

1. A GYÓGYSZER NEVE

TISSEEL Lyo por és oldószer szövetragasztóhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1. komponens: ragasztófehérje-oldat

Liofilizált ragasztófehérje-koncentrátum (Tisseel por), aprotinin-oldattal elkészítve.

humán fibrinogén (mint véralvadási fehérje) 91 mg¹/ml
aprotinin (szintetikus) 3000 KIE²/ml

Ismert hatású segédanyag:
poliszorbát 80 0,6–1,9 mg/ml

2. komponens: trombin-oldat

Liofilizált trombin, kalcium-klorid-oldattal elkészítve.

humán trombin 500 NE³/ml
kalcium-klorid-dihidrát 40 mikromol/ml

1 ml, 2 ml vagy 5 ml ragasztófehérje-oldat 1 ml, 2 ml vagy 5 ml trombin-oldattal való összekeverés után összesen 2 ml, 4 ml vagy 10 ml felhasználásra kész készítményt jelent.

Keverés után	1 ml	2 ml	4 ml	10 ml
1. komponens: ragasztófehérje-oldat				
humán fibrinogén (mint véralvadási fehérje)	45,5 mg	91 mg	182 mg	455 mg
szintetikus aprotinin	1500 KIE	3000 KIE	6000 KIE	15 000 KIE
2. komponens: trombin-oldat				
humán trombin	250 NE	500 NE	1000 NE	2500 NE
kalcium-klorid-dihidrát	20 mikromol	40 mikromol	80 mikromol	200 mikromol

A TISSEEL Lyo a humán fibrinogénnel együtt tisztított humán XIII. faktort tartalmaz 0,6–5 NE/ml mennyiségi tartományon belül.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer szövetragasztóhoz

A liofilizált összetevők higroszkópikus, fehér vagy halványsárga színű porok vagy laza szilárd anyagok; a folyékony összetevők átlátszó, színtelen vagy halványsárga oldatok.

¹ A 96–125 mg/ml-es összfehérje-koncentráció részeként

² 1 EPU (európai gyógyszerkönyvi egység) 1800 KIE-nek (kallidinogénáz inhibitor egység) felel meg

³ A trombinaktivitás számítása a WHO trombinra vonatkozó nemzetközi szabványa alapján történik.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Kiegészítő kezelésként, ha a sebészeti standard eljárások nem elégségesek (lásd 5.1 pont):

- a haemostasis javítására,
- szövetragasztóként a sebgyógyulás elősegítésére vagy érsebészeti varratok, gastrointestinalis anastomosisok varratainak támogatására,
- szövetragasztáshoz, az elválasztott szövetek tapadásának javítására (pl. szövetfoszlányok, transzplantátumok, bőr hálóttranszplantátumok (mesh graft) esetén).

A készítmény hatásosságát teljes mértékben heparinizált betegek esetében is bizonyították.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A TISSEEL Lyo-t kizárólag tapasztalt sebészek alkalmazhatják, akik a TISSEEL Lyo használatára vonatkozó képzésben részesültek.

Adagolás

Az alkalmazandó TISSEEL Lyo mennyiségét és az alkalmazás gyakoriságát mindig a beteg klinikai szükségletei alapján kell meghatározni.

Az alkalmazandó adagot több tényező befolyásolja, többek között a sebészeti beavatkozás típusa, az alkalmazás módja és területének mérete, valamint az alkalmazások száma.

A készítmény alkalmazását a kezelőorvosnak az egyéni igényekhez kell igazítani. A klinikai vizsgálatok alapján az egyes adagok mennyisége jellemzően 4-20 ml. Bizonyos eljárásoknál (pl. májsérülés, nagy kiterjedésű égett felület lefedése) nagyobb mennyiségekre lehet szükség.

A készítményből először olyan mennyiséget kell felvinni a kiválasztott anatómiai területre vagy célfelületre, hogy az elegendő legyen a kezelendő terület teljes lefedésére. Szükség esetén alkalmazása ismételhető. Azonban a TISSEEL Lyo ismételt alkalmazását el kell kerülni a már polimerizálódott TISSEEL Lyo felületen, mivel a TISSEEL Lyo nem fog hozzátapadni a polimerizálódott felülethez.

Felületek ragasztásakor irányelveként elmondható, hogy 1 doboz TISSEEL Lyo 2 ml (vagyis 1 ml Tisseel-oldat és 1 ml trombin-oldat) legalább 10 cm² felület kezeléséhez elegendő.

Ha a TISSEEL Lyo spray formájában kerül alkalmazásra, azonos mennyiség jelentősen nagyobb terület kezelésére elegendő, a konkrét indikációtól és esettől függően.

A túlzott granulációs szövetképződés elkerülése és a megszilárdult fibrinragasztó fokozatos abszorpciójának érdekében csak vékony rétegben ajánlatos alkalmazni a TISSEEL Lyo-t.

Gyermekek

A TISSEEL Lyo biztonságosságát és hatásosságát gyermekek esetében nem igazolták.

Az alkalmazás módja

Epilaesionalis alkalmazásra.

Az oldatok elkészítésének leírását lásd a 6.6 pontban.

A TISSEEL Lyo permetezéssel történő optimális és biztonságos alkalmazhatósága érdekében a következő ajánlásokat kell követni:

Nyílt sebészeti eljárás esetén: legfeljebb 2,0 bar (28,5 psi) maximális nyomást engedélyező nyomásellenőrző alkalmazandó a permetezésnél.

Minimálisan invazív/laparoscopos eljárás esetén: legfeljebb 1,5 bar (22 psi) maximális nyomást engedélyező és kizárólag szén-dioxid gázzal működő nyomásellenőrző alkalmazandó a permetezésnél.

A TISSEEL Lyo alkalmazása előtt a seb felületét standard technikák segítségével meg kell szárítani (pl. átmeneti kötözés, vattapamacsok, szívóeszközök). Túlnyomásos levegőt vagy gázt ne használjon a felület szárítására.

