

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TISSEEL – Διάλυμα για συγκόλληση ιστών

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Θάλαμος 1: Διάλυμα πρωτεΐνης συγκόλλησης

Ανθρώπινο Ινωδογόνο (ως πρωτεΐνη πήξης) 91 mg¹/ml
Απροτινίνη (συνθετική) 3.000 KIU²/ml

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Πολυσορβικό 80 0,6 – 1,9 mg/ml

Θάλαμος 2: Διάλυμα θρομβίνης

Ανθρώπινη θρομβίνη 500 IU³/ml
Χλωριούχο ασβέστιο διυδρικό 40 μmol/ml

1, 2 ή 5 ml διαλύματος πρωτεΐνης συγκόλλησης (με συνθετική απροτινίνη) και 1, 2 ή 5 ml διαλύματος θρομβίνης (με χλωριούχο ασβέστιο διυδρικό) ενώνονται και παρέχουν 2, 4 ή 10 ml διαλύματος συγκολλητικού ιστών έτοιμου προς χρήση.

Μετά την ανάμειξη	1 ml	2 ml	4 ml	10 ml
Θάλαμος 1: Διάλυμα πρωτεΐνης συγκόλλησης				
Ανθρώπινο ινωδογόνο (ως πρωτεΐνη πήξης)	45,5 mg	91 mg	182 mg	455 mg
Συνθετική Απροτινίνη	1.500 KIU	3.000 KIU	6.000 KIU	15.000 KIU
Θάλαμος 2: Διάλυμα θρομβίνης				
Ανθρώπινη θρομβίνη	250 IU	500 IU	1.000 IU	2.500 IU
Χλωριούχο ασβέστιο διυδρικό	20 μmol	40 μmol	80 μmol	200 μmol

Το TISSEEL περιέχει Ανθρώπινο Παράγοντα XIII συν-κεκαθαρμένος με Ανθρώπινο Ινωδογόνο σε ποσότητα που κυμαίνεται από 0,6 – 5 IU/ml.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για συγκόλληση ιστών.

Τα κατεψυγμένα διαλύματα είναι άχρωμα έως υποκίτρινα, ιριδίζοντα.

¹ Περιεχόμενο σε ολική συγκέντρωση πρωτεΐνης 96-125 mg/ml

² 1 EPU (European Pharmacopoeia Unit) αντιστοιχεί σε 1800 KIU (Kallidinogenase Inactivator Unit)

³ Η δραστητικότητα της θρομβίνης υπολογίζεται με χρήση του ισχύοντος Διεθνούς Προτύπου της ΠΟΥ για τη θρομβίνη.

Μετά την απόψυξη είναι άχρωμα έως υποκίτρινα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Υποστηρικτική θεραπεία, όταν οι συνήθεις χειρουργικές διαδικασίες φαίνονται ανεπαρκείς (βλέπε σημείο 5.1).

- Για βελτίωση της αιμόστασης.
- Ως κόλλα ιστών για βελτίωση της επούλωσης των τραυμάτων ή για υποστήριξη των ραφών στην αγγειοχειρουργική και σε αναστομώσεις του γαστρεντερικού.
- Στη συγκόλληση ιστών, για τη βελτίωση της σύμφυσης του αφαιρεμένου ιστού (π.χ. χειρουργικοί κρημνοί, μοσχεύματα, επιδερμικά μοσχεύματα [mesh graft]).

Έχει αποδειχτεί η αποτελεσματικότητα του προϊόντος σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ηπαρίνη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η χρήση του TISSEEL πρέπει να γίνεται αποκλειστικά από έμπειρους χειρουργούς που έχουν εκπαιδευτεί στη χρήση του TISSEEL.

Δοσολογία

Η ποσότητα του TISSEEL που θα εφαρμοστεί και η συχνότητα της εφαρμογής πρέπει να βασίζονται πάντοτε στις υποκείμενες κλινικές ανάγκες του ασθενούς.

Η προς χορήγηση δόση καθορίζεται από ποικίλους παράγοντες, στους οποίους περιλαμβάνονται, μεταξύ άλλων, ο τύπος της χειρουργικής επέμβασης, το μέγεθος της περιοχής και ο τύπος της σχεδιαζόμενης εφαρμογής, καθώς και ο αριθμός των εφαρμογών.

Η εφαρμογή του προϊόντος πρέπει να εξατομικεύεται από τον θεράποντα ιατρό. Σε κλινικές δοκιμές, οι εξατομικευμένες δόσεις κυμάνθηκαν συνήθως από 4 έως 20 ml. Σε κάποιες διαδικασίες (π.χ. ηπατικά τραύματα, συγκόλληση μεγάλων επιφανειών με εγκαύματα), μπορεί να απαιτείται η χρήση μεγαλύτερων ποσοτήτων.

Η αρχική ποσότητα του προϊόντος που θα εφαρμοστεί σε μια επιλεγμένη ανατομική θέση ή σε συγκεκριμένη επιφάνεια πρέπει να είναι επαρκής για να καλύψει εξ ολοκλήρου την ενδεικνυόμενη περιοχή εφαρμογής. Η εφαρμογή μπορεί να επαναληφθεί, εάν είναι απαραίτητο. Όμως, αποφύγετε την επαναεφαρμογή σε προϋπάρχον στρώμα πολυμερισμένου TISSEEL, καθώς το TISSEEL δεν θα προσκολληθεί σ' ένα πολυμερισμένο στρώμα.

Ως κατευθυντήρια οδηγία για τη συγκόλληση επιφανειών, 1 συσκευασία TISSEEL των 2 ml (δηλαδή, 1 ml διαλύματος TISSEEL συν 1 ml διαλύματος θρομβίνης) είναι επαρκής για μια περιοχή τουλάχιστον 10 cm².

Όταν το TISSEEL εφαρμόζεται με ψεκάσμο, η ίδια ποσότητα είναι επαρκής για να καλύψει σημαντικά μεγαλύτερες επιφάνειες, σε συνάρτηση πάντα με τη συγκεκριμένη ένδειξη και το εξατομικευμένο περιστατικό.

Για να αποφευχθεί ο σχηματισμός εκτεταμένου κοκκιώδους ιστού και να εξασφαλισθεί σταδιακή απορρόφηση του στερεοποιημένου συγκολλητικού ιστών, συνιστάται να εφαρμόζεται όσο το δυνατόν λεπτότερο στρώμα TISSEEL.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του TISSEEL σε παιδιά δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Τρόπος χορήγησης

Για χρήση επί της βλάβης.

Προκειμένου να διασφαλιστεί η βέλτιστη ασφαλής χρήση του TISSEEL κατά την εφαρμογή με ψεκάσμο, θα πρέπει να ακολουθούνται οι παρακάτω συστάσεις:

Στη χειρουργική ανοικτών τραυμάτων – πρέπει να χρησιμοποιείται συσκευή ρύθμισης πίεσης που να παρέχει μέγιστη πίεση έως 2,0 bar (28,5 psi).

Στις ελάχιστες επεμβατικές/λαπαροσκοπικές διαδικασίες – πρέπει να χρησιμοποιείται συσκευή ρύθμισης πίεσης που να παρέχει μέγιστη πίεση έως 1,5 bar (22 psi) και να χρησιμοποιεί μόνο αέριο διοξείδιο του άνθρακα.

Πριν από την εφαρμογή του TISSEEL, η επιφάνεια του τραύματος πρέπει να στεγνώσει με τις συνήθεις τεχνικές (π.χ. διακοπτόμενη εφαρμογή κομπρεσών, τολύπια, χρήση συσκευών αναρρόφησης). Μην χρησιμοποιείτε συμπιεσμένο αέρα ή αέριο για να στεγνώσετε τη θέση.

Το TISSEEL πρέπει να εφαρμόζεται με ψεκάσμο μόνο σε θέσεις εφαρμογής οι οποίες είναι ορατές.

Η ανασύσταση και η χορήγηση του TISSEEL θα πρέπει να γίνονται μόνο σύμφωνα με τις οδηγίες και με τις συσκευές που συνιστώνται για αυτό το προϊόν (βλ. παράγραφο 6.6).

Για εφαρμογή με ψεκάσμο, βλ. παραγράφους 4.4 και 6.6 για συγκεκριμένες συστάσεις σχετικά με την απαιτούμενη πίεση και απόσταση από τον ιστό, ανάλογα με τη χειρουργική επέμβαση και το μήκος των άκρων της συσκευής εφαρμογής.

Για χειρουργικές επεμβάσεις στις οποίες απαιτείται η χρήση ελάχιστων όγκων συγκολλητικού ιστών, συνιστάται να αποβάλλονται και να απορρίπτονται οι πρώτες σταγόνες του προϊόντος.

4.3 Αντενδείξεις

Το TISSEEL μόνο του δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία εκτεταμένης ή σοβαρής αρτηριακής ή φλεβικής αιμορραγίας.

Το TISSEEL δεν ενδείκνυται να αντικαταστήσει τις ραφές στο δέρμα που προορίζονται να κλείσουν χειρουργικό τραύμα.

Το TISSEEL δεν πρέπει ποτέ να εφαρμόζεται ενδαγγειακά. Η ενδαγγειακή χορήγησή του μπορεί να προκαλέσει απειλητικά για τη ζωή θρομβοεμβολικά επεισόδια.

