEEL Lyo darf nur auf sichtbare Applikationsstellen gesprüht werden.

TISSEEL Lyo darf nur gemäß den Anweisungen und unter Verwendung der Produkte und Geräte rekonstituiert bzw. verabreicht werden, die für dieses Produkt empfohlen werden (siehe Abschnitt 6.6).

Für die Sprühapplikation siehe Abschnitte 4.4 und 6.6 mit besonderen Empfehlungen zum erforderlichen Druck und Gewebeabstand je nach Art des Eingriffs und zur Länge der Applikationshilfen.

Bei operativen Verfahren, die nur kleine Mengen des Fibrinklebers benötigen, wird empfohlen die ersten Tropfen des Produktes aus der Applikationskanüle herauszudrücken und zu verwerfen.

4.3 Gegenanzeigen

Die alleinige Anwendung von TISSEEL Lyo ist nicht angezeigt für die Behandlung von massiven und starken arteriellen oder venösen Blutungen.

TISSEEL Lyo darf nicht als Ersatz von Hautnähten zum Verschluss chirurgischer Wunden eingesetzt werden.

TISSEEL Lyo darf nicht intravasal angewendet werden. Die intravasale Anwendung kann zu lebensbedrohlichen thromboembolischen Ereignissen führen.

TISSEEL Lyo darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nur zum Auftragen auf die Wunde. Nicht für die intravasale Anwendung. Bei versehentlicher intravasaler Verabreichung können lebensbedrohliche thromboembolische Komplikationen auftreten.

Vorsicht bei der Druckgasanwendung von Fibrinklebern
Jede Druckgasanwendung birgt das mögliche Risiko einer Luft- oder Gasembolie, Geweberuptur oder Gaseinschlüssen mit Kompressionsdruck, was lebensbedrohlich sein kann.

TISSEEL Lyo soll nur als dünne Schicht aufgetragen werden. Eine zu dicke Schicht kann die Wirksamkeit des Produkts und die Wundheilung negativ beeinflussen.

Bei der Verwendung von Sprühgeräten mit Druckgasreglern zur Verabreichung von Fibrinklebern sind lebensbedrohliche/tödliche Luft- oder Gasembolien aufgetreten. Dieses Ereignis scheint mit der Verwendung von Spray-Sets mit höherem als dem empfohlenen Druck und/oder mit einem zu geringen Abstand zur Gewebeoberfläche zusammenzuhängen. Das Risiko scheint höher zu sein, wenn Fibrinkleber mit Luft aufgesprüht werden, als beim Sprühen mit CO₂ und ist daher beim Aufsprühen von TISSEEL Lyo auf offene Operationswunden nicht auszuschließen.

Wird TISSEEL Lyo mittels Sprühapplikation aufgetragen, muss sichergestellt werden, dass ein Druck verwendet wird, der im vom Hersteller des Sprühgeräts empfohlenen Druckbereich liegt (siehe Tabelle 6.6 für Drücke und Abstände).

TISSEEL Lyo darf nur per Sprühapplikation verabreicht werden, wenn der Sprühabstand exakt beurteilt werden kann. Nicht näher als im empfohlenen Abstand aufsprühen.

Beim Aufsprühen von TISSEEL Lyo sollen Änderungen von Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung und endexpiratorischem CO₂ überwacht werden, da die Möglichkeit einer Luft- oder Gasembolie besteht (siehe auch Abschnitt 4.2).

TISSEEL Lyo darf nicht mit Easy Spray / Spray Set in umschlossenen Körperhöhlen angewendet werden.

Vor der Anwendung von TISSEEL Lyo alle Körperteile außerhalb der zu behandelnden Fläche sorgfältig schützen/abdecken, um eine Geweheadhäsion an einer unerwünschten Stelle zu vermeiden.

Werden Fibrinkleber in umschlossenen Bereichen wie z.B. Gehirn oder Rückenmark angewendet soll das Risiko von Kompressionskomplikationen berücksichtigt werden.

Um eine vollständige Durchmischung der Kleberprotein- und Thrombinkomponente sicherzustellen, sollten unmittelbar vor Anwendung die ersten Tropfen des Produktes aus der Applikationskanüle herausgedrückt und verworfen werden.

Wie bei allen Proteinprodukten sind allergische Überempfindlichkeitsreaktionen nicht ausgeschlossen.

Eine intravaskuläre Verabreichung kann die Wahrscheinlichkeit und Schwere von akuten Überempfindlichkeitsreaktionen bei empfindlichen Patienten erhöhen.

Im Zusammenhang mit TISSEEL Lyo wurde über Überempfindlichkeits- und anaphylaktische Reaktionen (auch lebensbedrohliche, einschließlich anaphylaktischem Schock) berichtet. Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen können Nesselsucht, generalisierte Urtikaria, Engegefühl in der Brust, Stenoseatmung und Hypotonie einschließen. Bei Auftreten eines dieser Symptome ist die Anwendung unverzüglich abzubrechen und die derzeit gültigen Standardmaßnahmen für eine Schockbehandlung sind durchzuführen. Verbleibendes Produkt soll vom Verabreichungsort entfernt werden.