A TISSEEL Lyo-t csak látható felületre permetezze.

A TISSEEL Lyo-t kizárólag a készítményhez javasolt eszközök segítségével, az útmutatások szerint szabad feloldani és alkalmazni (lásd a 6.6 pont).

Spray alkalmazás esetén a műtéti beavatkozás és az applikátorhegy hosszának megfelelően előírt nyomás- és távolságtartományokra vonatkozó specifikus ajánlásokat lásd a 4.4 és a 6.6 pontban.

A minimális fibrinragasztó alkalmazását igénylő sebészeti eljárásokban javasolt a készítmény első néhány cseppjét felhasználás nélkül kifolyatni és megsemmisíteni.

4.3 Ellenjavallatok

Masszív vagy intenzív artériás vagy vénás vérzés ellátására a TISSEEL Lyo használata önmagában nem ajánlott.

A TISSEEL Lyo nem alkalmas a külső bőrvarratok helyettesítésére.

A TISSEEL Lyo intravascularisan nem alkalmazható. A készítmény intravascularis alkalmazása életet veszélyeztető thromboemboliás szövődményeket okozhat.

A TISSEEL Lyo nem alkalmazható a készítmény hatóanyagaival vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység esetén.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Kizárólag epilaesionalis alkalmazásra. Intravascularisan nem alkalmazható.

A készítmény véletlen intravascularis alkalmazása esetén életet veszélyeztető thromboemboliás szövődmények léphetnek fel.

A fehérjeragasztót elővigyázatossággal kell alkalmazni, amikor túlnyomásos gázt használunk.

Túlnyomásos gáz bármilyen alkalmazása összefüggésben áll a lég- vagy gázembólia, szövetszakadás, vagy gáz okozta összenyomódás lehetséges kockázatával, amelyek az életet veszélyeztethetik.

A TISSEEL Lyo-t vékony rétegben alkalmazza. A túlzottan vastag alvadék kedvezőtlenül befolyásolhatja a készítmény hatásosságát és a sebgyógyulás folyamatát.

A fibrinragasztó nyomásellenőrzővel ellátott permetező eszközzel történő használata esetén életveszélyes/halálos lég-, illetve gázembólia fordult elő. Úgy tűnik, ez az esemény a javasoltnál nagyobb nyomáson működő permetező eszköz alkalmazásával és/vagy a szövet felszínéhez közeli alkalmazással függ össze. Ha a fibrinragasztót levegővel permetezik, a kockázat a CO₂-hoz képest magasabbnak tűnik, ezért ez az esemény nem zárható ki a TISSEEL Lyo nyílt sebészeti eljárás esetén történő permetezésénél.

A TISSEEL Lyo permetező eszközzel történő használata során ügyeljen arra, hogy az alkalmazott nyomás a permetező eszköz gyártója által meghatározott tartományban legyen (a

nyomásokat és a távolságokat lásd a 6.6 pontban).

A TISSEEL Lyo spray alkalmazással csak akkor használható, ha pontosan meg lehet ítélni a gyártó javaslata szerinti permetezési távolságot. Ne permetezzen a javasolt távolságnál közelebből.

A TISSEEL Lyo alkalmazása során a vérnyomás, a pulzus, az oxigénszaturáció és a kilégzésvégi CO₂ változását monitorozni kell a lég-, illetve a gázembólia kialakulásának lehetősége miatt (lásd még 4.2 pont).

A TISSEEL Lyo-t nem szabad Easy Spray-vel/Spray Set rendszerrel elzárt testrészen alkalmazni.

Az alkalmazást megelőzően biztosítani kell a test TISSEEL Lyo-val nem kezelt felületének megfelelő védelmét/letakarását a nemkívánatos helyen történő szövetadhézió elkerülése érdekében.

A szövetragasztók zárt térben - pl. agy, gerincvelő - történő alkalmazása során figyelembe kell venni a nyomással összefüggő komplikációkat.

Gondoskodni kell a fehérjerasztó- és trombin-komponensek megfelelő összekeveréséről. Közvetlenül a felhasználás előtt a készítmény első néhány cseppjét az applikációs tüből el kell távolítani és meg kell semmisíteni.

Mint minden fehérjetartalmú készítmény, a TISSEEL Lyo is okozhat allergiás típusú túlérzékenységi reakciókat.

Az intravasculáris alkalmazás megnövelheti az akut túlérzékenységi reakciók előfordulási valószínűségét és súlyosságát az erre érzékeny betegeknél.

Túlérzékenységi és anaphylaxiás reakciókat (halálosakat is, beleértve az anaphylaxiás shockot) jelentettek a TISSEEL Lyo-val kapcsolatban. A túlérzékenységi reakciók tünetei lehetnek bőrkiütés, generalizált urticaria, mellkasi nyomásérzés, zihálás, hypotensio. Ilyen tünetek jelentkezése esetén, azonnal meg kell szakítani a készítmény alkalmazását, és a shock kezelésére vonatkozó érvényes, standard orvosi előírások szerint kell eljárni. A készítmény maradékát el kell távolítani az alkalmazási területről.

A TISSEEL Lyo szintetikus fehérjét (aprotinin) tartalmaz. Még szigorúan helyi alkalmazás esetén is fennáll az aprotinin jelenlétével összefüggő anaphylaxiás reakció veszélye. Nagyobb a kockázat olyan betegek esetében, akik korábban már álltak aprotinin-kezelés alatt, akkor is, ha ezt jól tolerálták. Ezért az aprotinin és az aprotinin-tartalmú készítmények minden alkalmazását fel kell tüntetni a beteg kórlapján.

Mivel a szintetikus aprotinin szerkezetét tekintve azonos a szarvasmarhából származó aprotininnel, gondosan mérlegelni kell a TISSEEL Lyo alkalmazását olyan betegeknél, akik allergiásak a szarvasmarha fehérjékre.