Το TISSEEL δεν πρέπει να εφαρμόζεται σε περίπτωση υπερευαισθησίας στις δραστικές ουσίες ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Για χρήση επί της βλάβης μόνο. Να μη χορηγείται ενδαγγειακά.

Απειλητικές για τη ζωή θρομβοεμβολικές επιπλοκές μπορεί να συμβούν, εάν το παρασκεύασμα χορηγηθεί ακουσίως ενδαγγειακά.

Απαιτείται προσοχή κατά την εφαρμογή συγκολλητικού ιστών με τη χρήση συμπιεσμένου αερίου.

Οποιαδήποτε εφαρμογή συμπιεσμένου αερίου σχετίζεται με ένα δυνητικό κίνδυνο εμβολής από αέρα ή αέριο, ρήξης ιστών ή παγίδευσης αερίου με συμπίεση, τα οποία μπορεί να είναι απειλητικά για τη ζωή.

Εφαρμόστε το TISSEEL ως ένα λεπτό στρώμα. Ένας υπερβολικά παχύς θρόμβος μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την αποτελεσματικότητα του προϊόντος και τη διαδικασία επούλωσης του τραύματος.

Έγχει παραρτησθεί απειλητική για τη ζωή/θανατηφόρα εμβολή από αέρα ή αέριο με τη χρήση συσκευών ψεκάσμου στις οποίες χρησιμοποιείται συσκευή ρύθμισης πίεσης για τη χορήγηση συγκολλητικών ιστών ινικής. Αυτό το συμβάν φαίνεται ότι σχετίζεται με τη χρήση της συσκευής ψεκάσμου σε υψηλότερες από τις συνιστώμενες πιέσεις ή/και σε κοντινή απόσταση από την επιφάνεια του ιστού. Ο κίνδυνος φαίνεται να είναι μεγαλύτερος όταν τα συγκολλητικά ιστών ινικής ψεκάζονται με αέρα, σε σύγκριση με το CO₂ και, κατά συνέπεια, δεν μπορεί να αποκλεισθεί όταν το TISSEEL χρησιμοποιείται με ψεκάσμο σε χειρουργική ανοικτών τραυμάτων.

Όταν εφαρμόζετε το TISSEEL χρησιμοποιώντας μια συσκευή ψεκάσμου, βεβαιωθείτε ότι χρησιμοποιείτε πίεση η οποία βρίσκεται εντός του εύρους πίεσης που συνιστά ο κατασκευαστής της συσκευής ψεκάσμου (βλ. πίνακα στην παράγραφο 6.6 όπου αναφέρονται οι τιμές πίεσης και απόστασης).

Η εφαρμογή του TISSEEL με ψεκάσμο πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν είναι δυνατός ο ακριβής υπολογισμός της απόστασης ψεκάσμου όπως συνιστάται από τον κατασκευαστή. Μην ψεκάζετε από απόσταση μικρότερη από τη συνιστώμενη.

Όταν ψεκάζετε το TISSEEL, οι μεταβολές στην αρτηριακή πίεση, το σφυγμό, τον κορεσμό οξυγόνου και το τελοεκπνευστικό CO₂ πρέπει να παρακολουθούνται, εξαιτίας της πιθανότητας εμφάνισης εμβολής από αέρα ή αέριο (βλ. επίσης παράγραφο 4.2).

Το TISSEEL δεν πρέπει να χρησιμοποιείται με το σύστημα Easy Spray / Spray Set σε κλειστές περιοχές του σώματος.

Πριν από τη χορήγηση του TISSEEL, φροντίστε ώστε τα μέρη του σώματος εκτός της καθορισμένης περιοχής όπου θα γίνει η εφαρμογή να είναι επαρκώς προστατευμένα/καλυμμένα, ώστε να εμποδίζεται η συγκόλληση ιστών που βρίσκονται σε ανεπιθύμητες θέσεις.

Εάν συγκολλητικά ιστών εφαρμόζονται σε περιορισμένους χώρους, π.χ. ο εγκέφαλος ή ο νωτιαίος μυελός, ο κίνδυνος θλιπτικών επιπλοκών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.

Για να εξασφαλιστεί επαρκής μείξη του θαλάμου πρωτεΐνης συγκόλλησης και του θαλάμου θρομβίνης, οι πρώτες λίγες σταγόνες του προϊόντος από το σωληνίσκο εφαρμογής πρέπει να αποβάλλονται και να απορρίπτονται αμέσως πριν τη χρήση.

Όπως ισχύει για όλα τα προϊόντα που περιέχουν πρωτεΐνη, είναι δυνατόν να εμφανιστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας αλλεργικού τύπου.

Η ενδαγγειακή εφαρμογή ενδέχεται να αυξήσει την πιθανότητα και τη σοβαρότητα των οξέων αντιδράσεων υπερευαισθησίας σε ευαίσθητους ασθενείς.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας και αναφυλακτικές (επίσης θανατηφόρες, στις οποίες περιλαμβάνεται η αναφυλακτική καταπληξία) έχουν αναφερθεί με το TISSEEL. Τα σημεία των αντιδράσεων υπερευαισθησίας μπορεί να περιλαμβάνουν εξάνθημα, γενικευμένη κνίδωση, σφίξιμο στο στήθος, συριγμό, υπόταση. Εάν εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα, η χορήγηση πρέπει να διακοπεί αμέσως και να εφαρμόζονται τα ισχύοντα καθιερωμένα μέτρα για την αντιμετώπιση της καταπληξίας. Το προϊόν που απομένει πρέπει να απομακρύνεται από το σημείο εφαρμογής.

Το TISSEEL περιέχει μια συνθετική πρωτεΐνη (απροτινίνη). Ακόμη και στην περίπτωση αυστηρά τοπικής εφαρμογής, υπάρχει κίνδυνος αναφυλακτικής αντίδρασης που συνδέεται με την παρουσία της απροτινίνης. Ο κίνδυνος φαίνεται να είναι υψηλότερος σε περιπτώσεις που υπήρξε προηγούμενη

έκθεση, ακόμα και αν ήταν καλώς ανεκτή. Συνεπώς, οποιαδήποτε χρήση της απροτινίνης ή προϊόντων τα οποία περιέχουν απροτινίνη πρέπει να καταγράφεται στο φάκελο του ασθενούς.

Καθώς η συνθετική απροτινίνη είναι δομικά όμοια προς την απροτινίνη βόειας προέλευσης, η χρήση του TISSEEL σε ασθενείς με αλλεργίες σε βόειες πρωτεΐνες πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά.

Σε δύο αναδρομικές, μη τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες στη χειρουργική στεφανιαίας παράκαμψης, διαπιστώθηκε στατιστικά αυξημένος κίνδυνος θνησιμότητας σε ασθενείς που ελάμβαναν συγκολλητικά ιστών. Παρόλο που οι μελέτες αυτές δεν τεκμηριώνουν μια αιτιώδη συσχέτιση, ο αυξημένος κίνδυνος που σχετίζεται με τη χρήση του TISSEEL σε αυτούς τους ασθενείς, δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ως εκ τούτου, επιβάλλεται ιδιαίτερη προσοχή, ώστε να αποφευχθεί η ακούσια ενδαγγειακή χορήγηση του προϊόντος.

Πρέπει να αποφευχθεί η έγχυση στο ρινικό βλεννογόνο, καθώς κάτι τέτοιο μπορεί να οδηγήσει σε θρομβοεμβολικές επιπλοκές στην περιοχή της οφθαλμικής αρτηρίας.

Ένεση με TISSEEL σε ιστούς φέρει τον κίνδυνο τοπικής βλάβης των ιστών.

Το TISSEEL πρέπει να εφαρμόζεται μόνο ως ένα λεπτό στρώμα. Εκτεταμένος θρόμβος μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την αποτελεσματικότητα του προϊόντος και τη διαδικασία επούλωσης του τραύματος.

Το Πολυσορβικό 80 μπορεί να προκαλέσει τοπικούς ερεθισμούς του δέρματος, όπως δερματίτιδα από επαφή.

Στα καθιερωμένα μέτρα πρόληψης των λοιμώξεων που προκύπτουν από τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που έχουν παρασκευασθεί με βάση το ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα, περιλαμβάνονται η επιλογή δοτών, ο έλεγχος των ατομικών προσφορών και των δεξαμενών πλάσματος για ειδικούς δείκτες λοίμωξης και η εφαρμογή αποτελεσματικών μέτρων αδρανοποίησης/απομάκρυνσης ιών κατά την παραγωγική διαδικασία. Ωστόσο, όταν χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν παρασκευασθεί με βάση το ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα, η πιθανότητα μετάδοσης λοιμογόνων παραγόντων δεν μπορεί να αποκλειστεί εντελώς. Το ίδιο επίσης ισχύει για άγνωστους ή νεοεμφανιζόμενους ιούς και άλλους παθογόνους παράγοντες.

Αυτά τα μέτρα που λαμβάνονται θεωρούνται αποτελεσματικά για ελυτροφόρους ιούς, όπως ο ιός ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου (HIV), ο ιός της ηπατίτιδας Β (HBV) και ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV), καθώς και για τον μη ελυτροφόρο ιό της ηπατίτιδας Α (HAV).