TISSEEL Lyo enthält ein synthetisches Protein (Aprotinin). Auch in Fällen einer strikt lokalen Anwendung besteht das Risiko einer anaphylaktischen Reaktion, die auf Aprotinin zurückzuführen ist. Das Risiko scheint bei Patienten mit einer vorangegangenen Exposition erhöht zu sein, selbst wenn es früher gut vertragen wurde. Deshalb soll jede Anwendung von Aprotinin oder aprotininhaltigen Produkten in der Krankengeschichte des Patienten vermerkt werden.

Da synthetisches Aprotinin eine idente Struktur wie bovines Aprotinin hat, soll die Anwendung von TISSEEL Lyo bei Patienten mit Allergien gegen bovines Protein sorgfältig abgewogen werden.

In zwei retrospektiven, nicht randomisierten Studien in der koronaren Bypass-Chirurgie zeigten Patienten, die Fibrinkleber erhielten ein statistisch signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko. Obwohl diese Studien keinen kausalen Zusammenhang belegen, kann ein Zusammenhang zwischen dem erhöhten Risiko und der Verabreichung von TISSEEL nicht ausgeschlossen werden. Um eine unerwünschte intravasale Verabreichung zu vermeiden, ist daher besondere Vorsicht geboten.

Eine Injektion in die Nasenschleimhaut muss unbedingt vermieden werden, da dies zu thromboembolischen Komplikationen im Bereich der Arteria ophthalmica führen kann.

Eine Injektion von TISSEEL Lyo in das Gewebe birgt das Risiko einer lokalen Gewebeschädigung.

TISSEEL Lyo soll nur als dünne Schicht aufgetragen werden. Ein zu dickes Fibringerinnsel kann sich negativ auf die Wirksamkeit des Produkts und die Wundheilung auswirken.

Polysorbat 80 kann örtlich begrenzte Hautreizungen z.B. Kontaktdermatitis hervorrufen.

Standardmaßnahmen zur Verhinderung von Infektionen, die durch aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln übertragen werden können, schließen die Auswahl der Spender, die Testung der Einzelspenden und der Plasmapools auf spezifische

Infektionsmarker und die Durchführung effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung/Abtrennung von Viren mit ein. Trotzdem sind bei der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln Infektionskrankheiten durch Übertragung von Erregern - auch bislang unbekannter Natur - nicht völlig auszuschließen.

Diese Maßnahmen werden für umhüllte Viren wie z.B. das Humane Immundefizienz Virus (HIV), das Hepatitis B-Virus (HBV) und das Hepatitis C-Virus (HCV) sowie für das nicht umhüllte Hepatitis A-Virus (HAV) für wirksam erachtet.

Diese Maßnahmen können gegebenenfalls bei manchen nicht umhüllten Viren, wie z.B. Parvovirus B19, eingeschränkt wirksam sein. Parvovirus B19 Infektionen können bei Schwangeren (foetale Infektion) und Personen mit Immundefekten oder gesteigerter Erythropoese (z.B. hämolytische Anämie) schwerwiegende Folgen haben.

Wird ein aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellter Fibrinkleber regelmäßig/wiederholt verabreicht, müssen geeignete Impfungen (Hepatitis A und B) in Betracht gezogen werden.

Im Interesse des Patienten wird empfohlen, bei jeder Verabreichung von TISSEEL Lyo den Produktnamen und die Chargennummer zu dokumentieren um die Verbindung zwischen Patient und Produkt herstellen zu können.

Arzneimittel, die oxidierte Zellulose enthalten, sollen nicht zusammen mit TISSEEL Lyo angewendet werden (siehe Abschnitt 6.2 Inkompatibilitäten).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Wie auch vergleichbare Produkte oder Thrombinlösungen kann das Produkt durch den Kontakt mit Lösungen, die Alkohol, Jod oder Schwermetalle enthalten (z. B. antiseptische Lösungen), denaturiert werden. Solche Substanzen sollten vor der Anwendung des Produkts weitestgehend entfernt werden. Siehe Abschnitt 6.2.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Unbedenklichkeit von Fibrinklebern/Hämostatika während der Schwangerschaft und Stillzeit wurde nicht in kontrollierten klinischen Studien untersucht. Tierversuche sind nicht aussagekräftig, um die Sicherheit bezüglich Reproduktion, embryonaler und fetaler Entwicklung, Schwangerschaftsverlauf sowie peri- und postnataler Entwicklung zu beurteilen.

Daher darf das Präparat während der Schwangerschaft und Stillzeit nur bei klarer Indikation verabreicht werden.