Két retrospektív, nem randomizált, coronaria-bypass műtéten átesett betegek körében végzett vizsgálat során a fibrinragasztók alkalmazása statisztikailag jelentős mértékben növelte a mortalitás kockázatát. Bár a vizsgálatok során nem derült fény ok-okozati összefüggésekre, a TISSEEL Lyo alkalmazása és a megnövekedett kockázati tényező közötti összefüggés nem zárható ki. Ezért a nemkívánatos intravasculáris felhasználás elkerülése érdekében különös körültekintéssel kell eljárni.

A készítményt ne injektáljuk az ornyálkahártya területére, mivel ez az arteria ophtalmicák ellátási területének thromboemboliás szövődményeihez vezethet.

A szövetekbe adott TISSEEL Lyo injekció a szövetek károsodását okozhatja.

A TISSEEL Lyo-t csak vékony rétegben szabad felvinni. A túl sok fibrinalvadék a termék hatásosságára és a sebgyógyulásra nézve is negatív következményekkel járhat.

A poliszorbát 80 helyileg kis kiterjedésű bőrirritációt, pl. kontakt dermatitist okozhat.

A humán vérből vagy plazmából előállított gyógyszerkészítmények okozta fertőzések megelőzésére szolgáló szokásos óvintézkedések közé tartoznak a donorok szelektálása, az egyedi vérminták és a gyűjtött plazma–poolok szűrése bizonyos fertőzésmarkerekre, valamint a vírusok inaktiválására/eltávolítására szolgáló hatékony lépések beiktatása a gyártási eljárásba. Humán vérből vagy plazmából készült gyógyszerkészítmények alkalmazása esetén mindezek ellenére sem zárható ki teljes bizonyossággal a fertőző ágensek átvitele. Ugyanez érvényes az ismeretlen vagy új vírusokra és más kórokozókra.

Ezen alkalmazott óvintézkedések hatásosnak számítanak a burokkal rendelkező vírusok, pl. a humán immundeficiencia vírus (HIV), a hepatitis B (HBV) és a hepatitis C (HCV), valamint a burokkal nem rendelkező hepatitis A (HAV) vírus esetén.

A burokkal nem rendelkező vírusok esetében, ilyen pl. a parvovírus B19, azonban az óvintézkedések hatása korlátozott lehet. A parvovírus B19 fertőzés súlyos következményekkel járhat a terhes nők (magzati fertőzés), immunhiányos vagy fokozott vörösvértest-képzésben (pl. haemolyticus anaemia) szenvedők esetében.

Humán vérből vagy vérplazmából előállított fibrinragasztók rendszeres/ismételt alkalmazása esetén meg kell fontolni a megfelelő védőoltások (hepatitis A és B) beadását.

A beteg érdekében feltétlenül ajánlott minden egyes TISSEEL Lyo kezelés során feljegyezni a készítmény nevét és gyártási számát, így a későbbiekben vissza lehet keresni, hogy melyik beteg milyen gyártási számú készítményt kapott.

Az oxidált cellulóz tartalmú készítmények nem alkalmazhatók a TISSEEL Lyo–val (lásd 6.2 pont Inkompatibilitások).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Kölsönhatás vizsgálatokat nem végeztek. Alkoholt, jódot vagy nehézfémeket tartalmazó oldatok (pl. fertőtlenítő oldatok) hatására a készítmény, a többi hasonló hatású készítményhez vagy trombin-oldatokhoz hasonlóan, denaturálódhat. A készítmény alkalmazása előtt az ilyen anyagokat a lehető legnagyobb gondossággal kell eltávolítani. Lásd még a 6.2 pontot.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

A fibrinragasztók/haemostaticumok humán terhesség vagy szoptatás alatti alkalmazásának biztonságosságát kontrollált klinikai vizsgálatokban nem határozták meg.

Az állatokon végzett kísérletek nem elegendőek a reprodukcióval, az embryonalis és magzati fejlődéssel, a terhesség lefolyásával, valamint a peri- és postnatalis fejlődéssel kapcsolatos biztonságosság megállapításához.

A készítmény ezért terhesség vagy szoptatás idején csak abban az esetben alkalmazható, ha használata elengedhetetlenül szükséges.

A parvovírus B19 fertőzésről lásd a 4.4 pontot.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem értelmezhető.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Fibrinragasztókkal, illetve haemostaticumokkal kezelt betegeknél ritka esetben túlérzékenységi vagy allergiás reakciók (ezek a következők lehetnek: angioedema, égő és csípő érzés az alkalmazás helyén, bradycardia, bronchospasmus, hidegrázás, légzési panaszok, kipirulás („flush”), generalizált urticaria, fejfájás, kiütés, hypotensio, letargia, hányinger, viszketés, nyugtalanság, paraesthesia, tachycardia, mellkasi nyomásérzés, bizsergés, hányás, zihálás), anaphylaxiás reakciók és anaphylaxiás shock - beleértve a halálos kimenetelt is - léphetnek fel.

Egyes esetekben ezek a reakciók súlyos anaphylaxiához vezettek. Ilyen reakciók különösen a készítmény ismételt adása esetén fordulhatnak elő, vagy ha olyan betegnél alkalmazzák, aki ismertén allergiás az aprotininre (lásd 4.4 pont) vagy a készítmény bármely egyéb összetevőjére.

Még akkor is, ha a beteg jól tolerálta az első TISSEEL Lyo kezelést, a TISSEEL Lyo újabb alkalmazása vagy az aprotinin szisztémás alkalmazása súlyos anaphylaxiás reakciókat válthat ki.

Ritkán a fibrinragasztó/haemostaticum komponenseivel szemben ellenanyagok termelődhetnek.