Τα μέτρα που λαμβάνονται ενδέχεται να έχουν περιορισμένη αξία έναντι των μη ελυτροφόρων ιών όπως ο παρβοϊός B19. Η λοίμωξη με τον παρβοϊό B19 ενδέχεται να είναι σοβαρή για εγκύους (λοίμωξη του εμβρύου) και για άτομα με ανοσοανεπάρκεια ή αυξημένη ερυθροποίηση (π.χ. αιμολυτική αναιμία).

Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο κατάλληλου εμβολιασμού (ηπατίτιδας Α και Β) για ασθενείς που λαμβάνουν, τακτικά/κατ' επανάληψη, συγκολλητικό ιστών προερχόμενο από ανθρώπινο πλάσμα.

Συνιστάται επιτακτικά να καταγράφεται η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του προϊόντος, κάθε φορά που το TISSEEL χορηγείται σε έναν ασθενή, ώστε να μπορεί να συσχετισθεί ο συγκεκριμένος ασθενής με την παρτίδα του προϊόντος.

Παρασκευάσματα τα οποία περιέχουν οξειδωμένη κυτταρίνη δεν θα πρέπει να χορηγούνται με το TISSEEL (βλ. παράγραφο 6.2 Ασυμβατότητες).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων. Όπως ισχύει και για αντίστοιχα προϊόντα ή διαλύματα θρομβίνης, το προϊόν μπορεί να μετουσιώνεται μετά από έκθεση σε διαλύματα που

περιέχουν αλκοόλη, ιώδιο ή βαρέα μέταλλα (π.χ. αντισηπτικά διαλύματα). Αυτές οι ουσίες πρέπει να απομακρύνονται στο μέγιστο δυνατό βαθμό πριν από την εφαρμογή του προϊόντος.
Βλ. επίσης παράγραφο 6.2.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Η ασφάλεια των συγκολλητικών ιστών/αιμοστατικών για χρήση σε εγκύους ή θηλάζουσες γυναίκες δεν έχει διαπιστωθεί με ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Οι μελέτες είναι ανεπαρκείς για να πιστοποιήσουν την ασφάλεια αναφορικά με την αναπαραγωγή, την ανάπτυξη του εμβρύου ή του κύηματος, την πορεία της κύησης και την περιγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη.

Επομένως, το προϊόν πρέπει να χορηγείται στις εγκύους και τις θηλάζουσες γυναίκες μόνον εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Βλ. παράγραφο 4.4 για πληροφορίες σχετικά με λοίμωξη από Παρβοϊό B19.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν εφαρμόζεται.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Υπερευαισθησία ή αλλεργικές αντιδράσεις (οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται σ' αυτές, αγγειοοίδημα, αίσθημα καύσου και νυγμού στη θέση εφαρμογής, βραδυκαρδία, βρογχόσπασμο, ρίγη, δύσπνοια, παροδικό ερύθημα (έξαψη), γενικευμένη κνίδωση, κεφαλαλγία, εξάνθημα, υπόταση, λήθαργο, ναυτία, κνησμό, ανησυχία, παραισθησία, ταχυκαρδία, σφίξιμο στο στήθος, μυρμηκίαση, έμετο, συριγμό) μπορεί να εμφανιστούν σε σπάνιες περιπτώσεις, σε ασθενείς στους οποίους εφαρμόζονται συγκολλητικά ιστών / αιμοστατικά φάρμακα, στις αναφυλακτικές αντιδράσεις και στην αναφυλακτική καταπληξία έχουν συμπεριληφθεί οι μοιραίες εκβάσεις.

Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, οι αντιδράσεις αυτές εξελίχθηκαν σε σοβαρή αναφυλαξία. Τέτοιες αντιδράσεις μπορεί να εμφανιστούν ειδικά εάν το προϊόν εφαρμόζεται επανειλημμένα ή χορηγείται σε ασθενείς για τους οποίους είναι γνωστό ότι είναι υπερευαίσθητοι στην απροτινίνη (βλ. παράγραφο 4.4) ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά του προϊόντος.

Ακόμη και εάν η πρώτη θεραπεία με TISSEEL ήταν καλώς ανεκτή, μια επόμενη χορήγηση του TISSEEL ή συστηματική χορήγηση απροτινίνης μπορεί να προκαλέσει σοβαρές αναφυλακτικές αντιδράσεις.

Αντισώματα έναντι των συστατικών του συγκολλητικού ιστών ενδέχεται να εμφανιστούν σε σπάνιες περιπτώσεις.

Η ακούσια ενδαγγειακή έγχυση ενδέχεται να οδηγήσει σε θρομβοεμβολικά επεισόδια και διάχυτη ενδαγγειακή πήξη. Επιπλέον, υπάρχει ο κίνδυνος μιας αναφυλακτικής αντίδρασης (βλ. παράγραφο 4.4).

Για την ασφάλεια, αναφορικά με μεταδιδόμενους παράγοντες, βλ. παράγραφο 4.4.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις οι οποίες παρατίθενται σ' αυτή την παράγραφο έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές για τη διερεύνηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του TISSEEL και σε αναφορές για τα συγκολλητικά ιστών της Baxter, μετά την κυκλοφορία τους στην αγορά (επισημαίνονται μ' ένα ^p στον παρακάτω πίνακα ανεπιθύμητων ενεργειών). Στις κλινικές μελέτες, το TISSEEL χορηγήθηκε για επικουρική αιμόσταση σε επεμβάσεις καρδιακές, αγγειακές, ολικής αντικατάστασης ισχίου, ήπατος και σπληνός. Άλλες κλινικές μελέτες περιελάμβαναν τη συγκόλληση των λεμφαγγείων σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αφαίρεση μασχαλιαίων λεμφαδένων, τη συγκόλληση της αναστόμωσης του παχέος εντέρου και σε συγκόλληση της σκληράς μήνιγγας στον

οπίσθιο βόθρο. Καθώς δεν μπορούν να υπολογισθούν οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά, όποτε είναι δυνατόν, το ανώτερο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 95% υπολογίστηκε με τη χρήση του «κανόνα των τριών» με τον ακόλουθο τρόπο: $3/1146 = 0,0026$ ή 0,26% που είναι «Όχι συχνές» (όπου «1146» είναι ο συνολικός αριθμός των υποκειμένων που έχουν λάβει TISSEEL στις κλινικές μελέτες από τις οποίες δεδομένα έχουν συμπεριληφθεί στην ΠΧΠ).

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)

Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)

Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)

Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC)	MedDRA προτιμώμενος όρος	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Μετεγχειρητική λοίμωξη του τραύματος	Συχνές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αύξηση των προϊόντων αποδόμησης ινώδους	Όχι συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας* ^P	Όχι συχνές
	Αναφυλακτικές αντιδράσεις* ^P	Όχι συχνές
	Αναφυλακτική καταπληξία* ^P	Όχι συχνές
	Παραισθησία ^P	Όχι συχνές
	Βρογχόσπασμος ^P	Όχι συχνές
	Συριγμός ^P	Όχι συχνές
	Κνησμός ^P	Όχι συχνές
	Ερύθημα ^P	Όχι συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Διαταραχή αισθητικότητας	Συχνές
Καρδιακές διαταραχές	Βραδυκαρδία ^P	Όχι συχνές
	Ταχυκαρδία ^P	Όχι συχνές
Αγγειακές διαταραχές	Θρόμβωση μασχαλιαίας φλέβας**	Συχνές
	Υπόταση	Σπάνιες
	Αιμάτωμα (ΜΑΚ) ^P	Όχι συχνές
	Εμβολή αρτηρίας ^P	Όχι συχνές
	Εμβολή από αέρα*** ^P	Μη γνωστές
	Εμβολή εγκεφαλικής αρτηρίας ^P	Όχι συχνές
	Εγκεφαλικό έμφρακτο** ^P	Όχι συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Δύσπνοια ^P	Όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία	Όχι συχνές
	Εντερική απόφραξη ^P	Όχι συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα	Συχνές
	Κνίδωση ^P	Όχι συχνές
	Καθυστερημένη επούλωση ^P	Όχι συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πόνος άκρου	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Άλγος	Συχνές
	Αυξημένη θερμοκρασία σώματος	Συχνές
	Έξαψη ^P	Όχι συχνές
	Οίδημα ^P	Όχι συχνές
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και	Χειρουργικοί πόνοι	Όχι συχνές

επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Συλλογή ορώδους υγρού (ύγρωμα)	Πολύ συχνές
	Αγγειοοίδημα ^p	Όχι συχνές

* στις αναφυλακτικές αντιδράσεις και στην αναφυλακτική καταπληξία έχουν συμπεριληφθεί οι μοιραίες εκβάσεις.