Informationen zu Parvovirus B19 Infektion siehe Abschnitt 4.4.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend

4.8 Nebenwirkungen

In seltenen Fällen können bei Patienten, die mit Fibrinkleber/Hämostatika behandelt werden, Überempfindlichkeits- oder allergische Reaktionen auftreten (z. B. Angioödem,

Brennen und Stechen an der Applikationsstelle, Bradykardie, Bronchospasmus, Schüttelfrost, Atembeschwerden, flüchtige Hautrötungen ("Flush"), generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Juckreiz, Ruhelosigkeit, Parästhesie, Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Kribbeln, Erbrechen und Stenoseatmung). Anaphylaktische Reaktionen und anaphylaktischer Schock schließen einen tödlichen Ausgang mit ein.

In Einzelfällen können diese Reaktionen bis zur schweren Anaphylaxie fortschreiten. Solche Reaktionen können besonders dann beobachtet werden, wenn das Präparat wiederholt oder bei Patienten angewendet wird, bei denen bereits früher eine Überempfindlichkeit gegenüber Aprotinin (siehe Abschnitt 4.4.) oder einen anderen Bestandteil des Produkts aufgetreten ist.

Selbst wenn eine wiederholte Behandlung mit TISSEEL Lyo gut vertragen wurde, kann eine weitere Applikation von TISSEEL Lyo oder eine systemische Verabreichung von Aprotinin schwere anaphylaktische Reaktionen zur Folge haben.

In seltenen Fällen können Antikörper gegen Bestandteile des Fibrinklebers/Hämostatikums auftreten.

Eine versehentliche intravasale Injektion kann zu thromboembolischen Ereignissen und DIC führen. Zudem besteht das Risiko einer anaphylaktischen Reaktion (siehe Abschnitt 4.4).

Hinweise zur Sicherheit in Bezug auf übertragbare Erreger siehe Abschnitt 4.4.

Die in diesem Abschnitt angeführten Nebenwirkungen wurden im Rahmen von klinischen Studien zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von TISSEEL und der Post-Marketing Überwachung (in untenstehender Tabelle mit ^P markiert) von Baxter Fibrinklebern berichtet. In diesen klinischen Studien wurde TISSEEL zur Verbesserung der Hämostase in der kardiovaskulären Chirurgie, beim totalen Hüftgelenkersatz und bei Operationen an Leber und Milz verabreicht. Andere klinische Studien umfassten die Klebung von Lymphgefäßen bei Patienten mit axillärer Lymphknotenentfernung, die Klebung von Colonanastomosen und die Duraklebung in der Fossa posterior. Da die Häufigkeit von Nebenwirkungen im Rahmen der Post-Marketing Überwachung nicht berechnet werden kann, wurde, soweit möglich, das obere Limit des 95%-Konfidenzintervalls unter Verwendung der „Regel aus drei“ in folgender Weise bestimmt: $3/1146 = 0,0026$ oder $0,26\%$ was „gelegentlich“ bedeutet (wobei 1146 die Gesamtzahl der Patienten ist, denen TISSEEL in den klinischen Studien, die in der Fachinformation angegeben sind, verabreicht wurde).

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse	Bevorzugter Begriff (MedDRA Terminologie)	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Postoperative Wundinfektion	Häufig

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Erhöhung von Fibrinabbauprodukten	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen ^{*, P}	Gelegentlich
	Anaphylaktische Reaktionen ^{*, P}	Gelegentlich
	Anaphylaktischer Schock ^{*, P}	Gelegentlich
	Parästhesie ^P	Gelegentlich
	Bronchospasmus ^P	Gelegentlich
	Stenoseatmung (Giemen) ^P	Gelegentlich
	Juckreiz ^P	Gelegentlich
	Hautrötung ^P	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Sensorische Missempfindungen	Häufig
Herzerkrankungen	Bradykardie ^P	Gelegentlich
	Tachykardie ^P	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Axillarvenenthrombose ^{**}	Häufig
	Blutdruckabfall	Selten
	Hämatome (NOS) ^P	Gelegentlich
	Arterielle Embolie ^P	Gelegentlich
	Luftembolie ^{***, P}	Nicht bekannt
	Cerebralarterienembolie ^P	Gelegentlich
	Hirnfarkt ^{**; P}	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe ^P	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Gelegentlich
	Darmverschluss ^P	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag	Häufig
	Urtikaria ^P	Gelegentlich
	Verzögerte Heilung ^P	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gliederschmerzen	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen	Häufig
	Erhöhte Körpertemperatur	Häufig
	Hautrötung ^P	Gelegentlich
	Ödeme ^P	Gelegentlich
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Prozedurale Schmerzen	Gelegentlich
	Serome	Sehr häufig
	Angioödem ^P	Gelegentlich

* Anaphylaktische Reaktionen und anaphylaktischer Schock schließen einen tödlichen Ausgang mit ein.

** als Ergebnis intravaskulärer Anwendung in den Sinus petrosus superior

*** wie bei anderen Fibrinklebern trat unter Verwendung von Sprühgeräten mit Druckgas oder Druckluft eine lebensbedrohliche/tödliche Luft- oder Gasembolie auf; dieses Ereignis scheint mit der unsachgemäßen Verwendung von Sprühgeräten (z.B. mit höherem als dem empfohlenen Druck und/oder mit einem zu geringen Abstand zur Gewebeoberfläche) zusammenzuhängen.