A készítmény véletlen intravasculáris injektálása thromboemboliás szövődményeket és DIC-et okozhat. Mindezekon túl az anaphylaxiás reakció kockázata is fennáll (lásd a 4.4 pontot).

Az átvihető ágensekre vonatkozó biztonsággal kapcsolatban lásd a 4.4 pontot.

Az ebben a pontban feltüntetett mellékhatásokat a TISSEEL-lel végzett biztonságossági és hatásossági klinikai vizsgálatok során és a Baxter szövetragasztók forgalomba hozatalát követően jelentették (a táblázatban ^p-vel jelölt mellékhatások). A klinikai vizsgálatokban a TISSEEL-t a véralvadás elősegítésére alkalmazták szívsebészetben, érsebészetben, teljes csípőprotézis műtétek során és máj- illetve lépműtétek során. Más klinikai vizsgálatokban alkalmazták a nyirokerek lezárására olyan betegeknél, akik axillaris nyirokcsomó-eltávolításon estek át, vastagbél anastomosisok létrehozására és a kemény agyhártya ragasztására a fossa posterior területén. Mivel a forgalomba hozatalt követően megfigyelt mellékhatások gyakoriságát nem lehet kiszámítani, amikor csak lehetett a 95%-os konfidencia intervallum felső határának számítása a hármas szabály alkalmazásával a következő módon történt: $3/1146 = 0,0026$ vagy 0,26%, ami nem gyakori (1146 azon személyek száma, akik TISSEEL-t kaptak azokban a klinikai vizsgálatokban, amelyekből származó adatok szerepelnek az alkalmazási előírásban).

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)

Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)

Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$)

Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$)

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg)

Szervrendszer (SOC)	MedDRA szerinti meghatározás	Gyakoriság
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	postoperatív sebfertőzés	gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	a fibrin bomlástermékek felszaporodása	nem gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek	túlérzékenységi reakciók ^{*,p}	nem gyakori
	anaphylaxiás reakciók ^{*,p}	nem gyakori
	anaphylaxiás shock ^{*,p}	nem gyakori
	paraesthesia ^p	nem gyakori
	bronchospasmus ^p	nem gyakori
	zihálás ^p	nem gyakori
	pruritus ^p	nem gyakori
	erythema ^p	nem gyakori

Idegrendszeri betegségek és tünetek	érzékelési zavarok	gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	bradycardia ^p	nem gyakori
	tachycardia ^p	nem gyakori
Érbetegségek és tünetek	az axilláris vénák thrombosisa ^{**}	gyakori
	hypotensio	ritka
	haematoma (NOS) ^p	nem gyakori
	artériás embolia ^p	nem gyakori
	légembolia ^{***, p}	nem ismert
	cerebralis artériás embolia ^p	nem gyakori
	cerebralis infarctus ^{**, p}	nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	dyspnoea ^p	nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek tünetek	hányinger	nem gyakori
	bélelzáródás ^p	nem gyakori
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	kiütés	gyakori
	urticaria ^p	nem gyakori
	elhúzódó gyógyulás ^p	nem gyakori
A csont- izomrendszer, és a kötőszövet betegségei és tünetei	végtag fájdalom	gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	fájdalom	gyakori
	megemelkedett testhőmérséklet	gyakori
	kipirulás ^p	nem gyakori
	oedema ^p	nem gyakori
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	a beavatkozással kapcsolatos fájdalom	nem gyakori
	seroma	nagyon gyakori
	angiooedema ^p	nem gyakori

* az anaphylaxis reakcióknak és az anaphylaxiás shocknak halálos kimenetele lehet.

** intravascularis alkalmazás következményeképpen a sinus petrosus superior területén.

*** mint egyéb fibrinragasztókkal, életet veszélyeztető/halálos kimenetelű lég- vagy gázembólia fordult elő olyan eszköz alkalmazása során, amely túlnyomásos levegőt vagy gázt használ. Az esemény összefüggésben volt a permetező készülék nem megfelelő (ajánlottnál magasabb nyomáson és a szövet felszín közvetlen közelében történő) alkalmazásával.

^p forgalomba hozatalt követően észlelt mellékhatások.

A gyógyszercsoportra jellemző reakciók

Egyéb, a szövetragasztó/haemostaticus készítmények csoportjával összefüggő mellékhatások, például: túlérzékenység megnyilvánulásai, többek között irritáció az alkalmazás helyén, mellkasi diszkomfortérzés, hidegrázás, fejfájás, letargia, nyugtalanság és hányás.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Túlادagolásról nem számoltak be.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: lokális vérzéscsillapító kombinációk, ATC kód: B02B C30; szövetragasztók, ATC kód: V03A K

A fibrinragasztó-rendszer működése a véralvadás utolsó szakaszának felel meg. A fibrinogén fibrinmonomerekké és fibrinpeptidekké hasadva alakul át fibrinné. Az aggregálódó fibrinmonomerek fibrinalvadékokat képeznek. A XIII. faktor a trombin és a kalciumionok együttes hatására XIIIa faktorrá alakul, ami az alvadékokat a fibrinszálak összekapcsolásával stabilizálja.

A sebgyógyulás folyamán a plazmin hatására fokozódik a fibrinolitikus aktivitás, és megkezdődik a fibrin lebomlása fibrin bomlástermékekre. A fibrin proteolitikus lebomlása antifibrinolitikumokkal gátolható. A TISSEEL Lyo készítményekben az aprotinin antifibrinolitikumként van jelen, hogy megakadályozza az alvadék idő előtti lebomlását.

A hatékonyság vizsgálatok a betegek állapotát jól modellező *in vivo* állatkísérleteket végeztek. A TISSEEL hatékonynak bizonyult az elsődleges és másodlagos vérzéscsillapításban és a sebgyógyulás elősegítésében.