** ως αποτέλεσμα ενδαγγειακής εφαρμογής μέσα στον άνω λιθοειδή κόλπο.

*** όπως με άλλα συγκολλητικά ιστών, παρουσιάστηκε απειλητική για τη ζωή/θανατηφόρα εμβολή από αέρα ή αέριο όταν χρησιμοποιούνται συσκευές συμπιεσμένου αέρα ή αερίου. Αυτό το συμβάν φαίνεται ότι σχετίζεται με μια ακατάλληλη χρήση της συσκευής ψεκασμού (π.χ. σε υψηλότερες από τις συνιστώμενες πιέσεις και σε κοντινή απόσταση από την επιφάνεια του ιστού.)

^p Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

Αντιδράσεις της κατηγορίας

Άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με την κατηγορία συγκολλητικά ιστών/αιμοστατικά περιλαμβάνουν: εκδηλώσεις υπερευαισθησίας περιλαμβάνουν ερεθισμό της θέσης εφαρμογής, θωρακική δυσφορία, ρίγη, κεφαλαλγία, λήθαργος, ανησυχία και έμετος.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 213 20 40 380/337

Φαξ: + 30 210 65 49 585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχει αναφερθεί καμία περίπτωση υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Τοπικά αιμοστατικά, συνδυασμοί, κωδικός ATC: B02BC30, συγκολλητικά ιστών, κωδικός ATC: V03AK

Το σύστημα συγκόλλησης ινώδους μιμείται την τελευταία φάση της φυσιολογικής πήξης του αίματος. Η μετατροπή του ινωδογόνου σε ιώδες συμβαίνει με τη διάσπαση του ινωδογόνου σε μονομερή ινώδους και ινωδοπεπτίδια. Τα μονομερή ινώδους συσσωματώνονται και σχηματίζουν ένα θρόμβο ινώδους. Ο παράγοντας XIIIa, ο οποίος δημιουργείται από τον Παράγοντα XIII μέσω της εναρμονισμένης δράσης της θρομβίνης και των ιόντων ασβεστίου, σταθεροποιεί το θρόμβο μέσω της διασταύρωσης (cross-linking) των ιών ινώδους.

Καθώς η διαδικασία της επούλωσης προχωρά, η πλασμίνη προκαλεί αυξημένη ινωδολυτική δραστηριότητα και αρχίζει η διάσπαση του ινώδους σε προϊόντα αποδόμησης του ινώδους. Η πρωτεολυτική αποδόμηση του ινώδους αναστέλλεται από τα αντι-ινωδολυτικά. Η απροτινίνη είναι παρούσα στο TISSEEL ως αντι-ινωδολυτικό για να αποτρέψει την πρόωρη αποδόμηση του θρόμβου.

Για να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα, χρησιμοποιήθηκαν μελέτες *in vivo* σε τέσσερα ζωικά μοντέλα που παρουσίαζαν μεγάλη ομοιότητα με την κατάσταση των ασθενών. Το TISSEEL επέδειξε αποτελεσματικότητα όσον αφορά στην πρωτεύουσα και δευτερεύουσα αιμόσταση καθώς επίσης, στην επούλωση τραυμάτων.

Κλινικές μελέτες που αποδεικνύουν την αιμόσταση και υποστήριξη των ραφών διενεργήθηκαν σ' ένα σύνολο 213 ασθενών (120 με TISSEEL, 93 με προϊόν ελέγχου) που υποβλήθηκαν σε αγγειοχειρουργική με αγωγούς ePTFE, σ' ένα σύνολο 70 ασθενών (35 με TISSEEL, 35 με προϊόν ελέγχου) που υποβλήθηκαν σε μερική ηπατική εκτομή και σ' ένα σύνολο 317 ασθενών (157 με TISSEEL, 160 με μια παλαιότερη μορφή του προϊόντος μονής αδρανοποίησης ιών ως προϊόν ελέγχου) που υποβλήθηκαν σε εγχείριση καρδιάς με καρδιοπνευμονική παράκαμψη και μέση στερνοτομή.

Η αποτελεσματικότητα του TISSEEL ως επικουρικός παράγοντας σε συμβατικές χειρουργικές μεθόδους στη συγκόλληση αναστομών του παχέος εντέρου σε τραυματίες που υποβάλλονται σε κλείσιμο της προσωρινής κολοστομίας, έχει αποδειχθεί σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, προοπτική, μονοκεντρική μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 1986, σ' ένα σύνολο 120 ασθενών (61 με TISSEEL, 59 με προϊόν ελέγχου).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το TISSEEL προορίζεται μόνο για επιβλαβική χρήση. Η ενδαγγειακή χορήγηση αντενδείκνυται. Κατά συνέπεια, δεν έχουν διεξαχθεί ενδαγγειακές φαρμακοκινητικές μελέτες σε ανθρώπους.

Δεν έχουν διεξαχθεί φαρμακοκινητικές μελέτες σε διαφορετικά εργαστηριακά είδη ζώων.

Τα συγκολλητικά ιστών/αιμοστατικά μεταβολίζονται όπως ακριβώς το ενδογενές ινώδες, με ινωδόλυση και φαγοκυττάρωση.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Λόγω της φύσης του, καθώς και λόγω της ειδικής μεθόδου εφαρμογής (συνήθως εφάπαξ, μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις επαναλαμβανόμενη εφαρμογή λίγων ml) και του μηχανισμού δράσης του (τοπική αποτελεσματικότητα χωρίς συστηματική επίδραση ή κατανομή σε άλλα όργανα και ιστούς), δεν υπάρχουν διαθέσιμα προκλινικά δεδομένα ασφάλειας για το TISSEEL για χρόνια τοξικότητα, καρκινογένεση, αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα ή διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος.

Μελέτες τοξικότητας μετά από εφάπαξ χορήγηση σε αρουραίους και κουνέλια δεν έδειξαν οξεία τοξικότητα για το TISSEEL. Επιπλέον, καμία απόδειξη για μεταλλαξιγόνο δράση δεν διαπιστώθηκε σε κατάλληλες *in vitro* δοκιμασίες. Το διάλυμα πρωτεΐνης συγκόλλησης ήταν επίσης καλά ανεκτό *in vitro*, σε καλλιέργειες ανθρώπινων ινοβλαστών, επιδεικνύοντας εξαιρετική κυτταρική συμβατότητα και απουσία κυτταροτοξικότητας. Βάσει λεπτομερούς βιβλιογραφικής ανασκόπησης, οποιαδήποτε αρνητική επίδραση ή τοξικότητα των υπολειπομένων αντιδραστηρίων Διαλυτών/Απολυμαντικών (S/D) στο TISSEEL μπορεί να αποκλειστεί.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Θάλαμος 1: Διάλυμα Πρωτεΐνης Συγκόλλησης:

Ανθρώπινη λευκοματίνη
L-Ιστιδίνη
Νιασιναμίδη
Διυδρικό κιτρικό νάτριο
Πολυσορβικό 80 (Tween 80)
Ύδωρ για ενέσιμα

Θάλαμος 2: Διάλυμα θρομβίνης:

Ανθρώπινη λευκοματίνη
Χλωριούχο νάτριο
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Παρασκευάσματα τα οποία περιέχουν οξειδωμένη κυτταρίνη δεν θα πρέπει να χορηγούνται με το TISSEEL, διότι το χαμηλό pH επηρεάζει τη δράση της θρομβίνης.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε και μεταφέρετε στην κατάψυξη (στους $\leq -20^{\circ}\text{C}$), χωρίς διακοπή έως τη χρήση.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Το προϊόν που έχει αποψυχθεί σε θερμοκρασία έως 25°C , μπορεί να φυλαχθεί μέχρι και 72 ώρες, εφόσον διατηρείται σε κλειστή και άθικτη συσκευασία σε θερμοκρασία έως 25°C . Σε περίπτωση που το διάλυμα δε χρησιμοποιηθεί εντός 72 ωρών μετά την απόψυξη, απορρίψτε το TISSEEL.

Σε καμία περίπτωση δεν επιτρέπεται η εκ νέου ψύξη ή κατάψυξη του διαλύματος μετά την απόψυξη.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Περιεχόμενο συσκευασίας με Σύριγγα PRIMA:

- 1 ml, 2 ml ή 5 ml διάλυμα πρωτεΐνης συγκόλλησης και 1 ml, 2 ml ή 5 ml διάλυμα θρομβίνης σε μια προγεμισμένη σύριγγα διπλού θαλάμου (πολυπροπυλένιο) με επιστόμιο σφράγισης, συσκευασμένη σε δύο σάκους και με μια συσκευή με 2 συνδετικά τεμάχια και 4 σωληνίσκους εφαρμογής.

ή

Περιεχόμενο συσκευασίας με Σύριγγα AST:

- 1 ml, 2 ml ή 5 ml διάλυμα πρωτεΐνης συγκόλλησης και 1 ml, 2 ml ή 5 ml διάλυμα θρομβίνης σε μια προγεμισμένη σύριγγα διπλού θαλάμου (πολυπροπυλένιο) με επιστόμιο σφράγισης, συσκευασμένη σε δύο σάκους και με μια συσκευή με 2 συνδετικά τεμάχια, 4 σωληνίσκους εφαρμογής και ένα διπλό έμβολο.