^P Nebenwirkungen aus der Post-Marketing Überwachung

Klassenwirkungen

Andere Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Klasse der Fibrinkleber/Hämostatika umfassen Überempfindlichkeitsreaktionen, die sich als Irritationen am Verabreichungsort,

Unwohlsein in der Brust, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Lethargie, Unruhe und Erbrechen manifestieren können.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Österreich:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

A-1200 Wien

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lokale Hämostatika Kombinationen, ATC-Code: B02BC30; Gewebekleber, ATC-Code: V03AK

Die Fibrinklebung entspricht der letzten Phase der physiologischen Blutgerinnung. Fibrinogen wird durch Aufspaltung in Fibrinmonomere und Fibrinpeptide in Fibrin umgewandelt. Die Fibrinmonomere bilden durch Aggregation ein Fibringerinnsel. Faktor XIII wird durch die gemeinsame Wirkung von Thrombin und Calciumionen zu Faktor XIIIa aktiviert, der das Gerinnsel durch Quervernetzung der Fibrinfasern stabilisiert.

Bei fortschreitender Wundheilung wird durch Plasmin eine erhöhte fibrinolytische Aktivität induziert und der Abbau von Fibrin zu Fibrinabbauprodukten initiiert. Dieser proteolytische Abbau von Fibrin wird durch Antifibrinolytika gehemmt. Aprotinin ist als Antifibrinolytikum in TISSEEL Lyo enthalten, um einen vorzeitigen Abbau des Gerinnsels zu verhindern.

Zum Nachweis der Wirksamkeit wurden *in vivo* Studien an 4 Tiermodellen, die die Patientensituation möglichst genau imitierten, durchgeführt. TISSEEL war hinsichtlich der primären und sekundären Hämostase sowie der Wundheilung wirksam.

Klinische Studien zum Nachweis der Hämostase und Unterstützung der Naht wurden bei insgesamt 213 Patienten (120 mit TISSEEL, 93 in der Kontrollgruppe) in der Gefäßchirurgie mit ePTFE-Gefäßprothese, bei insgesamt 70 Patienten (35 mit TISSEEL, 35 in der Kontrollgruppe) mit Leberteilresektion und bei insgesamt 317 Patienten (157 mit TISSEEL und 160 mit einer früheren, einfach virusinaktivierten Form des Produktes als Kontrolle) in der Herzchirurgie mit kardiopulmonalem Bypass und medianer Sternotomie durchgeführt.

Die Wirksamkeit von TISSEEL bei der Versiegelung von Colonanastomosen bei Traumatopatienten als Ergänzung zu herkömmlichen Methoden zum Verschluss einer temporären Colostomie wurde 1986 in einer randomisierten, kontrollierten, prospektiven

Studie an einem Zentrum an insgesamt 120 Patienten (61 mit TISSEEL und 59 in der Kontrollgruppe) nachgewiesen.

Die Wirksamkeit von TISSEEL bei der Fixierung von subkutan implantierten leichtgewichtigen (Polypropylen)-Netzen wurde in einer randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Studie, durchgeführt von 2009 – 2012, bestätigt. Im Vergleich zu einer primären Naht (PN) als Kontrolle wurde TISSEEL angewendet, um ein leichtgewichtiges Netz in der Onlay- (OMR, N=188, p=0,0016 vs. PN) und Sublay-Position (SMR, N=185, p=0,05 vs. PN) zu fixieren, um das Gewebe zu verstärken und Narbenhernien in einer Hochrisiko-Patientengruppe vorzubeugen. Es ergab sich kein Unterschied zwischen OMR und SMR (p=0,31).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

TISSEEL Lyo ist nur zur Anwendung auf Wundflächen bestimmt.

Eine intravasale Verabreichung ist kontraindiziert. Folglich wurden keine pharmakokinetischen Studien zur intravasalen Anwendung beim Menschen durchgeführt.

Pharmakokinetikstudien an verschiedenen Versuchstierspezies wurden nicht durchgeführt.

Fibrinkleber/Hämostatika werden genau wie körpereigenes Fibrin mittels Fibrinolyse und Phagozytose verstoffwechselt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aufgrund seiner Beschaffenheit und der speziellen Art der Anwendung (in der Regel einmalige, nur in Ausnahmefällen wiederholte Applikation weniger ml) und Wirkungsweise (lokale Wirksamkeit ohne systemische Wirkung oder Verteilung in andere Organe oder Gewebe) liegen keine präklinischen Daten zur Sicherheit von TISSEEL Lyo hinsichtlich chronischer Toxizität sowie Kanzerogenität, reproduktiver- und Entwicklungstoxizität oder Immunstimulation vor.