Azokban a klinikai vizsgálatokban, amelyekben a vérzéscsillapítást és a varratámogatást vizsgálták, összesen 213 ePTFE fonállal végzett érsebészeti műtéten átesett beteg (120 betegnél TISSEEL-t, 93 betegnél kontroll készítményt alkalmaztak), összesen 70 részleges májrezekción átesett beteg (35 betegnél TISSEEL-t, 35 betegnél kontroll készítményt alkalmaztak), összesen 317 szívsebészeti cardiopulmonalis bypass és median sternotomia műtéten átesett beteg (157 betegnél TISSEEL-t, 160 betegnél egy korábbi egyszerűen vírusinaktivált kontroll készítményt alkalmaztak) vett részt.

A TISSEEL-nek, mint a hagyományos műtéti eljárás kiegészítőjének a hatásosságát mutatták be vastagbél-anastomosisok ragasztásával az időleges colostomia zárásakor egy randomizált, kontrollos, prospektív, egy-centrumú, 1986-ban végzett vizsgálatban, amelyben összesen 120 traumás beteg vett részt (61 betegnél TISSEEL-t, 59 betegnél kontroll készítményt alkalmaztak).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A TISSEEL Lyo kizárólag epilaesionalisan alkalmazható. Az intravasculáris alkalmazás ellenjavallt, ezért intravasculáris farmakokinetikai vizsgálatokat emberen nem végeztek.

Különböző fajú laboratóriumi állatokon nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat.

A fibrinragasztók/haemostaticumok lebontása ugyanolyan módon, fibrinolysis és fagocytosis útján történik, mint az endogén fibrin metabolizálása.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Jellegéből, valamint különleges alkalmazási módjából (általában egyszeri - csak néhány kivételes esetben van szükség ismétlésre - néhány ml alkalmazása) és hatásmechanizmusából (helyileg hatásos, szisztémás hatás vagy más szervekbe, szövetekbe való eloszlás nélkül) adódóan a TISSEEL Lyo esetében nem állnak rendelkezésre preklinikai biztonságossági vizsgálati eredmények a krónikus toxicitásra, a karcinogenitásra, a reprodukciós és fejlődési toxicitásra, illetve az immunstimulációra vonatkozóan.

A patkányokon és nyulakon végzett egyszeri dózisú toxicitási vizsgálatok nem jeleztek akut toxicitást a TISSEEL Lyo esetében. Továbbá a megfelelő *in vitro* vizsgálatok nem tanúsítottak mutagenitásról. A ragasztófehérje-oldat *in vitro*, humán fibroblast-kultúrák vizsgálata során is kiváló sejtszintű tolerálhatóságot mutatott, citotoxicitást nem észleltek. A szakirodalom részletes áttanulmányozása

alapján lényegében kizárható, hogy a TISSEEL Lyo maradék S/D reagenseinek bármilyen kedvezőtlen vagy toxikus hatása lenne.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása:

1. komponens: Ragasztófehérje-oldat:

Humán albumin
L-hisztidin
Niacinamid
Nátrium-citrát-dihidrát
Poliszorbát 80 (Tween 80)
Injekcióhoz való víz

2. komponens: Trombin-oldat:

Humán albumin
Nátrium-klorid
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Az oxidált cellulóz-tartalmú készítmények nem alkalmazhatók a TISSEEL Lyo-val, mert az alacsony pH gátolja a trombin aktivitását.

Ez a készítmény kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

A TISSEEL Lyo legfeljebb 25°C-on tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében a készítmény a dobozában tárolandó.

Az elkészített steril oldatokat 4 órán belül fel kell használni. Az azonnal fel nem használt, elkészített steril oldatokat 37°C-on vagy szobahőmérsékleten kell tartani, keverés nélkül. Az elkészített oldatokat nem szabad lehűteni vagy fagyasztani.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A TISSEEL Lyo valamennyi komponense a Ph. Eur. követelményeinek megfelelő üvegekbe van töltve (Tisseel por, összesen 5 ml, II-es típusú injekciós üvegekben; az összes többi komponens I-es típusú injekciós üvegekbe van töltve). A Tisseel port tartalmazó injekciós üveg mágneses keverőt tartalmaz.

A Tisseel por és a Trombin por záródugói butil gumidugók. Az aprotinin-oldat és a kalcium-klorid-oldat záródugói klórbutil gumidugók.

A csomagolás tartalma:

- 1 db Tisseel port tartalmazó injekciós üveg (1. komponens (liofilizált), 91 mg/ml humán fibrinogént tartalmaz)
- 1 db trombin port tartalmazó injekciós üveg (2. komponens (liofilizált), 500 NE/ml humán trombint tartalmaz)

- 1 db aprotinin–oldatot tartalmazó injekciós üveg (oldószer az 1. komponenshez, 3000 KIE/ml szintetikus aprotinint tartalmaz)
- 1 db kalcium–klorid–dihidrát oldatot tartalmazó injekciós üveg (oldószer a 2. komponenshez, 40 mikromol/ml kalcium–kloridot tartalmaz)
- 1 db Duploject System készlet az oldat elkészítéséhez és adagolásához, amelyben található:
 - 1 Duploject kettős injekciós szerelék
 - 2 db csatlakozó elem
 - 2 db egyszer használatos kék beosztásos fecskendő a Tisseel beadására
 - 2 db egyszer használatos fekete beosztásos fecskendő a trombin beadására
 - 4 db egyszer használatos tű
 - 4 db (tompá) tű a beadáshoz

Kiszerezések:

A TISSEEL Lyo az alábbi kiszerezésekben kapható: 1×2 ml (1 ml + 1 ml), 1×4 ml (2 ml + 2 ml), 1×10 ml (5 ml + 5 ml)

1 ml, 2 ml vagy 5 ml ragasztófehérje-oldatot 1 ml, 2 ml vagy 5 ml trombin–oldattal elegyítve 2 ml, 4 ml vagy 10 ml felhasználható készítményt kapunk.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

Az elkészítéshez és alkalmazáshoz mellékelt készlet (DUPLOJECT rendszer) csak egyszeri használatra alkalmas. Újrasterilizálni és többször használni nem szabad!

A készítmény alkalmazásához szükséges egyéb eszközök megrendelhetők a BAXTER cégtől.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Általános tudnivalók

A TISSEEL Lyo alkalmazása előtt minden, nem kezelendő testfelületet le kell fedni annak elkerülésére, hogy a szövetek egyesítése nemkívánatos felületeken megtörténjen.

Annak érdekében, hogy a TISSEEL Lyo ne tapadjon az operáló orvos kesztyűjéhez és a műszerekhez, a készítmény alkalmazása előtt nedvesítse be azokat nátrium–klorid oldattal.

Felületek ragasztása esetén irányelvként elmondható, hogy 1 doboz TISSEEL Lyo 2 ml (1 ml ragasztófehérje–oldat plusz 1 ml trombin–oldat) legalább 10 cm² felületre elegendő.

A TISSEEL Lyo szükséges adagja a kezelendő terület méretétől függ.

A TISSEEL Lyo két komponensét NEM szabad külön-külön felvinni. A két komponenst együtt kell alkalmazni.

Elkészítés és feloldás

A fibrinragasztó komponenseinek feloldása előtt mindegyik injekciós üveg gumidugóját meg kell tisztítani.

Kerülni kell a fertőtlenítőszer és a készítmény közvetlen érintkezését (lásd a 4.5 pontban).

I. A ragasztófehérje–oldat elkészítése (1. komponens)

A ragasztófehérje–oldat elkészítéséhez a Tisseel port fel kell oldani az aprotinin–oldatban.

A Tisseel port a FIBRINOTHERM melegítő– és keverőkészülék segítségével ajánlatos feloldani (javasolt módszer). Erre a célra 33–37°C hőmérsékletű steril vízfürdő is alkalmazható.

Elkészítés a FIBRINOTHERM készülék segítségével:

A FIBRINOTHERM készülék állandó, 37°C-os hőmérsékletet biztosít. Használatával lerövidül a Tisseel por feloldási ideje, a Tisseel port tartalmazó injekciós üvegekben található mágneses keverőnek köszönhetően.

- Helyezze a Tisseel port és az aprotinin-oldatot tartalmazó injekciós üvegeket a FIBRINOTHERM készülék megfelelő nyílásaiba és melegítse előzetesen kb. 3 percre.
- Töltse át az aprotinin-oldatot a Tisseel port tartalmazó injekciós üvegbe egy tű és a kék beosztásos fecskendő segítségével, amelyek az elkészítéshez való steril készletben találhatóak. Helyezze a Tisseel port tartalmazó injekciós üveget a FIBRINOTHERM készülék megfelelő nyílásába (szükség esetén használja az adaptert) és kevertesse, amíg a por tökéletesen fel nem oldódik. Az elkészítés akkor fejeződött be, ha az injekciós üveget a fény felé tartva már nem láthatóak benne részecskék. Ha maradnak még feloldatlan részecskék, akkor az oldatot további néhány percre 37°C-on kell kevertetni, amíg a por tökéletesen fel nem oldódik. A teljes feloldódás után kapcsolja ki a mágneses keverőt.

Megjegyzés: Ne kevertesse túl sokáig, mivel ez kedvezőtlen hatással lehet a készítmény minőségére!

- Az azonnal fel nem használt Tisseel oldatot 37°C-on kell tartani, kevertetés nélkül. A homogenitás biztosítása érdekében a ragasztófehérje-oldatot rövid ideig keverje vagy az azt tartalmazó üveget körkörös mozdulattal mozgassa, mielőtt az oldatot a kétszeresen steril applikációs készletben található kék beosztásos fecskendőbe felszívna.
- Az elkészített ragasztófehérje-oldatot steril körülmények között szívja ki az injekciós üvegből.

További útmutatást a FIBRINOTHERM készülék használati utasításában találhat.

Elkészítés vízfürdőben:

- A Tisseel port és az aprotinin-oldatot tartalmazó injekciós üvegeket 33–37°C hőmérsékletű vízfürdőben melegítse kb. 3 percre. (Semmi esetre se engedje a hőmérsékletet 37°C fölé!)
- Töltse át az aprotinin oldatot a Tisseel port tartalmazó injekciós üvegbe egy tű és a kék beosztásos fecskendő segítségével, amelyek az elkészítéshez való steril készletben találhatóak.
- Helyezze vissza a Tisseel port tartalmazó injekciós üveget egy percre a 33–37°C hőmérsékletű vízfürdőbe.
- Egy kis ideig mozgassa körbe-körbe az injekciós üveg tartalmát; ha lehet, kerülje a habképződést. Ezután helyezze vissza az injekciós üveget a vízfürdőbe, és időközönként ellenőrizze, hogy a por megfelelően feloldódott-e. Az előkészítés akkor fejeződött be, ha az injekciós üveget a fény felé tartva már nem láthatóak benne részecskék. Ha vannak még feloldatlan részecskék, akkor az oldatot további néhány percre 37°C-on kell tartani, és a teljes feloldódásig mozgatni.
- Az azonnal fel nem használt ragasztófehérje-oldatot 33–37°C-on kell tartani miután teljesen feloldódott. A homogenitás biztosítása érdekében a ragasztófehérje-oldatot tartalmazó üveget rövid ideig körkörös mozdulattal mozgassa, mielőtt az oldatot a kétszeresen steril applikációs készletben található kék beosztásos fecskendőbe felszívna.
- Az elkészített ragasztófehérje-oldatot steril körülmények között szívja ki az injekciós üvegből.

Megjegyzés: Amennyiben az elkészítés nem a FIBRINOTHERM készülék segítségével, hanem vízfürdőben történik, az esetleges szennyeződés megelőzése érdekében speciális óvintézkedésekre van szükség, hogy az injekciós üveg (elsősorban a szeptum) ne kerüljön víz alá.

II. A trombin-oldat elkészítése (2. komponens)

A trombin-oldat elkészítéséhez a liofilizált trombint fel kell oldani a kalcium-klorid-oldatban. A kalcium-kloridos injekciós üveg tartalmát töltse át a trombint tartalmazó injekciós üvegbe. Ehhez használja a második tűt és a fekete beosztásos fecskendőt a steril készletből.

A liofilizált anyag feloldásához rövid ideig mozgassa körbe-körbe az injekciós üveget. A trombin-oldat melegítésére FIBRINOTHERM készüléket vagy vízfürdőt használjon. A

trombin-oldatot a felhasználásig 33–37°C hőmérsékleten tartsa. A felhasználás előtt a trombin-oldatot a második tű és a fekete beosztásos fecskendő segítségével szívja fel, amelyek az alkalmazáshoz szükséges kétszeresen steril készletben találhatók.

Megjegyzés: Az egyik komponens elkészítésekor használt fecskendők és tűk nem használhatók fel a másik komponens elkészítéséhez, mivel így a másik komponens megdermedhet az injekciós üvegben vagy a fecskendőben.

III. Az elkészített fibrinkomponensek felhasználása

A fibrinragasztó mindkét komponensét az elkészítésüket követő 4 órán belül fel kell használni. Az elkészített oldatokat nem szabad lehűteni vagy fagyasztani.

A ragasztófehérje- és trombin-oldat normális esetben tiszta vagy enyhén opaleszkáló folyadék. Ne használja fel az oldatot, ha az zavaros vagy üledéket tartalmaz. Alkalmazás előtt szemrevételezéssel ellenőrizze az elkészített oldatokat, nem tartalmaznak-e részecskéket, nincsenek-e elszíneződve vagy egyéb módon nem változott-e meg a küllemük. Ha ilyen fordul elő, dobja ki az oldatokat.

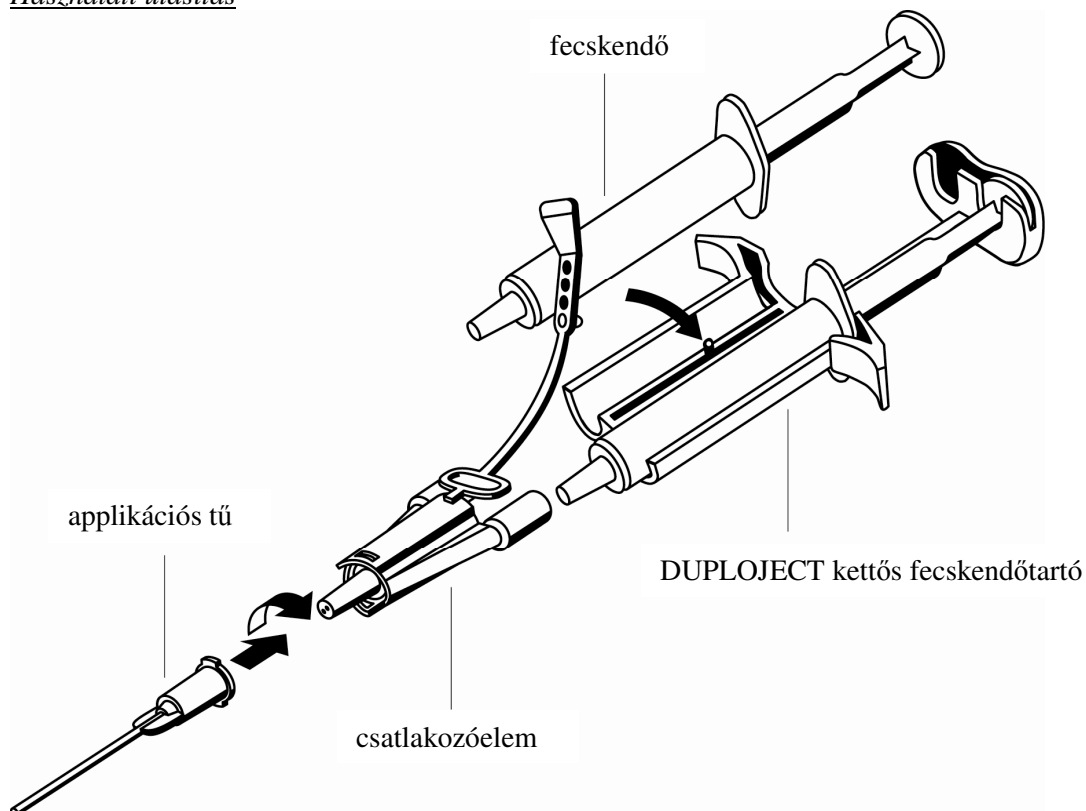
A TISSEEL Lyo-t a felhasználás előtt melegítse 33–37°C-ra.

NE tegye ki a TISSEEL Lyo-t 37°C feletti hőmérsékletnek. NE melegítse mikrohullámú sütőben.

Az alkalmazáshoz az elkészített ragasztófehérje-oldatot, illetve a trombin-oldatot tartalmazó egyszer használatos fecskendőket helyezze a DUPLOJECT kettős fecskendőtartóba, és erősítsen a szerelékre egy csatlakozóelemet és egy applikációs tűt. A kétszeresen steril készletben az alkalmazáshoz szükséges valamennyi eszköz megtalálható.

Mivel a DUPLOJECT kettős fecskendőtartó közös dugattyúval rendelkezik, a két oldatból azonos mennyiség kerül a csatlakozóelemen keresztül az applikációs tűbe, ahol a két oldat összekeveredik, majd a tű végén át távozik.

Használati utasítás



- Illessze be a fecskendőtartóba a ragasztófehérje–oldattal és a trombin-oldattal megtöltött fecskendőt. A két fecskendőnek azonos térfogatú anyagot kell tartalmaznia.
- Nyomjon ki minden levegőt a fecskendőből, mielőtt rácsatlakoztat bármilyen applikációs eszközt.
- Illessze a csatlakozóelemet és a tartószalagot a fecskendő oldalához a tartószalag csatlakozópontjával.
- Csatlakoztassa a csatlakozóelemet szilárdan a két fecskendő kónuszára.
 - Rögzítse a csatlakozóelemet úgy, hogy a tartószalagot ráakasztja a DUPLOJECT kettős fecskendőtartóra.
 - Ha a tartószalag elszakad, használja a készlethez mellékelt tartalék csatlakozóelemet.
 - Amennyiben nem áll rendelkezésre csatlakozóelem, a rendszer továbbra is használható, de az esetleges szivárgás elkerülése érdekében győződjön meg arról, hogy a csatlakozóelem jól illeszkedik és szorosan a szerelékre feszül.
 - NE nyomja ki a csatlakozóelem belsejében maradt levegőt.
- Csatlakoztasson a csatlakozóelemre egy applikációs tűt.
 - Csak közvetlenül az alkalmazás megkezdése előtt nyomja ki a levegőt a csatlakozóelemből és a tűből, mert eldugulhat a tű nyílása.

Alkalmazás

A TISSEEL Lyo alkalmazása előtt a seb felületét standard technikák segítségével meg kell szárítani (pl. átmeneti kötözés, vattapamacsok, szívóeszközök). Túlnyomásos levegőt vagy gázt ne használjon a felület szárítására.

- Vigye fel a ragasztófehérje- + trombin-oldat keverékét a kezelendő vagy szövetragasztásra kijelölt felületre oly módon, hogy lassan nyomja a közös dugattyú hátulját.
- A minimális fibrinragasztó alkalmazását igénylő sebészeti eljárásokban javasolt a készítmény első néhány cseppjét felhasználás nélkül kifolyatni és megsemmisíteni.
- A TISSEEL Lyo alkalmazása után legalább 2 percet kell várni ahhoz, hogy létrejöjjön a megfelelő polimerizáció.

Megjegyzés: Ha a fibrinragasztó fecskendezése megszakad, a tű eldugulhat. Ilyen esetben az applikációs tűt közvetlenül az alkalmazás folytatása előtt cserélje ki. Amennyiben a csatlakozóelem nyílásai dugulnak el, használja a csomagolásban található tartalék csatlakozóelemet.

A trombin-oldat magas koncentrációja (500 NE/ml) miatt a ragasztó a komponenseinek elvegyülését követően néhány másodpercen belül megköt.

A fibrinragasztót más, a Baxter által forgalmazott készülékek segítségével is felhasználhatja, amelyek például speciálisan endoszkópos, minimálisan invazív vagy nagy kiterjedésű, illetve nehezen hozzáférhető felületeken való alkalmazásra készültek. Ezen eszközök használata során gondosan be kell tartani a vonatkozó használati utasítást.

Bizonyos esetekben a szövetek megerősítésére és összetartására más biokompatibilis anyagot, például kollagéniaszt is felhasználhat.

Spray alkalmazása

A TISSEEL Lyo permetező eszközzel történő használata során ügyeljen arra, hogy az alkalmazott nyomás és a szövetből való távolság a gyártó által javasolt tartományban legyen, a következők szerint:

A TISSEEL Lyo spray alkalmazásához javasolt nyomás, távolság és eszközök					
Sebészeti beavatkozás	A felhasználandó permetező készlet	A felhasználandó applikátorhegy	A felhasználandó nyomásszabályozó	Javasolt távolság a célszövetből	A permetező eszköz javasolt nyomása
Nyílt seb	Tisseel/Artiss permetező készlet	nincs adat	EasySpray	10–15 cm	1,5–2,0 bar (21,5–28,5 psi)
	Tisseel/Artiss permetező készlet 10-es kiserelésben	nincs adat	EasySpray		
Laparoscopia/ minimálisan invazív eljárások	nincs adat	Duplospray MIS applikátor 20cm	Duplospray MIS nyomásszabályozó 1,5 bar	2–5 cm	1,2–1,5 bar (18–22 psi)
		Duplospray MIS applikátor 30cm			
		Duplospray MIS applikátor 40cm			
		Spray Set 360 endoszkópos applikátor Snaplock zárással			
		Spray Set 360 endoszkópos applikátor tartószalaggal			
		cserélhető hegy			

A TISSEEL Lyo alkalmazása során a vérnyomás, a pulzus, az oxigénszaturáció és a kilégzésvégi CO₂ változását monitorozni kell a lég-, illetve a gázembólia kialakulásának lehetősége miatt (lásd a 4.2 és 4.4 pontot).

A TISSEEL Lyo zárt mellkasi és hasi területeken való alkalmazásához a DuploSpray MIS adagoló és szabályozó rendszer ajánlott. Kérjük, olvassa el a DuploSpray MIS készülék használati útmutatóját.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

Megjegyzés: ✘ (egy keresztes)

Osztályozás: **II/3 csoport**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. Törvény 3. §-nak *ga*) pontja szerinti rendelőintézeti járóbeteg-szakellátást vagy fekvőbeteg-szakellátást nyújtó szolgáltatók által biztosított körülmények között alkalmazható gyógyszer (I).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Baxter Hungary Kft.,
1138 Budapest, Népfürdő u. 22.
Magyarország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

OGYI-T-21589/04	1×2 ml (1 ml + 1 ml) injekciós üvegben
OGYI-T-21589/05	1×4 ml (2 ml + 2 ml) injekciós üvegben
OGYI-T-21589/06	1×10 ml (5 ml + 5 ml) injekciós üvegben

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. január 04.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. szeptember 26.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2019. április 9.