ή

Περιεχόμενο συσκευασίας με Duo Syringe System:

- 1 ml, 2 ml ή 5 ml διάλυμα πρωτεΐνης συγκόλλησης και 1 ml, 2 ml ή 5 ml διάλυμα θρομβίνης σε δύο προγεμισμένες σύριγγες (πολυπροπυλένιο) με επιστόμιο σφράγισης, συσκευασμένες σε δύο σάκους και με μια συσκευή με 2 συνδετικά τεμάχια και 4 σωληνίσκους εφαρμογής.

Μεγέθη συσκευασίας:

Το TISSEEL διατίθεται στα ακόλουθα μεγέθη συσκευασίας: 1 x 2 ml (1 ml + 1 ml), 1 x 4 ml (2 ml + 2 ml) και 1 x 10 ml (5 ml + 5 ml).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Μπορείτε να προμηθευτείτε από την BAXTER άλλα εξαρτήματα για την εφαρμογή του προϊόντος.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Γενικά

- Πριν από τη χορήγηση του TISSEEL, καλύψτε όλα τα μέρη του σώματος εκτός της καθορισμένης περιοχής όπου θα γίνει η εφαρμογή, ώστε να εμποδίζεται η συγκόλληση ιστών που βρίσκονται σε ανεπιθύμητες θέσεις.
- Για να αποφευχθεί η συγκόλληση του TISSEEL στα γάντια και στα εργαλεία, υγράνετέ τα με διάλυμα χλωριούχου νατρίου πριν από την επαφή.
- Η κατευθυντήρια οδηγία για τη συγκόλληση επιφανειών είναι: Μία συσκευασία TISSEEL των 2 ml (δηλαδή, 1 ml διαλύματος πρωτεΐνης συγκόλλησης συν 1 ml διαλύματος θρομβίνης) είναι επαρκής για μια περιοχή τουλάχιστον 10 cm².
- Η απαιτούμενη δόση εξαρτάται από το μέγεθος της επιφάνειας που πρόκειται να καλυφθεί.
- ΜΗΝ εφαρμόζετε τα δύο συστατικά του TISSEEL ξεχωριστά. Και τα δύο συστατικά πρέπει να εφαρμόζονται μαζί.
- ΜΗΝ εκθέτετε το TISSEEL σε θερμοκρασίες άνω των 37°C. ΜΗΝ το τοποθετείτε σε φούρνο μικροκυμάτων.
- ΜΗΝ αποψύχετε κρατώντας το προϊόν στα χέρια σας.
- ΜΗ χρησιμοποιείτε το TISSEEL προτού αποψυχθεί πλήρως και θερμανθεί σε θερμοκρασία 33°C – 37°C.
- Αφαιρέστε το προστατευτικό επιστόμιο της σύριγγας μόνο μετά την ολοκλήρωση της απόψυξης και της θέρμανσης.
Για τη σύριγγα PRIMA: Για να διευκολύνετε την αφαίρεση του επιστομίου σφράγισης από τη σύριγγα, μετακινήστε το επιστόμιο σφράγισης μπρος-πίσω και κατόπιν αφαιρέστε το προστατευτικό επιστόμιο από τη σύριγγα.
- Αποβάλετε όλο τον αέρα από τη σύριγγα και κατόπιν προσαρτήστε το συνδετικό τεμάχιο και τον σωληνίσκο εφαρμογής.

Οδηγίες για το χειρισμό και την προετοιμασία

Τόσο το διάλυμα πρωτεΐνης συγκόλλησης όσο και το διάλυμα θρομβίνης περιέχονται σε μια έτοιμη προς χρήση σύριγγα. Το προϊόν συσκευάζεται κάτω από άσηπτες συνθήκες σε δύο στείρους σάκους. Ο εσωτερικός σάκος και το περιεχόμενό του παραμένουν στείρα, όσο παραμένει ακέραιος ο εξωτερικός σάκος. Χρησιμοποιώντας στείρα τεχνική, μεταφέρετε τον στείρο εσωτερικό σάκο και το περιεχόμενό του στο στείρο πεδίο.

Η έτοιμη προς χρήση σύριγγα μπορεί να αποψυχθεί ΚΑΙ να θερμανθεί χρησιμοποιώντας μία εκ των ακόλουθων μεθόδων:

1. **Ταχεία απόψυξη/θέρμανση (στείρο υδατόλουτρο) – Συνιστώμενη μέθοδος**
2. Απόψυξη/θέρμανση σε μη στείρο υδατόλουτρο
3. Απόψυξη/θέρμανση σε κλίβανο επώασης
4. Η έτοιμη προς χρήση σύριγγα μπορεί επίσης να αποψυχθεί και να διατηρηθεί σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25°C) μέχρι και για 72 ώρες. Απαιτείται θέρμανση πριν από τη χρήση.

1. Ταχεία απόψυξη/θέρμανση (στείρο υδατόλουτρο) – Συνιστώμενη μέθοδος

Συνιστάται τα δύο συστατικά του συγκολλητικού να αποψύχονται και να θερμαίνονται με τη χρήση στείρου υδατόλουτρου θερμοκρασίας 33 – 37°C.

- Η θερμοκρασία του υδατόλουτρου δεν πρέπει να υπερβαίνει τους 37°C. Για να ελέγχεται το ειδικό εύρος της θερμοκρασίας, η θερμοκρασία του νερού θα πρέπει να παρακολουθείται χρησιμοποιώντας θερμομέτρο και θα πρέπει να αλλάζεται το νερό, εάν αυτό είναι απαραίτητο.

- Όταν χρησιμοποιείται στείρο υδατόλουτρο για απόψυξη και θέρμανση, η προγεμισμένη σύριγγα πρέπει να αφαιρείται από τους σάκους, πριν από την τοποθέτηση στο στείρο υδατόλουτρο.

Οδηγίες:

Μεταφέρετε τον εσωτερικό σάκο μέσα στο στείρο πεδίο, αφαιρέστε την έτοιμη προς χρήση σύριγγα από τον εσωτερικό σάκο και τοποθετήστε την κατευθείαν μέσα στο στείρο υδατόλουτρο. Βεβαιωθείτε ότι το περιεχόμενο της έτοιμης προς χρήση σύριγγας είναι εντελώς βυθισμένο μέσα στο νερό.

Πίνακας 1: Ελάχιστοι χρόνοι απόψυξης και θέρμανσης με χρήση στείρου υδατόλουτρο

Μέγεθος συσκευασίας	Ελάχιστοι Χρόνοι Απόψυξης/Θέρμανσης 33°C έως 37°C Στείρο Υδατόλουτρο Προϊόν χωρίς σάκους		
	Σύριγγα PRIMA	AST	Duo Syringe System
2 ml	5 λεπτά	5 λεπτά	8 λεπτά
4 ml	5 λεπτά	5 λεπτά	9 λεπτά
10 ml	10 λεπτά	12 λεπτά	13 λεπτά

2. Απόψυξη/θέρμανση σε μη στείρο υδατόλουτρο

Οδηγίες:

Αφήστε την έτοιμη προς χρήση σύριγγα μέσα στους δύο σάκους και τοποθετήστε την μέσα σε υδατόλουτρο, εκτός στείρου πεδίου, για το κατάλληλο χρονικό διάστημα (βλ. Πίνακα 2). Βεβαιωθείτε ότι οι σάκοι παραμένουν κάτω από την επιφάνεια του νερού καθ' όλη τη διάρκεια της απόψυξης. Μετά την απόψυξη, βγάλτε τους σάκους από το υδατόλουτρο, στεγνώστε τον εξωτερικό σάκο και μεταφέρετε τον εσωτερικό σάκο με την έτοιμη προς χρήση σύριγγα μέσα στο στείρο πεδίο.

Πίνακας 2: Ελάχιστοι χρόνοι απόψυξης και θέρμανσης με χρήση μη στείρου υδατόλουτρο

Μέγεθος συσκευασίας	Ελάχιστοι Χρόνοι Απόψυξης/Θέρμανσης 33°C έως 37°C μη Στείρο Υδατόλουτρο Προϊόν σε σάκους		
	Σύριγγα PRIMA	AST	Duo Syringe System
2 ml	15 λεπτά	30 λεπτά	31 λεπτά
4 ml	20 λεπτά	40 λεπτά	46 λεπτά
10 ml	35 λεπτά	80 λεπτά	64 λεπτά

3. Απόψυξη/θέρμανση σε κλίβανο επώασης

Οδηγίες:

Αφήστε την έτοιμη προς χρήση σύριγγα μέσα στους δύο σάκους και τοποθετήστε την μέσα σε κλίβανο επώασης, εκτός στείρου πεδίου, για το κατάλληλο χρονικό διάστημα (βλ. Πίνακα 3). Μετά την απόψυξη/θέρμανση, βγάλτε τους σάκους από τον κλίβανο επώασης, αφαιρέστε τον εξωτερικό σάκο και μεταφέρετε τον εσωτερικό σάκο με την έτοιμη προς χρήση σύριγγα μέσα στο στείρο πεδίο.

Πίνακας 3: Ελάχιστοι χρόνοι απόψυξης και θέρμανσης σε κλίβανο επώασης

Μέγεθος συσκευασίας	Ελάχιστοι Χρόνοι Απόψυξης/Θέρμανσης 33°C έως 37°C, Κλίβανος επώασης Προϊόν σε σάκους		
	Σύριγγα PRIMA	AST	Duo Syringe System
2 ml	40 λεπτά	40 λεπτά	62 λεπτά
4 ml	50 λεπτά	85 λεπτά	77 λεπτά
10 ml	90 λεπτά	105 λεπτά	114 λεπτά

4. Απόψυξη σε θερμοκρασία δωματίου (η θερμοκρασία δεν υπερβαίνει τους 25°C) ΠΡΙΝ από τη θέρμανση

Οδηγίες:

Αφήστε την έτοιμη προς χρήση σύριγγα μέσα στους δύο σάκους και αποψύξτε τη σε θερμοκρασία δωματίου, εκτός στείρου πεδίου, για το κατάλληλο χρονικό διάστημα (βλ. Πίνακα 4). Μετά την απόψυξη, προκειμένου να θερμανθεί το προϊόν για χρήση, θερμάνετε το στον εξωτερικό σάκο σε έναν κλίβανο επώασης.

Πίνακας 4: Ελάχιστοι χρόνοι απόψυξης σε θερμοκρασία δωματίου εκτός του στείρου πεδίου και επιπρόσθετοι χρόνοι θέρμανσης, σε κλίβανο επώασης στους 33°C έως 37°C

Μέγεθος συσκευασίας	Ελάχιστοι χρόνοι απόψυξης του προϊόντος σε θερμοκρασία δωματίου (κάτω των 25°C) ακολουθούμενοι από επιπρόσθετο χρόνο θέρμανσης, πριν από τη χρήση, σε κλίβανο επώασης στους 33°C έως 37°C το μέγιστο Προϊόν σε σάκους					
	Σύριγγα PRIMA		AST		Duo Syringe System	
	Απόψυξη σε θερμοκρασία δωματίου (κάτω των 25°C)	Θέρμανση σε κλίβανο επώασης (33-37°C)	Απόψυξη σε θερμοκρασία δωματίου (κάτω των 25°C)	Θέρμανση σε κλίβανο επώασης (33-37°C)	Απόψυξη σε θερμοκρασία δωματίου (κάτω των 25°C)	Θέρμανση σε κλίβανο επώασης (33-37°C)
2 ml	80 λεπτά	+11 λεπτά	60 λεπτά	+15 λεπτά	82 λεπτά	+28 λεπτά
4 ml	90 λεπτά	+13 λεπτά	110 λεπτά	+25 λεπτά	117 λεπτά	+30 λεπτά
10 ml	160 λεπτά	+25 λεπτά	160 λεπτά	+35 λεπτά	167 λεπτά	+44 λεπτά

Μετά την απόψυξη σε θερμοκρασία δωματίου, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 72 ωρών από την απομάκρυνση από την κατάψυξη.

Σταθερότητα μετά την απόψυξη

Μετά την απόψυξη και τη θέρμανση (σε θερμοκρασίες μεταξύ 33°C και 37°C, μέθοδοι 1, 2 και 3), η χημική και φυσική σταθερότητα του προϊόντος έχουν αποδειχθεί για 12 ώρες στους 33°C έως 37°C.

Για το προϊόν που έχει αποψυχθεί σε θερμοκρασία δωματίου μέσα στον κλειστό σάκο (μέθοδος 4), η χημική και φυσική σταθερότητα του προϊόντος έχουν αποδειχθεί για 72 ώρες σε θερμοκρασίες όχι υψηλότερες των 25°C. Θερμάνετε σε θερμοκρασία 33°C έως 37°C αμέσως πριν από τη χρήση.

Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως, μετά τη θέρμανση σε θερμοκρασίες μεταξύ 33°C και 37°C, εκτός εάν η μέθοδος ανοίγματος/απόψυξης αποκλείει τους κινδύνους μικροβιακής επιμόλυνσης.

Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση είναι στην ευθύνη του χρήστη.

Μην επανακαταψύχετε και μην τοποθετείτε σε ψυγείο μετά την έναρξη της απόψυξης.

Χειρισμός μετά την απόψυξη / πριν την εφαρμογή

Για να επιτευχθεί βέλτιστη ανάμιξη των δύο διαλυμάτων και βέλτιστη στερεοποίηση του συγκολλητικού ιστών, **διατηρείτε τα δύο συστατικά συγκόλλησης στους 33 – 37°C μέχρι την εφαρμογή.**

Τα διαλύματα της πρωτεΐνης συγκόλλησης και της θρομβίνης πρέπει να είναι διαυγή ή ελαφρώς ιριδίζοντα. Μη χρησιμοποιείτε διαλύματα που είναι θολά ή έχουν ιζήματα. Τα αποψυχθέντα προϊόντα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για παρουσία σωματιδιακής ύλης και αποχρωματισμό ή οποιαδήποτε

μεταβολή στη φυσική εμφάνιση πριν από τη χρήση. Στην περίπτωση που κάποιο από τα παραπάνω παρατηρηθεί, απορρίψτε τα διαλύματα.

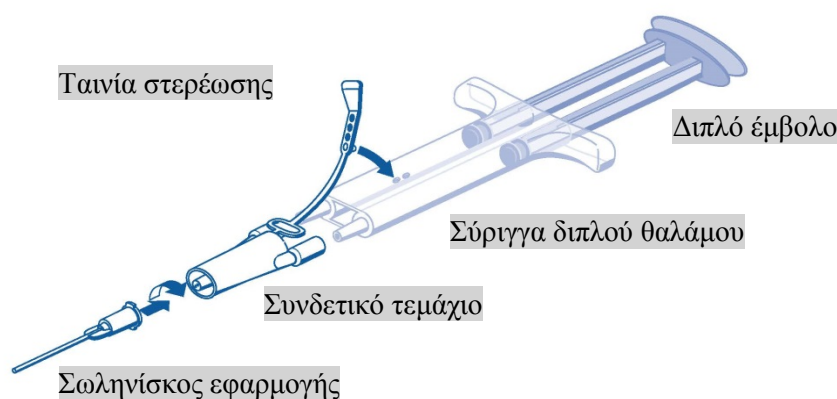
Το διάλυμα πρωτεΐνης συγκόλλησης μετά την απόψυξη πρέπει να είναι ένα ελαφρώς παχύρρευστο υγρό. Εάν το διάλυμα έχει τη σύσταση στερεοποιημένης γέλης, πρέπει να θεωρηθεί ότι έχει μετουσιωθεί (πιθανώς, εξαιτίας διακοπής στη συνεχή ψυχρή φύλαξη ή υπερθέρμανσης κατά τη θέρμανση). Σε αυτήν την περίπτωση, το TISSEEL ΔΕΝ πρέπει να χρησιμοποιηθεί για κανένα λόγο.

- Βγάλτε τη σύριγγα από τους σάκους λίγο πριν από τη χρήση.
- Μη χρησιμοποιείτε το TISSEEL μέχρι να αποψυχθεί εντελώς και να θερμανθεί (υγρή σύσταση).
- Αφαιρέστε το προστατευτικό επιστόμιο της σύριγγας αμέσως πριν από την εφαρμογή. Για τη σύριγγα PRIMA: Για να διευκολύνετε την αφαίρεση του επιστομίου σφράγισης από τη σύριγγα, μετακινήστε το επιστόμιο σφράγισης μπρος-πίσω και κατόπιν αφαιρέστε το προστατευτικό επιστόμιο από τη σύριγγα.

Χορήγηση με τη σύριγγα PRIMA:

Για την εφαρμογή, η σύριγγα διπλού θαλάμου με το διάλυμα πρωτεΐνης συγκόλλησης και το διάλυμα θρομβίνης πρέπει να συνδεθεί με ένα συνδετικό τεμάχιο και ένα σωληνίσκο εφαρμογής – και τα δύο παρέχονται στο συνοδευτικό σετ συσκευών εφαρμογής. Το κοινό έμβολο της έτοιμης προς χρήση σύριγγας διπλού θαλάμου εξασφαλίζει ότι ίσοι όγκοι των δύο συστατικών συγκόλλησης χορηγούνται μέσω του συνδετικού τεμαχίου μέσα στο σωληνίσκο εφαρμογής, όπου αναμειγνύονται και στη συνέχεια εφαρμόζονται.

Οδηγίες χειρισμού για τη σύριγγα PRIMA:



- Αποβάλετε όλο τον αέρα από τη σύριγγα, πριν από την προσάρτηση οποιασδήποτε συσκευής εφαρμογής.
- Ευθυγραμμίστε το συνδετικό τεμάχιο και την ταινία στο πλάι της σύριγγας με την οπή της ταινίας στερέωσης.
- Συνδέστε τα ρύγχη της έτοιμης προς χρήση σύριγγας διπλού θαλάμου στο συνδετικό τεμάχιο και βεβαιωθείτε ότι έχουν προσαρτηθεί σφικτά.
 - Ασφαλίστε το συνδετικό τεμάχιο με την ταινία στερέωσης στην έτοιμη προς χρήση σύριγγα διπλού θαλάμου.

- Εάν σπάσει η ταινία στερέωσης, χρησιμοποιήστε το εφεδρικό συνδετικό τεμάχιο που παρέχεται στο κιτ.
- Εάν δεν υπάρχει διαθέσιμο εφεδρικό συνδετικό τεμάχιο, η περαιτέρω χρήση του συστήματος είναι ακόμη εφικτή, αλλά θα πρέπει να βεβαιωθείτε ότι η σύνδεση είναι ασφαλής και στεγανή.
- ΜΗΝ αποβάλετε τον αέρα που έχει παραμείνει μέσα στο συνδετικό τεμάχιο.
- Προσαρτήστε ένα σωληνίσκο εφαρμογής πάνω στο συνδετικό τεμάχιο.
 - ΜΗΝ αποβάλετε τον αέρα που έχει παραμείνει μέσα στο συνδετικό τεμάχιο και μέσα στο σωληνίσκο εφαρμογής μέχρι την έναρξη της εφαρμογής, επειδή μπορεί να αποφράξει το στόμιο του σωληνίσκου εφαρμογής.

Χορήγηση

Πριν από την εφαρμογή του TISSEEL, η επιφάνεια του τραύματος πρέπει να στεγνώσει με τις συνήθεις τεχνικές (π.χ. διακοπτόμενη εφαρμογή κομπρεσών, τολύπια, χρήση συσκευών αναρρόφησης). Μη χρησιμοποιείτε συμπιεσμένο αέρα ή αέριο για το στέγνωμα της θέσης.

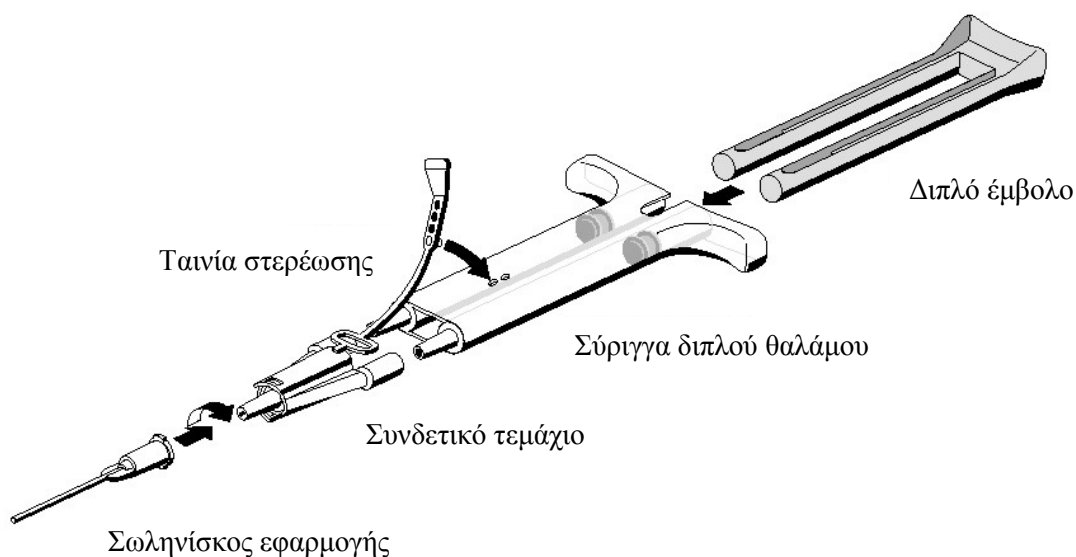
- Εφαρμόστε το αναμειγμένο διάλυμα πρωτεΐνης συγκόλλησης και θρομβίνης πάνω στην επιφάνεια ή στις επιφάνειες των ιστών του λήπτη που πρόκειται να συγκολληθούν, πιέζοντας αργά το πίσω μέρος του κοινού εμβόλου.
- Σε χειρουργικές επεμβάσεις όπου απαιτείται η χρήση ελάχιστων όγκων συγκολλητικού ιστών ινικής, συνιστάται να αποβάλετε και να απορρίψετε τις πρώτες λίγες σταγόνες του προϊόντος.
- Μετά την εφαρμογή του TISSEEL, αφήστε τουλάχιστον 2 λεπτά για την επίτευξη επαρκούς πολυμερισμού.

ή

Χορήγηση με Σύριγγα AST:

Για την εφαρμογή, η έτοιμη προς χρήση σύριγγα διπλού θαλάμου με το διάλυμα πρωτεΐνης συγκόλλησης και το διάλυμα θρομβίνης πρέπει να συνδεθεί με ένα συνδετικό τεμάχιο και ένα σωληνίσκο εφαρμογής – και τα δύο παρέχονται στο συνοδευτικό σετ συσκευών εφαρμογής. Το κοινό έμβολο της έτοιμης προς χρήση σύριγγας διπλού θαλάμου, παρομοίως παρέχεται στο σετ συσκευών εφαρμογής, εξασφαλίζει ότι ίσοι όγκοι των δύο συστατικών συγκόλλησης χορηγούνται μέσω του συνδετικού τεμαχίου μέσα στο σωληνίσκο εφαρμογής, όπου αναμειγνύονται και στη συνέχεια εφαρμόζονται.

Οδηγίες χειρισμού για AST:



- Αποβάλετε όλο τον αέρα από τη σύριγγα, πριν από την προσάρτηση οποιασδήποτε συσκευής εφαρμογής.
- Ευθυγραμμίστε το συνδετικό τεμάχιο και την ταινία στο πλάι της σύριγγας με την οπή της ταινίας στερέωσης.
- Συνδέστε τα ρύγχη της έτοιμης προς χρήση σύριγγας διπλού θαλάμου στο συνδετικό τεμάχιο και βεβαιωθείτε ότι έχουν προσαρτηθεί σφικτά.
 - Ασφαλίστε το συνδετικό τεμάχιο με την ταινία στερέωσης στην έτοιμη προς χρήση σύριγγα διπλού θαλάμου.
 - Εάν σπάσει η ταινία στερέωσης, χρησιμοποιήστε το εφεδρικό συνδετικό τεμάχιο που παρέχεται στο κιτ.
 - Εάν δεν υπάρχει διαθέσιμο εφεδρικό συνδετικό τεμάχιο, η περαιτέρω χρήση του συτήματος είναι ακόμη εφικτή, αλλά θα πρέπει να βεβαιωθείτε ότι η σύνδεση είναι ασφαλής και στεγανή.
 - ΜΗΝ αποβάλετε τον αέρα που έχει παραμείνει μέσα στο συνδετικό τεμάχιο.
- Προσαρτήστε ένα σωληνίσκο εφαρμογής πάνω στο συνδετικό τεμάχιο.
 - ΜΗΝ αποβάλετε τον αέρα που έχει παραμείνει μέσα στο συνδετικό τεμάχιο και μέσα στο σωληνίσκο εφαρμογής μέχρι την έναρξη της εφαρμογής, επειδή μπορεί να αποφράξει το στόμιο του σωληνίσκου εφαρμογής.

Χορήγηση

Πριν από την εφαρμογή του TISSEEL, η επιφάνεια του τραύματος πρέπει να στεγνώσει με τις συνήθεις τεχνικές (π.χ. διακοπτόμενη εφαρμογή κομπρεσών, τολύπια, χρήση συσκευών αναρρόφησης). Μη χρησιμοποιείτε συμπιεσμένο αέρα ή αέριο για το στέγνωμα της θέσης.

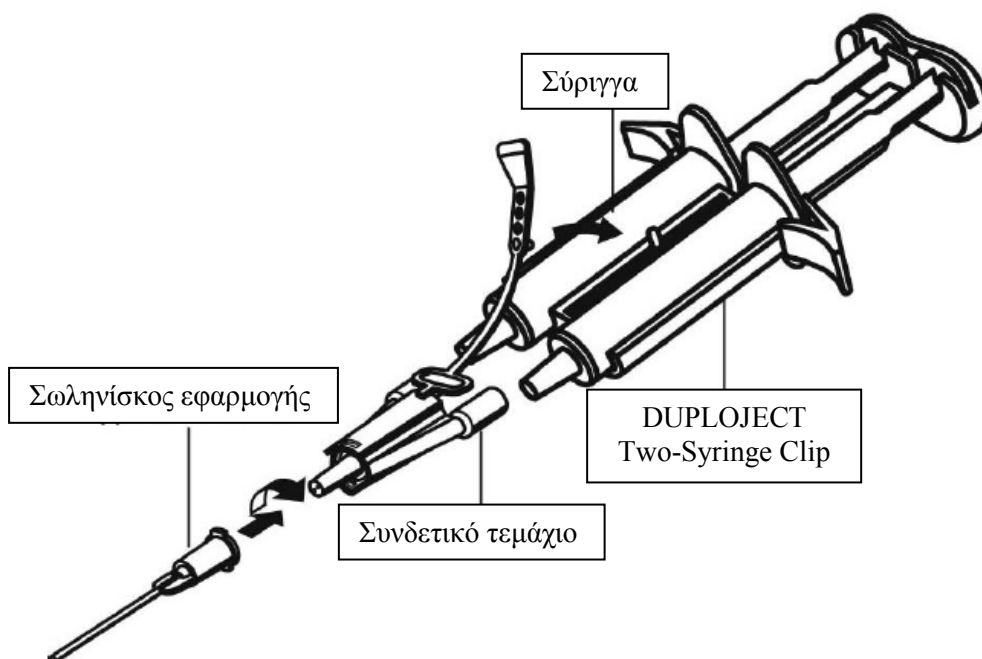
- Εφαρμόστε το αναμεμειγμένο διάλυμα πρωτεΐνης συγκόλλησης και θρομβίνης πάνω στην επιφάνεια ή στις επιφάνειες των ιστών του λήπτη που πρόκειται να συγκολληθούν, πιέζοντας αργά το πίσω μέρος του κοινού εμβόλου.
- Σε χειρουργικές επεμβάσεις όπου απαιτείται η χρήση ελάχιστων όγκων συγκολλητικού ιστών ινικής, συνιστάται να αποβάλετε και να απορρίψετε τις πρώτες λίγες σταγόνες του προϊόντος.
- Μετά την εφαρμογή του TISSEEL, αφήστε τουλάχιστον 2 λεπτά για την επίτευξη επαρκούς πολυμερισμού.

ή

Χορήγηση με Duo Syringe System:

Για την εφαρμογή, οι δύο σύριγγες μίας χρήσης με το διάλυμα πρωτεΐνης συγκόλλησης και το διάλυμα θρομβίνης πρέπει να συνδεθούν με ένα συνδετικό τεμάχιο και ένα σωληνίσκο εφαρμογής όπως παρέχονται στο συνοδευτικό σετ συσκευών εφαρμογής (DUPLOJECT COMBI). Το κοινό έμβολο του συνδετήρα δύο-συρίγγων (DUPLOJECT Two-Syringe Clip) εξασφαλίζει ότι ίσοι όγκοι χορηγούνται μέσω του συνδετικού τεμαχίου μέσα στο σωληνίσκο εφαρμογής, όπου αναμειγνύονται και στη συνέχεια εφαρμόζονται.

Οδηγίες χειρισμού για Duo Syringe System:



- Αποβάλετε όλο τον αέρα από τη σύριγγα, πριν από την προσάρτηση οποιασδήποτε συσκευής εφαρμογής.
- Ευθυγραμμίστε το συνδετικό τεμάχιο και την ταινία στο πλάι της σύριγγας με το σημείο προσάρτησης της ταινίας στερέωσης.
- Συνδέστε τα ρύγχη του Duo Syringe System στο συνδετικό τεμάχιο και βεβαιωθείτε ότι έχουν προσαρτηθεί σφικτά.
 - Ασφαλίστε το συνδετικό τεμάχιο με την ταινία στερέωσης στο συνδετήρα δύο-συριγγών DUPLOJECT Two-Syringe Clip.
 - Εάν σπάσει η ταινία στερέωσης, χρησιμοποιήστε το εφεδρικό συνδετικό τεμάχιο που παρέχεται στο κιτ.
 - Εάν δεν υπάρχει διαθέσιμο εφεδρικό συνδετικό τεμάχιο, η περαιτέρω χρήση του συστήματος είναι ακόμη εφικτή, αλλά θα πρέπει να βεβαιωθείτε ότι η σύνδεση είναι ασφαλής και στεγανή.
 - ΜΗΝ αποβάλετε τον αέρα που έχει παραμείνει μέσα στο συνδετικό τεμάχιο.
- Προσαρτήστε το σωληνίσκο εφαρμογής πάνω στο συνδετικό τεμάχιο.
 - ΜΗΝ αποβάλετε τον αέρα που έχει παραμείνει μέσα στο συνδετικό τεμάχιο και μέσα στο σωληνίσκο εφαρμογής μέχρι την έναρξη της εφαρμογής, επειδή μπορεί να αποφράξει το στόμιο του σωληνίσκου εφαρμογής.

Χορήγηση

Πριν από την εφαρμογή του TISSEEL, η επιφάνεια του τραύματος πρέπει να στεγνώσει με τις συνήθεις τεχνικές (π.χ. διακοπτόμενη εφαρμογή κομπρεσών, τολύπια, χρήση συσκευών αναρρόφησης). Μη χρησιμοποιείτε συμπιεσμένο αέρα ή αέριο για το στέγνωμα της θέσης.

- Εφαρμόστε το αναμειγμένο διάλυμα πρωτεΐνης συγκόλλησης και θρομβίνης πάνω στην επιφάνεια ή στις επιφάνειες των ιστών του λήπτη που πρόκειται να συγκολληθούν, πιέζοντας αργά το πίσω μέρος του κοινού εμβόλου.
- Σε χειρουργικές επεμβάσεις όπου απαιτείται η χρήση ελάχιστων όγκων συγκολλητικού ιστών ινικής, συνιστάται να αποβάλετε και να απορρίψετε τις πρώτες λίγες σταγόνες του προϊόντος.
- Μετά την εφαρμογή του TISSEEL, αφήστε τουλάχιστον 2 λεπτά για την επίτευξη επαρκούς πολυμερισμού.

Σημ.: Εάν η εφαρμογή των συστατικών του συγκολλητικού ιστών διακοπεί, ο σωληνίσκος μπορεί να αποφραχθεί. Στην περίπτωση αυτή, αντικαταστήστε τον σωληνίσκο εφαρμογής με έναν καινούργιο αμέσως πριν από τη συνέχιση της εφαρμογής. Εάν τα ανοίγματα του συνδετικού τεμαχίου έχουν αποφραχθεί, χρησιμοποιήστε το εφεδρικό συνδετικό τεμάχιο που παρέχεται με τη συσκευασία.

Λόγω της υψηλής συγκέντρωσης του διαλύματος θρομβίνης (500 IU/ml), ξεκινά η στερεοποίηση του συγκολλητικού ιστών εντός λίγων δευτερολέπτων μετά την ανάμειξη των συστατικών συγκόλλησης.

Η εφαρμογή του συγκολλητικού ιστών είναι δυνατή και με άλλα εξαρτήματα που παρέχονται από την BAXTER, τα οποία είναι ειδικά κατασκευασμένα, για παράδειγμα, για ενδοσκοπική χρήση, για μικρές επεμβατικές χειρουργικές διαδικασίες ή εφαρμογή σε μεγάλες ή δύσκολα προσπελάσιμες περιοχές. Όταν χρησιμοποιείτε αυτές τις συσκευές εφαρμογής, ακολουθείτε προσεκτικά τις οδηγίες χρήσης των συσκευών.

Σε ιδιαίτερες εφαρμογές, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και βιοσυμβατό υλικό, όπως είναι το πλέγμα κολλαγόνου, ως υπόστρωμα ή ενισχυτικό.

Εφαρμογή με ψεκασμό

Όταν εφαρμόζετε TISSEEL χρησιμοποιώντας μια συσκευή ψεκασμού, βεβαιωθείτε ότι χρησιμοποιείτε πίεση και απόσταση από τον ιστό εντός του εύρους που συνιστά ο κατασκευαστής, σύμφωνα με τα παρακάτω:

Συνιστώμενη πίεση, απόσταση και συσκευές για την εφαρμογή του TISSEEL με ψεκασμό					
Χειρουργική	Spray Set που πρέπει να χρησιμοποιείται	Άκρα της συσκευής εφαρμογής που πρέπει να χρησιμοποιούνται	Συσκευή ρύθμισης πίεσης που πρέπει να χρησιμοποιείται	Συνιστώμενη απόσταση από το στοχευόμενο ιστό	Συνιστώμενη πίεση ψεκασμού
Ανοικτό τραύμα	Spray Set Tisseel/Artiss	Δ.Ε.	EasySpray	10-15 cm	1,5-2,0 bar (21,5-28,5 psi).
	Spray Set Tisseel/Artiss 10 τεμαχίων	Δ.Ε.	EasySpray		
Λαπαροσκοπικές/ελάχιστα επεμβατικές διαδικασίες	Δ.Ε.	Συσκευή εφαρμογής Duplospray MIS 20 cm	Συσκευή ρύθμισης Duplospray MIS 1,5 bar	2 – 5 cm	1,2-1,5 bar (18-22 psi)
		Συσκευή εφαρμογής Duplospray MIS 30 cm			
		Συσκευή εφαρμογής Duplospray MIS 40 cm			
		Spray Set 360 για ενδοσκοπική εφαρμογή με κλείδωμα ασφάλισης			
		Spray Set 360 για ενδοσκοπική εφαρμογή με σύστημα πρόσδεσης			
		Αντικαθιστούμενο άκρο			

Όταν ψεκάζετε TISSEEL, οι μεταβολές στην αρτηριακή πίεση, το σφυγμό, τον κορεσμό οξυγόνου και το τελοεκπνευστικό CO₂ πρέπει να παρακολουθούνται, εξαιτίας της πιθανότητας εμφάνισης εμβολής από αέρα ή αέριο (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Για την εφαρμογή του TISSEEL σε κλειστές θωρακικές και κοιλιακές περιοχές συνιστάται η χρήση του DuploSpray MIS σύστημα εφαρμογής και ρυθμιστής. Ανατρέξτε στο εγχειρίδιο οδηγιών της συσκευής DuploSpray MIS.

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BAXTER (HELLAS) Ε.Π.Ε.

Μαρίνου Αντύπα 47 & Ανάφης
141 21 Ν. Ηράκλειο – Αττική
Τηλ.: 210 28 80 000

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

61675/17-09-2015

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26-05-2010

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 17-09-2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

12/2018