Untersuchungen zur Toxizität nach einmaliger Verabreichung an Ratten und Kaninchen haben keine Hinweise auf eine akute Toxizität von TISSEEL Lyo ergeben. Weiters gab es bei entsprechenden *in vitro* Tests keine Hinweise auf Mutagenität. Die Kleberprotein-Lösung zeigte auch *in vitro*, bei humanen Fibroblasten-Kulturen eine ausgezeichnete zelluläre Verträglichkeit und keinerlei Zytotoxizität. Basierend auf umfangreichen Literaturrecherchen kann jeglicher negative Einfluss oder Toxizität durch Rückstände der S/D Reagentien auf TISSEEL Lyo ausgeschlossen werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Komponente 1: Kleberprotein-Lösung: Humanalbumin
L-Histidin
Nicotinamid
Natriumcitrat-Dihydrat
Polysorbat 80 (Tween 80)
Wasser für Injektionszwecke

Komponente 2: Thrombinlösung: Humanalbumin
Natriumchlorid

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Arzneimittel, die oxidierte Zellulose enthalten, sollen nicht zusammen mit TISSEEL Lyo verwendet werden, da sich der niedrige pH-Wert negativ auf die Thrombinaktivität auswirkt.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die rekonstituierten sterilen Lösungen innerhalb von 4 Stunden verwenden. Werden die rekonstituierten sterilen Lösungen nicht unverzüglich verwendet, können diese bei 37°C oder Raumtemperatur ohne Rühren aufbewahrt werden. Nach Rekonstitution dürfen die Lösungen nicht gekühlt oder eingefroren werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Sämtliche Komponenten von TISSEEL Lyo sind in Glasflaschen abgefüllt (Tisseel-Pulver, Füllgröße 5 ml, in Glasflaschen vom Typ II; alle anderen Füllgrößen in Glasflaschen vom Typ I, entsprechend Ph. Eur.). Die Durchstechflasche mit dem Tisseel-Pulver ist mit einem Magnetrührer versehen.

Die Gummistopfen von Tisseel-Pulver und Thrombin-Pulver bestehen aus Butylkautschuk. Die Gummistopfen der Aprotinin Lösung und Calciumchlorid Lösung bestehen aus Halogenbutylkautschuk.

Packungsinhalt

- 1 Durchstechflasche mit Tisseel Pulver (Komponente 1, lyophilisiert, mit 91 mg/ml Fibrinogen vom Menschen)
- 1 Durchstechflasche mit Thrombin Pulver (Komponente 2, lyophilisiert, mit 500 I.E./ml Thrombin vom Menschen)
- 1 Durchstechflasche mit Aprotinin Lösung (Lösungsmittel für Komponente 1 mit 3.000 KIE/ml synthetischem Aprotinin)
- 1 Durchstechflasche mit Calciumchlorid Lösung (Lösungsmittel für Komponente 2 mit 40 µmol/ml Calciumchlorid-Dihydrat)
- 1 Duploject System Gerätesatz zur Rekonstitution und Applikation bestehend aus:
 - 1 Duploject Doppelspritzenhalterung
 - 2 Anschluss-Stücken
 - 2 blau markierten Einmalspritzen für Tisseel
 - 2 schwarz markierten Einmalspritzen für Thrombin
 - 4 Einmalkanülen
 - 4 Applikationskanülen (stumpf)

Packungsgrößen

TISSEEL Lyo ist in folgenden Packungsgrößen verfügbar: 1 x 2 ml (1ml+1ml), 1 x 4 ml (2ml+2ml), 1 x 10 ml (5ml+5ml)

1 ml, 2 ml oder 5 ml Kleberprotein (Tisseel)-Lösung ergeben mit 1 ml, 2 ml oder 5 ml Thrombin-Lösung 2 ml, 4 ml oder 10 ml gebrauchsfertiges Endprodukt. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

Das Set zur Rekonstitution und Applikation (DUPLOJECT-System) ist nur zum Einmalgebrauch bestimmt. Nicht aufbereiten und/oder erneut sterilisieren!

Weiteres Zubehör für die Applikation des Produkts kann über BAXTER bezogen werden.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeines

Vor der Anwendung von TISSEEL Lyo alle Körperteile außerhalb der zu behandelnden Fläche sorgfältig abdecken, um eine Geweheadhäsion an einer unerwünschten Stelle zu vermeiden.

Um zu verhindern, dass TISSEEL Lyo an OP-Handschuhen oder Instrumenten anhaftet, diese vor dem Kontakt mit Kochsalzlösung befeuchten.

Als Richtlinie zur Klebung von Flächen gilt: 1 Packung von TISSEEL Lyo 2 ml (d. h. 1 ml Kleberprotein-Lösung plus 1 ml Thrombinlösung) reicht für eine Fläche von mindestens 10 cm².

Die erforderliche Dosis hängt von der Größe der zu klebenden Oberfläche ab. Die beiden Komponenten von TISSEEL Lyo NICHT separat anwenden. Beide Komponenten müssen zusammen angewendet werden.

Vorbereitung und Rekonstitution

Vor der Rekonstitution der Fibrinkleberkomponenten die Gummistopfen sämtlicher Durchstechflaschen reinigen.

Einen direkten Kontakt zwischen dem Desinfektionsmittel und dem Produkt unbedingt vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

I. Vorbereitung der Kleberprotein-Lösung (Komponente 1)

Das Tisseel-Pulver wird mit der Aprotininlösung aufgelöst und bildet die Kleberprotein-Lösung.

Das Tisseel-Pulver mittels des Wärme- und Rührgeräts FIBRINOTHERM rekonstituieren (empfohlene Methode). Alternativ kann ein steriles Wasserbad mit einer Temperatur von 33 – 37 °C verwendet werden.

Rekonstitution mit dem FIBRINOTHERM-Gerät:

Das FIBRINOTHERM-Gerät hält die Temperatur bei 37 °C konstant. Zudem wird die Lösungszeit des Tisseel-Pulvers mit Hilfe des in jeder Durchstechflasche mit Tisseel-Pulver enthaltenen Magnetührers verkürzt.

- Die Durchstechflaschen mit dem Tisseel-Pulver und der Aprotininlösung in die entsprechenden Öffnungen des FIBRINOTHERM-Geräts stellen und etwa 3 Minuten lang vorwärmen.
- Die Aprotininlösung mit einer Kanüle und der blau markierten Spritze aus dem sterilen Rekonstitutionsset in die Durchstechflasche mit dem Tisseel-Pulver überführen. Die Durchstechflasche mit dem Tisseel-Pulver in die Rühröffnung des FIBRINOTHERM-Geräts stellen (ggf. einen geeigneten Adapter verwenden) und rühren, bis das Pulver vollständig gelöst ist. Die Rekonstitution ist abgeschlossen, sobald keine Partikel mehr sichtbar sind, wenn die Durchstechflasche gegen das Licht gehalten wird. Sind noch Partikel vorhanden, die Lösung ein paar Minuten lang weiter bei 37 °C rühren, bis das Pulver vollständig gelöst ist. Dann den Magnetrührer ausschalten.

Hinweis: Nicht zu viel rühren, da sonst die Qualität des Produkts beeinträchtigt werden kann!

- Die Kleberprotein-Lösung ohne Rühren bei 37 °C aufbewahren, wenn sie nicht sofort verwendet wird. Um die Homogenität sicherzustellen, die Kleberprotein-Lösung kurz umrühren oder schwenken, bevor Sie sie in die blau markierte Spritze aufziehen, die in dem doppelt steril verpackten Applikationsset mitgeliefert wird.
- Die rekonstituierte Kleberprotein-Lösung unter sterilen Bedingungen aus der Durchstechflasche entnehmen.

Weitere Anweisungen bitte der Bedienungsanleitung für das FIBRINOTHERM-Gerät entnehmen.

Rekonstitution unter Verwendung eines Wasserbads:

- Die Durchstechflaschen mit dem Tisseel-Pulver und der Aprotininlösung etwa 3 Minuten lang in einem Wasserbad bei 33 – 37 °C vorwärmen. (Auf keinen Fall über 37 °C erwärmen!)
- Die Aprotininlösung mit einer Kanüle und der blau markierten Spritze aus dem sterilen Rekonstitutionsset in die Durchstechflasche mit dem Tisseel-Pulver überführen.
- Die Durchstechflasche mit dem Tisseel-Pulver für eine Minute wieder in das Wasserbad mit 33 – 37 °C zurückstellen.
- Kurz schwenken; dabei aber eine Schaumbildung möglichst vermeiden. Dann die Durchstechflasche in das Wasserbad zurückstellen und regelmäßig auf vollständige Auflösung überprüfen. Die Rekonstitution ist abgeschlossen, sobald keine Partikel mehr sichtbar sind, wenn die Durchstechflasche gegen das Licht gehalten wird. Sind noch Partikel vorhanden, die Durchstechflasche ein paar Minuten lang weiter bei einer Temperatur von 33 – 37 °C halten und schwenken, bis das Pulver vollständig gelöst ist.
- Die Kleberprotein-Lösung nach der vollständigen Auflösung bei einer Temperatur von 33 – 37 °C halten, wenn sie nicht sofort verwendet wird. Um die Homogenität sicherzustellen, die Kleberprotein-Lösung kurz schwenken, bevor Sie sie in die blau markierte Spritze aufziehen, die in dem doppelt steril verpackten Applikationsset mitgeliefert wird.
- Die rekonstituierte Kleberprotein-Lösung unter sterilen Bedingungen aus der Durchstechflasche nehmen.

Hinweis: Wenn für die Rekonstitution anstatt des FIBRINOTHERM-Geräts ein Wasserbad verwendet wird, unbedingt sorgfältig darauf achten, dass die Durchstechflasche nicht untergetaucht wird, um vor allem das Septum vor einer Kontamination zu schützen.

II. Vorbereitung der Thrombinlösung (Komponente 2):

Das Thrombinpulver mit der Calciumchlorid-Lösung auflösen; dabei entsteht die Thrombinlösung. Den Inhalt der Durchstechflasche mit der Calciumchlorid-Lösung in die Thrombin-Flasche überführen. Dazu die zweite Kanüle und die schwarz markierte Spritze aus dem sterilen Rekonstitutionsset verwenden.

Kurz schwenken, um die lyophilisierte Substanz aufzulösen. Zum Wärmen der Thrombinlösung entweder das FIBRINOTHERM-Gerät oder ein Wasserbad verwenden. Die Thrombinlösung bis zur Verwendung bei einer Temperatur von 33 – 37 °C halten. Vor Gebrauch die Thrombinlösung mit der zweiten Kanüle und der schwarz markierten Spritze aufziehen, die in dem doppelt steril verpackten Applikationsset mitgeliefert wird.

Hinweis: Spritzen und Kanülen, die bereits für die Rekonstitution einer Komponente eingesetzt wurden, dürfen auf keinen Fall für die Rekonstitution der anderen Komponente verwendet werden, da sich diese Komponente sonst in der Durchstechflasche oder in der Spritze vorzeitig verfestigen würde.

III. Anwendung der rekonstituierten Fibrinkleberkomponenten

Beide Fibrinkleberkomponenten müssen innerhalb von 4 Stunden nach der Rekonstitution verbraucht werden. Nach Rekonstitution dürfen die Lösungen nicht gekühlt oder eingefroren werden.

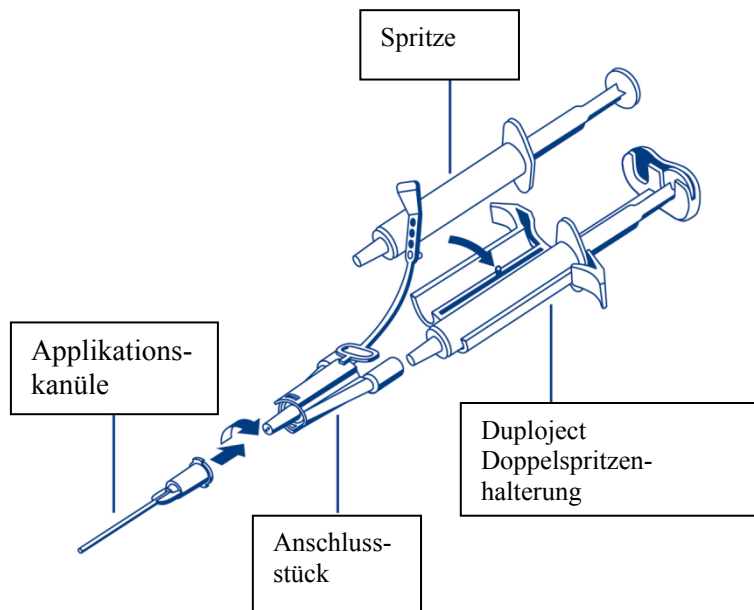
Die Kleberprotein- und die Thrombinlösungen sollten klar bis leicht opaleszent sein. Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen aufweisen, nicht verwenden. Vor der Anwendung die rekonstituierten Lösungen visuell auf ungelöste Partikel, Verfärbung oder sonstige Veränderungen im Aussehen überprüfen. Bei Auftreten eines der Obengenannten müssen die Lösungen verworfen werden.

TISSEEL Lyo vor der Anwendung auf 33 – 37 °C erwärmen. TISSEEL Lyo eine Temperatur von 37 °C NICHT überschreiten lassen. NICHT in der Mikrowelle erwärmen.

Für die Applikation die beiden Einmalspritzen mit der rekonstituierten Kleberprotein-Lösung und der Thrombinlösung in die DUPLOJECT-Doppelspritzenhalterung einsetzen und diese mit einem Anschluss-Stück und einer Applikationskanüle verbinden. Sämtliche dafür benötigten Elemente befinden sich im doppelt steril verpackten Applikationsset.

Der gemeinsame Kolben der DUPLOJECT-Doppelspritzenhalterung stellt sicher, dass gleiche Mengen der beiden Kleberkomponenten über das Anschluss-Stück in die Applikationskanüle gelangen, wo sie gemischt und anschließend aufgetragen werden.

Handhabungshinweise



- Die beiden Spritzen mit der Kleberprotein-Lösung und der Thrombinlösung in die Doppelspritzenhalterung einlegen. Die beiden Spritzen müssen mit den gleichen Volumina gefüllt sein.
- Die gesamte Luft aus der Spritze drücken, bevor Applikationshilfen angeschlossen werden.
- Das Anschluss-Stück ausrichten und seitlich an der Spritze am Loch für die Sicherungslasche befestigen.
- Die Konusse der beiden Spritzen mit dem Anschluss-Stück verbinden. Dabei auf festen Halt achten. Das Anschluss-Stück mit der Sicherungslasche an der DUPLOJECT-Doppelspritzenhalterung fixieren. Sollte die Sicherungslasche reißen, das im Kit enthaltene Ersatz-Anschluss-Stück verwenden. Sollte kein Ersatz-Anschluss-Stück vorhanden sein, kann das System trotzdem verwendet werden, sofern sorgfältig darauf geachtet wird, dass die Verbindung fest sitzt und dicht ist.
- Die zurückbleibende Luft im Anschluss-Stück NICHT herausdrücken.
- Eine Applikationskanüle auf das Anschluss-Stück stecken. Die Luft im Anschluss-Stück und in der Applikationskanüle ERST bei der eigentlichen Applikation mit herausdrücken, da sonst möglicherweise die Applikationskanüle verstopfen könnte.
- Die gemischte Kleberprotein-Thrombinlösung auf die zu behandelnde Oberfläche oder auf die Flächen der zu verklebenden Teile auftragen.

Verabreichung

Vor dem Aufbringen von TISSEEL Lyo muss die Wundoberfläche mittels Standardtechniken (z. B. intermittierende Anwendung von Kompressen, Tupfern, Anwendung von Saugern) getrocknet werden. Druckluft oder Druckgas darf nicht zum Trocknen der Oberfläche verwendet werden.

- Die gemischte Kleberprotein-Thrombinlösung auf die zu behandelnde Oberfläche oder auf die Flächen der zu verklebenden Teile auftragen, indem die Doppelkolbenstange langsam von hinten hinunter gedrückt wird.

- Bei operativen Eingriffen, welche die Anwendung eines minimalen Volumens eines Fibrinklebers erfordern, wird empfohlen, die ersten Tropfen des Produktes herauszudrücken und zu verwerfen.
- Nach Auftragen von TISSEEL Lyo mindestens 2 Minuten vergehen lassen, um eine ausreichende Polymerisation zu erzielen.

Hinweis: Wenn das Auftragen der Fibrinkleberkomponenten unterbrochen wird, kann es zu einer Verstopfung der Kanüle kommen. Die Applikationskanüle in diesem Falle unmittelbar vor der Fortsetzung der Applikation gegen eine neue austauschen. Sollten die Öffnungen des Anschluss-Stücks verstopft sein, das mitgelieferte Ersatz-Anschluss-Stück verwenden.

Wegen der hohen Konzentration der Thrombinlösung (500 I.E./ml) setzt die Verfestigung des Fibrinklebers innerhalb von Sekunden nach Vereinigung der Kleberkomponenten ein.

Der Fibrinkleber kann auch mit anderem von Baxter geliefertem Zubehör aufgetragen werden, das sich besonders für beispielsweise den endoskopischen Einsatz, die minimal-invasive Chirurgie oder die Applikation auf große oder schwer zugängliche Flächen eignet. Beim Einsatz solcher Applikationshilfen bitte sorgfältig nach Bedienungsanleitung vorgehen.

Bei bestimmten Anwendungen wird auch biokompatibles Material wie Kollagenvlies als Träger- und Verstärkermaterial mit eingesetzt.

Sprühapplikation

Wird TISSEEL Lyo mithilfe eines Sprühgeräts aufgetragen, muss sichergestellt werden, dass der Druck und der Gewebeabstand innerhalb der folgenden, vom Hersteller empfohlenen Bereiche liegen:

Empfohlener Druck, Gewebeabstand und Sprühgeräte für die Applikation von TISSEEL Lyo					
Art der Chirurgie	Zu verwendendes Sprühset	Zu verwendende Applikationshilfe	Zu verwendender Druckregler	Empfohlener Abstand vom Zielgewebe	Empfohlener Sprühdruk
Offene Wunde	Tisseel / Artiss Spray Set	n. z.	EasySpray	10-15 cm	1,5-2,0 bar (21,5-28,5 psi)
	Tisseel / Artiss Spray Set 10er-Pack	n. z.	EasySpray		
Laparoskopie/ minimal invasive Eingriffe	n. z.	Duplospray MIS Applikator 20 cm	Duplospray MIS Regulator 1,5 bar	2-5 cm	1,2-1,5 bar (18-22 psi)
		Duplospray MIS Applikator 30 cm			
		Duplospray MIS Applikator 40 cm			
		Spray Set 360 Endoskopischer Applikator mit Snap Lock (Schnappverschluss)			
		Spray Set 360 Endoskopischer Applikator mit Sicherheitslasche			
		Austauschbare Spitze			

Beim Aufsprühen von TISSEEL Lyo sollen Änderungen von Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung und endexpiratorischem CO₂ überwacht werden, da die Möglichkeit einer Luft- oder Gasembolie besteht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Zur Anwendung von TISSEEL Lyo im umschlossenen Brust- oder Bauchraum wird das DuploSpray MIS Applikator und Regler System empfohlen. Bitte beachten Sie die Bedienungsanleitung des DuploSpray MIS Applikators.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Baxter Medical Products GmbH, Stella-Klein-Löw-Weg 15, A-1020 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr. 2-00209

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. Dezember 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. Dezember 2012

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2020

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten