

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TISSEEL 2 ml/4 ml/10 ml.
Oplossingen voor weefsellijm.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Component 1:

Oplossing van adhesieproteïnen	
humaan fibrinogeen (stolbare proteïne)	91 mg ¹ /ml
factor XIII	≤ 10 IE/ml
aprotinine (synthetisch)	3000 KIE ² /ml

Component 2:

Trombineoplossing	
humane trombine	500 IE ³ /ml
calciumchloridedihydraat	40 µmol/ml

1, 2 of 5 ml diepgevroren oplossing van adhesieproteïnen (met synthetisch aprotinine) en 1, 2 of 5 ml diepgevroren trombineoplossing (met calciumchloridedihydraat) levert samen een totaalvolume van 2, 4 of 10 ml gebruiksklaar product.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossingen voor weefsellijm.

Diepgevroren

Diepgevroren: kleurloze tot lichtgele, heldere tot lichttroebele bevroren oplossingen;

Na ontdooien: kleurloze tot lichtgele oplossingen

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. **Therapeutische indicaties**

Ondersteunende behandeling wanneer chirurgische standaardtechnieken onvoldoende zijn:

- ter bevordering van hemostase;
- ter ondersteuning van hechtingen bij vasculaire chirurgie.

4.2. **Dosering en wijze van toediening**

TISSEEL is uitsluitend bedoeld voor gebruik in het ziekenhuis.

TISSEEL mag alleen worden gebruikt door ervaren chirurgen met een opleiding in het gebruik van TISSEEL.

¹ Hoeveelheid in een totale proteïneconcentratie van 110,5 mg/ml.

² Eén EFE (Europese farmacopee-eenheid) komt overeen met 1800 KIE (kallidinogenase-inactivatoreenheid).

³ De trombineactiviteit wordt berekend met de huidige internationale WHO-standaard voor trombine.

Dosering

De hoeveelheid aan te brengen TISSEEL en de frequentie van applicatie moeten altijd worden bepaald op basis van de onderliggende klinische behoeften van de patiënt.

De aan te brengen dosis wordt bepaald door variabelen zoals de aard van chirurgische ingreep, de grootte van het oppervlak, de wijze van beoogde applicatie en het aantal applicaties.

Applicatie van het product moet per patiënt worden aangepast door de behandelende arts. In klinische onderzoeken lagen de individuele doses doorgaans tussen 4 en 20 ml. Bij sommige procedures (zoals levertrauma's of het dichten van grote brandwondoppervlakken) kunnen grotere hoeveelheden vereist zijn.

De eerste hoeveelheid aan te brengen product op een gekozen anatomische plaats of doelloppervlak moet voldoende zijn om de beoogde plaats van applicatie volledig te bedekken. De applicatie kan, indien nodig, worden herhaald. TISSEEL mag echter niet opnieuw worden aangebracht op een reeds bestaande gepolymeriseerde TISSEEL-laag omdat TISSEEL zich niet hecht aan een gepolymeriseerde laag. Een afzonderlijke, opeenvolgende applicatie van de twee TISSEEL-componenten moet worden voorkomen omdat de twee componenten daardoor niet adequaat gemengd kunnen worden en zonder voldoende menging is TISSEEL niet effectief.

Als richtlijn voor het dichten van oppervlakken volstaat één verpakking TISSEEL van 2 ml (d.w.z. 1 ml oplossing van adhesieproteïnen plus 1 ml trombineoplossing) voor een oppervlak van ten minste 10 cm².

Wanneer TISSEEL met een spray aangebracht wordt, volstaat dezelfde hoeveelheid om aanzienlijk grotere oppervlakken te bedekken, afhankelijk van de specifieke indicatie en het individuele geval.

Preparaten met geoxideerd cellulose kunnen de werkzaamheid van TISSEEL verminderen en mogen niet als draagstof worden gebruikt.

Applicatie buiten de beoogde plaats van applicatie moet worden voorkomen.

Om overmatige vorming van granulatieweefsel te voorkomen en geleidelijke absorptie van uitgeharde fibrineweefsellijm te verzekeren, mag slechts een dun laagje van het mengsel (oplossing van adhesieproteïnen en trombineoplossing) worden aangebracht.

Wijze van toediening en toedieningsweg

Voor epileSIONaal gebruik.

Volg voor optimaal veilig gebruik van TISSEEL door verstuiving de onderstaande aanbevelingen op:

Bij open wondchirurgie – er dient een drukregelaar te worden gebruikt die een maximumdruk van niet meer dan 2,0 bar (28,5 psi) levert.

Bij minimaal invasieve/laparoscopische procedures – er dient een drukregelaar te worden gebruikt die een maximumdruk van niet meer dan 1,5 bar (22 psi) levert en die alleen werkt op kooldioxide.

Voordat TISSEEL wordt aangebracht, dient het oppervlak van de wond met standaardtechnieken te worden gedroogd (zoals intermitterende applicatie van kompressen, gebruik van een zuigapparaat).

TISSEEL mag alleen worden gereconstitueerd en aangebracht volgens de instructies en met de voor dit product aanbevolen hulpmiddelen (zie rubriek 6.6).

Zie bij aanbrengen via verstuiven de rubrieken 4.4 en 6.6 voor specifieke aanbevelingen voor de vereiste druk en afstand tot het weefsel per chirurgische procedure en lengte van de applicatortips.

Bij chirurgische ingrepen die een minimale hoeveelheid (1 of 2 druppels) fibrineweefsellijm vereisen, wordt het aanbevolen de eerste enkele druppeltjes van het product te verwijderen en te vernietigen omdat er mogelijk onvoldoende menging is geweest van de eerste paar druppels uit de canule.

4.3. Contra-indicaties

TISSEEL alleen is niet geïndiceerd voor de behandeling van uitgebreide en hevige arteriële of veneuze bloedingen.

TISSEEL is niet geïndiceerd ter vervanging van huidhechtingen die bedoeld zijn om chirurgische wonden te sluiten.

TISSEEL mag nooit intravasculair worden aangebracht. Intravasculaire applicatie van TISSEEL kan levensbedreigende trombo-embolische gevolgen hebben.

TISSEEL is gecontra-indiceerd in geval van overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen (zie ook rubriek 4.4).

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Uitsluitend voor epilesionaal gebruik. Niet intravasculair gebruiken. Injectie van TISSEEL in weefsels heeft het risico op lokale weefselbeschadiging tot gevolg.

Tijdens twee retrospectieve, niet-gerandomiseerde onderzoeken bij coronaire bypassoperaties, ook CABG (Coronary Artery Bypass Graft) genaamd, vertoonden patiënten bij wie fibrineweefsellijm aangebracht is, een statistisch significant verhoogd risico op mortaliteit. Hoewel er geen oorzakelijk verband kon worden vastgesteld tijdens deze onderzoeken, kan het verhoogde risico gerelateerd aan het gebruik van TISSEEL niet worden uitgesloten bij deze patiënten. Daarom is extra voorzichtigheid geboden om te voorkomen dat dit product onbedoeld intravasculair aangebracht wordt.

Er kunnen levensbedreigende trombo-embolische complicaties optreden als het preparaat onbedoeld intravasculair aangebracht is.

Er zijn niet voldoende gegevens beschikbaar om het gebruik van dit product te ondersteunen bij het lijmen van weefsels, in neurochirurgie, bij de applicatie met een flexibele endoscoop ter behandeling van bloedingen of voor maag-darmanastomosen.

Vóór de applicatie van TISSEEL moet erop worden toegezien dat delen van het lichaam buiten de beoogde plaats van applicatie voldoende beschermd (afgedekt) zijn om weefseladhesie op ongewenste plaatsen te voorkomen.

Om een adequate menging van de oplossing van adhesieproteïnen (TISSEEL) en de trombineoplossing te verzekeren, moeten de eerste enkele druppeltjes van het product vlak vóór gebruik uit de applicatiecanule worden verwijderd en vernietigd.

De applicatie van TISSEEL bij de endoscopische behandeling van maag-darmbloedingen kan weefselbeschadiging veroorzaken, wat kan leiden tot de vorming van intramuraal hematoom. Binnen één tot drie dagen na een dergelijke endoscopische behandeling kunnen buikpijn, misselijkheid of braken optreden als symptomen van intramuraal hematoom. Bij patiënten met intramuraal hematoom van de duodenumwand is pancreatitis gemeld in alleenstaande gevallen in de literatuur. Daarom moet de differentiële diagnose voor pancreatitis zorgvuldig worden beoordeeld.

Injectie in het neusslijmvlies moet worden voorkomen omdat er trombo-embolische complicaties kunnen optreden in de oftalmologische arteriële regio.

TISSEEL dient in een dunne laag te worden aangebracht. Overmatige stollingsdikte kan de werkzaamheid van het product en het wondgenezingsproces negatief beïnvloeden.

Gevallen van levensbedreigende/fatale lucht- of gasembolie hebben zich voorgedaan bij gebruik van spraytoestellen met drukregelaar voor het aanbrengen van fibrineweefslijmen. Dit blijkt gerelateerd te zijn aan gebruik van het spraytoestel bij een hogere dan de aanbevolen druk en/of te weinig afstand tot het weefseloppervlak. Het risico blijkt hoger te zijn wanneer fibrineweefslijmen worden verstoven met lucht in plaats van met CO₂, en kan daarom niet worden uitgesloten bij verstuiving van TISSEEL tijdens open wondchirurgie.

Wanneer TISSEEL wordt aangebracht met een spraytoestel, dient u een drukwaarde in te stellen die valt in het drukwaardenbereik aanbevolen door de fabrikant van het spraytoestel (zie de tabel in rubriek 6.6 voor drukken en afstanden).

Gebruik TISSEEL als spraytoepassing alleen als u nauwkeurig de sprayafstand kunt beoordelen die door de fabrikant wordt aanbevolen. Voorkom verstuiven op kortere dan de aanbevolen afstand.

Bij verstuiving van TISSEEL moeten wijzigingen in bloeddruk, polsslag, zuurstofsaturatie en end tidal CO₂ nauwgezet worden gecontroleerd vanwege het mogelijk optreden van lucht- of gasembolie (zie ook rubriek 4.2).

De toepassing van TISSEEL met een sprayapplicatie kan eveneens een risico inhouden van ruptuur van weefsels of ingesloten luchtbellen met compressie wat ook levensbedreigend kan zijn.

TISSEEL mag doorgaans niet met een spray worden aangebracht in gesloten lichaamsruimten.

Het enige instrument dat bedoeld is voor de sprayapplicatie van TISSEEL in gesloten thoracale en abdominale ruimten, is de DuploSpray MIS-applicator en -drukregelaar.

De instructies in de gebruikshandleiding van dit instrument moeten echter strikt worden nageleefd.

TISSEEL mag alleen worden aangebracht op zichtbare plaatsen van applicatie.

Als fibrineweefslijmen worden toegepast in gesloten lichaamsruimtes, bv. de hersenen of de ruggengraat, moet er rekening worden gehouden met het risico op drukcomplicaties.

Zoals bij alle proteïnehoudende producten, kunnen overgevoelighedsreacties van het allergische type optreden.

Overgevoeligheid en anafylactische reacties (ook fatale, met inbegrip van anafylactische shock) werden gemeld bij het gebruik van TISSEEL.

Mogelijke tekenen van overgevoelighedsreacties zijn onder meer plaatselijke urticaria, gegeneraliseerde urticaria, gevoel van beklemming op de borst, piepende ademhaling, bronchospasmen, hypotensie, tachycardie, bradycardie, overmatig blozen, dyspnoe, nausea, angio-oedeem, pruritus, erytheem, paresthesie en anafylaxie. Als deze symptomen optreden, moet de applicatie onmiddellijk worden stopgezet en moeten de momenteel geldende standaardmaatregelen voor de behandeling van een shock worden genomen. Het resterende product moet van de plaats van applicatie worden weggehaald.

TISSEEL bevat synthetisch aprotinine. Zelfs bij strikt lokale applicatie bestaat het risico op een anafylactische reactie die gerelateerd is aan de aanwezigheid van aprotinine. Het risico lijkt groter te zijn bij patiënten die reeds eerder hieraan blootgesteld waren, ook al hebben zij het product toen goed verdragen. Daarom moet elk gebruik van aprotinine of aprotininehoudende producten worden geregistreerd in het dossier van de patiënt.

Gezien de structuur van synthetisch aprotinine identiek is aan het boviene aprotinine dient het gebruik van TISSEEL bij patiënten met allergieën voor boviene proteïnen met voorzichtigheid geëvalueerd te worden.

In geval van anafylactische reactie of ernstige overgevoelighedsreactie moet de applicatie worden stopgezet en moeten geavanceerde noodmaatregelen worden genomen.

De oplossing van adhesieproteïnen en trombineoplossing zijn bereid uit humaan plasma. Selectie van donoren, screening van individuele donaties en plasmapools op specifieke infectiemarkers, en doeltreffende

virusinactivatie-/virusverwijderingsstappen in het productieproces (dubbele virusinactivatie door behandeling met vochtige warmte en oplosmiddel/detergent) behoren tot de standaardmaatregelen om infecties te voorkomen als gevolg van het gebruik van geneesmiddelen bereid uit humaan bloed of plasma. Ondanks deze maatregelen kan het risico op overdracht van ziekteverwekkers niet helemaal worden uitgesloten wanneer geneesmiddelen bereid uit humaan bloed of plasma toegediend worden. Dat geldt tevens voor onbekende of opkomende virussen of andere ziekteverwekkers.

Deze maatregelen worden beschouwd als doeltreffend tegen ingekapselde virussen zoals hiv, HBV en HCV, en tegen het niet-gekapselde virus HAV.

Deze maatregelen kunnen van geringe waarde zijn tegen kleine niet-gekapselde virussen zoals parvovirus B19. Een parvovirus B19-infectie kan ernstig zijn voor zwangere vrouwen (foetale infectie) en personen met immuundeficiëntie of een verhoogde productie van rode bloedcellen (zoals hemolytische anemie).

Het wordt ten zeerste aanbevolen de naam en het chargenummer (lot) van het product te noteren, telkens wanneer een dosis TISSEEL aangebracht wordt bij een patiënt, om zo bij te houden welke chargenummers gebruikt zijn.

De veiligheid en werkzaamheid van het product bij pediatrie patiënten is niet vastgesteld.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen formeel onderzoek naar interacties uitgevoerd. Zoals vergelijkbare producten of trombineoplossingen kan het product worden gedenatureerd na blootstelling aan oplossingen die alcohol, jood of zware metalen bevatten (zoals antiseptische oplossingen). Dergelijke stoffen moeten zo veel mogelijk worden verwijderd voordat het product aangebracht wordt.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap en borstvoeding

De veiligheid van fibrineweefslijmen/lokale hemostatica voor gebruik tijdens zwangerschap of borstvoeding bij de mens is niet vastgesteld in gecontroleerd klinisch onderzoek. Er is onvoldoende experimenteel onderzoek bij dieren verricht om de veiligheid te beoordelen betreffende de reproductie, de ontwikkeling van het embryo of de foetus, het verloop van de zwangerschap en de peri- en postnatale ontwikkeling.

Daarom mag het product niet worden gebruikt bij vrouwen die zwanger zijn en borstvoeding geven, tenzij strikt noodzakelijk.

Vruchtbaarheid

Het effect van TISSEEL op de vruchtbaarheid is niet vastgesteld.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8. Bijwerkingen

Bij patiënten die behandeld zijn met fibrineweefslijmen/hemostatica, kunnen overgevoelighedsreacties of allergische reacties optreden (zoals mogelijk angio-oedeem, branderig en stekend gevoel op de plaats van applicatie, bradycardie, bronchospasme, koude rillingen, dyspneu, blozen, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, plaatselijke urticaria, hypotensie, lusteloosheid, misselijkheid, jeuk, rusteloosheid, tachycardie, gevoel van beklemming op de borst, tintelingen, braken, piepende ademhaling).

In geïsoleerde gevallen hebben deze reacties zich verder ontwikkeld tot ernstige anafylaxie. Dergelijke reacties kunnen vooral worden waargenomen wanneer het preparaat herhaaldelijk aangebracht wordt, of

gebruikt wordt bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor aprotinine (zie rubriek 4.4.) of een van de andere bestanddelen van het product.

Zelfs als een eerste behandeling met TISSEEL goed verdragen is, kan een volgende applicatie van TISSEEL of systemische toediening van aprotinine leiden tot ernstige anafylactische reacties.

Applicatie bij de endoscopische behandeling van maag-darmbloedingen kan weefselbeschadiging veroorzaken, wat kan leiden tot de vorming van intramuraal hematoom (zie rubriek 4.4.).

Een onbedoelde intravasculaire injectie kan leiden tot trombo-embolische incidenten en DIS, en er bestaat ook een risico op een anafylactische reactie (zie rubriek 4.4.).

In zeldzame gevallen kunnen er zich antistoffen tegen componenten van fibrineweefsellijm ontwikkelen.

Voor veiligheid met betrekking tot overdraagbare ziekteverwekkers, zie rubriek 4.4.

De in deze paragraaf vermelde bijwerkingen werden gerapporteerd vanuit klinische studies die de veiligheid en doeltreffendheid van TISSEEL onderzoeken en vanuit postmarketingervaringen met de fibrineweefsellijmen van Baxter. In de studies werd TISSEEL toegediend voor bijkomende hemostase bij hart- en vaatchirurgie, bij volledige heupvervangingen en bij lever- en miltoperaties. Andere klinische studies omvatten het dichten van lymfeweefsels bij patiënten die een axillaire lymfeklierdissectie ondergingen, het dichten van een anastomose van de dikke darm en het dichten van de dura in de posterieure fossa. Bij deze studies kregen in totaal 1146 patiënten TISSEEL toegediend.

Classificatie van verwachte frequenties:

Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), Zeer zelden ($< 1/10\ 000$), Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeemorgaanklasse	MedDRA-voorkeursterm	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	overgevoeligheidsreacties*	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	postoperatieve wondinfectie	Niet bekend
Bloedvaataandoeningen	embolie arterieel**	Niet bekend
	arteria cerebri embolie**	Niet bekend
	cerebrale infarctering**	Niet bekend
Maagdarmstelselaandoeningen	darmobstructie	Niet bekend
Huid en onderhuidaandoeningen	erytheem	Niet bekend
	huiduitslag	Niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	pijn in extremiteiten	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	verstoorde genezing	Niet bekend
	lichaamstemperatuur verhoogd	Niet bekend
Onderzoeken	fibrineafbraakproducten verhoogd***	Soms
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	procedure pijn	Soms
	seroom	Niet bekend

* In geïsoleerde gevallen hebben deze reacties zich verder ontwikkeld tot ernstige anafylaxie (mogelijk fataal)

** Als gevolg van onbedoelde intravasculaire applicatie.

*** Inclusief verhoogd fibrine D-dimeergehalte

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via: Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

4.9. Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: lokale hemostatica, ATC-code: B02BC30(-combinaties); weefsellijmen, ATC-code: V03A K.

Het fibrineadhesiesysteem bootst de laatste fase van fysiologische bloedstolling na. Conversie van fibrinogeen in fibrine vindt plaats door splitsing van fibrinogeen in fibrinemonomeren en fibrinopeptiden. De fibrinemonomeren klonten samen en vormen een fibrinestolsel. Factor XIIIa, die door de gecombineerde werking van trombine en calciumionen geactiveerd is uit factor XIII, stabiliseert het stolsel door fibrinedraden aan elkaar vast te hechten.

Naarmate de wondgenezing vordert, wordt verhoogde fibrinolytische activiteit geïnduceerd door plasmine en komt de afbraak van fibrine tot fibrineafbraakproducten op gang. Proteolytische afbraak van fibrine wordt geremd door antifibrinolytica. In TISSEEL is aprotinine aanwezig als antifibrinolyticum om voortijdige afbraak van het stolsel te voorkomen.

Tijdens een prospectief, gerandomiseerd (1:1), dubbelblind, multicentrisch, klinisch onderzoek met parallel design bij 317 personen die een hartoperatie ondergaan en een cardiopulmonale bypass en mediane sternotomie vereisen, is TISSEEL (bevroren vorm) geëvalueerd tegenover een vorige enkelvoudig virusgeïnactiverde formulatie van het product, met name fibrineweefsellijm (enkelvoudig virusgeïnactiverd, met ≤ 10 IU/ml FXIII) (gelyofiliseerde vorm). Patiënten zijn uitsluitend behandeld met TISSEEL of het controleproduct als er geen hemostase kon worden bereikt met conventionele chirurgische technieken. Voor het eindpunt, d.w.z. hemostase bereikt op de primaire behandlungsplaats binnen 5 minuten na behandeling en aangehouden tot sluiting van de chirurgische wond, was TISSEEL niet inferieur aan de vroegere formulatie van het product met gebruik van een eenzijdig 97,5%-betrouwbaarheidsinterval voor het verschil in de verhouding van met succes behandelde personen.

Hemostase binnen 5 minuten en aangehouden tot chirurgische sluiting		
	TISSEEL	Fibrineweefsellijm (enkelvoudig virusgeïnactiverd, met ≤ 10 IU/ml FXIII)
Intention-to-treatanalyse	127/144 (88,2 %)	129/144 (89,6 %)
Analyse volgens protocol	108/123 (87,8 %)	122/135 (90,4 %)

Tijdens een proefonderzoek bij vervanging van het heupgewricht naar postoperatief bloedverlies en een onderzoek bij oksellymfklierdissectie naar de duur van okseldrainage is er geen verschil waargenomen met de controlegroepen die geen TISSEEL gekregen hebben.

Cardiale reoperaties

Tijdens een openlabel-, cross-overstudie die uitgevoerd is in 11 centra, is een vroegere formulering van TISSEEL geëvalueerd tegenover hemostatische controlemiddelen voor lokaal gebruik bij 489 patiënten die een cardiovasculaire reoperatie of resternotomie ondergingen. Deze formulering, hier te noemen Fibrin Sealant HT, werd door verhitting behandeld als virusreductie stap, en bevatte bovine thrombine en 10 – 50 U FXIII/ml. Patiënten werden gerandomiseerd voor de applicatie van ofwel Fibrin Sealant HT, ofwel hemostatische controlemiddelen wanneer een lokaal hemostaticum vereist was aan het einde van de chirurgische ingreep en na alle pogingen om chirurgische hemostase te bereiken. Bij de meerderheid van de patiënten is Fibrin Sealant HT aangebracht met een collageendrager. Patiënten werden overgeschakeld naar de andere behandeling als de bloeding niet gestopt was na het eindpunt (d.w.z. na 5 minuten). In 10 centra was Fibrin Sealant HT aangebracht na toediening van protaminesulfaat. In één centrum kon Fibrin Sealant HT gebruikt zijn vóór toediening van protaminesulfaat. Bij 365 van de 489 patiënten traden bloedingen op die behandeld dienden te worden. In de Fibrin Sealant HT groep werden 193 patiënten met Fibrin Sealant behandeld en in de controle groep werden 172 patiënten behandeld. Voor het eindpunt (succesvolle hemostase na 5 minuten) was Fibrin Sealant HT bij deze patiënten statistisch significant superieur in vergelijking met de hemostatische controlemiddelen voor lokaal gebruik. Ook de absolute tijd tot stoppen van de bloeding was statistisch significant korter voor Fibrin Sealant HT dan voor de hemostatische controlemiddelen voor lokaal gebruik ($p < 0,0001$, Gehan-Wilcoxon-test, tweezijdig).

Hemostase binnen 5 minuten	
Fibrin Sealant HT	Hemostatisch controlemiddel voor lokaal gebruik
82,4 % (159/193)	44,5 % (76/172)
Pearson χ^2 tweezijdig; $p < 0,0001$; intention-to-treatanalyse	

Informatie over het klinisch gebruik van fibrineweefslijmen bij kinderen is zeer beperkt.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

TISSEEL is uitsluitend voor epileesiaal gebruik. Intravasculaire toediening is gecontra-indiceerd. Daarom zijn er geen intravasculaire farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd bij de mens.

Fibrineweefslijmen/hemostatica worden op dezelfde wijze gemetaboliseerd als endogene fibrine, met name via fibrinolyse en fagocytose.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor de mens. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek naar acute toxiciteit, genotoxiciteit, cytotoxiciteit en lokale tolerantie. Vanwege de aard, de applicatiemethode en het werkingsmechanisme zijn er voor TISSEEL geen gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek beschikbaar betreffende subacute en chronische toxiciteit, carcinogeniteit, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit of immuunstimulatie.

Op basis van een uitgebreid literatuuronderzoek kan een negatieve invloed of toxiciteit van de restanten oplosmiddel-detergentreagentia (zie rubriek 6.1.) op TISSEEL worden uitgesloten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Component 1: oplossing van adhesieproteïnen

- humane albumine;
- L-histidine;

- niacinamide;
- polysorbaat 80 (Tween 80);
- natriumcitraatdihydraat;
- water voor injecties.

Component 2: trombineoplossing

- humane albumine;
- natriumchloride;
- water voor injecties.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Preparaten met geoxideerde cellulose kunnen de werkzaamheid van TISSEEL verminderen en mogen niet als draagstof worden gebruikt.

Dit geneesmiddel mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen anders dan de geschikte oplosmiddelen die vermeld worden in rubriek 6.6.

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar onverenigbaarheden met andere geneesmiddelen.

6.3. Houdbaarheid

TISSEEL heeft een houdbaarheid van twee jaar. De vervaldatum staat vermeld op de verpakking. Voor de houdbaarheid van het ontdooide product, zie rubriek 6.6.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Bewaren en transporteren in de vriezer (bij $\leq -20^{\circ}\text{C}$). De koudeketen mag vóór gebruik niet worden verbroken.

TISSEEL bewaren in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

De ontdooide oplossingen bewaard beneden 25°C binnen 72 uur gebruiken. Vernietig TISSEEL als de oplossingen niet binnen 72 uur na het ontdooien gebruikt worden.

Niet in de koelkast of opnieuw in de vriezer bewaren na het ontdooien.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

De oplossing van adhesieproteïnen en de trombineoplossing zijn beide afgevuld in twee polypropyleen spuitjes voor eenmalig gebruik.

Elke verpakking TISSEEL met PRIMA-spuit bevat:

- één dubbele cilinderspuit van polypropyleen voor eenmalig gebruik met 1 ml/2 ml/5 ml diepgevroren oplossing van adhesieproteïnen in de ene cilinder en 1 ml/2 ml/5 ml diepgevroren trombineoplossing in de andere cilinder gesloten met een dopje.
 - 1) Eén cilinder bevat: component 1 – oplossing van adhesieproteïnen
Werkzame bestanddelen: humaan fibrinogeen (stolbare proteïne) (91 mg/ml), humane factor XIII (≤ 10 IE/ml), aprotinine (bovien) (3000 KIE/ml)
 - 2) Eén cilinder bevat: component 2 – trombineoplossing
Werkzame bestanddelen: humane trombine (500 IE/ml), calciumchloridedihydraat (40 $\mu\text{mol/ml}$)
- één set met applicatie-instrumenten (twee koppelstukken, vier applicatiencanules (stomp)).

Elke verpakking TISSEEL met AST-spuit bevat:

- Een AST Syringe (“Advanced Syringe Technology”), één dubbele cilinderspuit van polypropyleen voor eenmalig gebruik met 1 ml/2 ml/5 ml diepgevroren oplossing van adhesieproteïnen in de ene cilinder en 1 ml/2 ml/5 ml diepgevroren trombineoplossing in de andere cilinder gesloten met een dopje.
 - 1) Eén cilinder bevat: component 1 – oplossing van adhesieproteïnen
Werkzame bestanddelen: humaan fibrinogeen (stolbare proteïne) (91 mg/ml), humane factor XIII (≤ 10 IE/ml), aprotinine (bovien) (3000 KIE/ml)
 - 2) Eén cilinder bevat: component 2 – trombineoplossing
Werkzame bestanddelen: humane trombine (500 IE/ml), calciumchloridedihydraat (40 μ mol/ml)
- één set met applicatie-instrumenten (Duo-set: twee koppelstukken, vier applicatiecanules (stomp)).

Elke verpakking TISSEEL met DSS-systeem bevat:

- Eén Duo Syringe System-set (DSS), twee spuitten van polypropyleen, geklemd in een DUPLOJECT Two Syringe Clip (een twee spuitten houder), elk met een dopje met 1 ml/2 ml/5 ml diepgevroren oplossing van adhesieproteïnen in de ene spuit voor eenmalig gebruik; en 1 ml/2 ml/5 ml diepgevroren trombineoplossing in de andere spuit voor eenmalig gebruik.
 - 1) Eén spuit met blauwe schaalverdeling bevat: component 1 – oplossing van adhesieproteïnen
Werkzame bestanddelen: humaan fibrinogeen (stolbare proteïne) (91 mg/ml), humane factor XIII (≤ 10 IE/ml), aprotinine (synthetisch) (3000 KIE/ml)
 - 2) Eén spuit met zwarte schaalverdeling bevat: component 2 – trombineoplossing
Werkzame bestanddelen: humane trombine (500 IE/ml), calciumchloridedihydraat (40 μ mol/ml)
- één set met applicatie-instrumenten (Instrumentenset: twee koppelstukken, vier applicatiecanules (stomp) en één dubbele plunjer).

TISSEEL is verkrijgbaar in de volgende verpakkingsgrootten:

- TISSEEL 2 ml
(bevat 1 ml oplossing van adhesieproteïnen en 1 ml trombineoplossing)
- TISSEEL 4 ml
(bevat 2 ml oplossing van adhesieproteïnen en 2 ml trombineoplossing)
- TISSEEL 10 ml
(bevat 5 ml oplossing van adhesieproteïnen en 5 ml trombineoplossing)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Andere accessoires voor de applicatie van het product zijn verkrijgbaar bij Baxter.

6.6. Instructies voor gebruik, hantering en verwijdering

Algemeen

Vóór de applicatie van TISSEEL moet erop worden toegezien dat delen van het lichaam buiten de beoogde plaats van applicatie voldoende afgedekt zijn om weefseladhesie op ongewenste plaatsen te voorkomen.

Om te voorkomen dat TISSEEL aan handschoenen en instrumenten blijft kleven, moeten die vóór contact worden bevochtigd met een natriumchlorideoplossing.

Breng de twee componenten van TISSEEL NIET apart aan. Beide componenten moeten tegelijk worden aangebracht.

Ontlucht de spuit en bevestig het koppelstuk en de applicatiecanule.

Niet ontdooien door het product in de handen te houden.

Niet in de magnetron plaatsen.

Voor de PRIMA-spuit: om het verwijderen van de dop van de spuit mogelijk te maken, beweegt u de dop voor- en achterwaarts en trekt dan de beschermdop van de spuit.

Hantering en bereiding

De oplossing van adhesieproteïnen en de trombineoplossing zijn beide afgevuld in een voorgevulde cilinderspuit (“ready to use”). Het product is onder aseptische omstandigheden verpakt. De binnenverpakking en de inhoud ervan zijn steriel, tenzij de integriteit van de buitenverpakking aangetast is. Plaats, aan de hand van steriele technieken, de steriele binnenzak met inhoud in een steriele ruimte.

Het beschermdopjes op de spuit mag pas worden verwijderd nadat beide componenten ontdooid zijn en de applicatietip kan worden bevestigd. TISSEEL mag uitsluitend worden gebruikt als het volledig ontdooid en opgewarmd is.

Ontdooi EN verwarm de voorgevulde spuiten op een van de volgende vier manieren:

1) Snelle ontdooiing/opwarming (steriel waterbad) – aanbevolen manier

Het wordt aanbevolen beide weefselijmcomponenten te ontdooien en op te warmen in een steriel waterbad bij een temperatuur van 33°C – 37°C. De temperatuur van het waterbad mag niet meer dan 37°C bedragen. (Om het gespecificeerde temperatuurbereik te controleren, moet de watertemperatuur worden gecontroleerd en geregeld met een thermometer en moet het water, indien nodig, worden ververst. Wanneer voor het ontdooien en opwarmen een steriel waterbad gebruikt wordt, moet(en) de voorgevulde spuit(en) uit de transparante plastic zakken genomen worden.)

Instructies:

Plaats de binnenzak in een steriele ruimte, verwijder de voorgevulde spuit(en) uit de binnenzak en plaats ze direct in het steriele waterbad. Controleer of de inhoud van de voorgevulde spuit(en) volledig ondergedompeld is in het water.

Ontdooi- en opwarmtijden bij gebruik van een steriel waterbad zijn in tabel 1 vermeld.

Tabel 1: Minimale ontdooi- en opwarmtijden in een steriel waterbad bij 33°C tot maximaal 37°C

Verpakkingsgrootte	Minimale ontdooi- en opwarmtijden (product uit transparante plastic zakken)		
	PRIMA-spuit	AST-spuit	Duo Syringe Systeem
2 ml	5 minuten	5 minuten	8 minuten
4 ml	5 minuten	5 minuten	9 minuten
10 ml	10 minuten	12 minuten	13 minuten

2) Ontdooien/opwarmen in een niet-steriel waterbad

Instructies:

Laat de spuit in beide plastic zakken en plaats deze gedurende de juiste tijd (zie tabel 2) in een niet-steriel waterbad buiten het steriele gebied.

Tabel 2: Minimale ontdooi- en opwarmtijden bij gebruik van een niet-steriel waterbad

Verpakkingsgrootte	Minimale ontdooi- en opwarmtijden Niet-steriel waterbad, tussen 33 en 37 °C Product in zakken		
	PRIMA-spuit	AST-spuit	Duo Syringe Systeem
2 ml	15 minuten	30 minuten	31 minuten
4 ml	20 minuten	40 minuten	46 minuten
10 ml	35 minuten	80 minuten	64 minuten

3) Ontdooiing in warmtekast

Als alternatief kunnen de weefselijmcomponenten worden ontdooid en opgewarmd in een warmtekast tot 33°C – 37°C.

Instructies:

Ontdooi- en opwarmtijden in de warmtekast zijn in onderstaande tabel 2 vermeld. De tijden gelden voor het product in de transparante plastic zakken. Verwijder na het ontdooien de zakken uit de warmtekast, verwijder de buitenzak en plaats de binnenzak met de voorgevulde spuit in een steriele ruimte.

Tabel 3: Minimale ontdooi- en opwarmtijden in een warmtekast bij 33°C tot maximaal 37°C

Verpakkingsgrootte	Minimale ontdooi- en opwarmtijden in warmtekast (product in transparante plastic zakken)		
	PRIMA-spuit	AST-spuit	Duo Syringe Systeem
2 ml	40 minuten	40 minuten	62 minuten
4 ml	50 minuten	85 minuten	77 minuten
10 ml	90 minuten	105 minuten	114 minuten

4) Ontdooiing bij kamertemperatuur (niet boven 25°C) VÓÓR opwarming

Als vierde mogelijkheid kan het product bij kamertemperatuur worden ontdooid. De tijden in tabel 4 zijn minimumtijden voor het ontdooien bij kamertemperatuur. De maximale tijdsduur dat het product (in beide transparante plastic zakken) kan worden bewaard bij kamertemperatuur, bedraagt 72 uur.

Wanneer het product bij kamertemperatuur ontdooid wordt, moet het vlak vóór gebruik in een warmtekast verder worden opgewarmd tot 33°C – 37°C. De respectieve ontdooitijden in de warmtekast zijn ook in tabel 4 vermeld.

Tabel 4: Ontdooitijden bij kamertemperatuur gevolgd door verder opwarmen vóór gebruik in een warmtekast bij 33°C tot maximaal 37°C

Verpak- kings- grootte	Minimale ontdooitijden bij kamertemperatuur (beneden 25°C), gevolgd door opwarmtijden bij 33°C – 37°C in warmtekast na ontdooien bij kamertemperatuur (product in transparante plastic zakken)					
	PRIMA-spuit		AST-spuit		Duo Syringe Systeem	
	Ontdooitijden bij kamertemperat uur (beneden 25°C)	Opwarmtijden bij 33°C – 37°C in warmtekast na ontdooien bij kamertemperat uur	Ontdooitijden bij kamertemperat uur (beneden 25°C)	Opwarmtijden bij 33°C – 37°C in warmtekast na ontdooien bij kamertemperat uur	Ontdooitijden bij kamertemperat uur (beneden 25°C)	Opwarmtijden bij 33°C – 37°C in warmtekast na ontdooien bij kamertemperat uur
2 ml	80 minuten	+ 11 minuten	60 minuten	+ 15 minuten	82 minuten	+ 28 minuten
4 ml	90 minuten	+ 13 minuten	110 minuten	+ 25 minuten	117 minuten	+ 30 minuten
10 ml	160 minuten	+ 25 minuten	160 minuten	+ 35 minuten	167 minuten	+ 44 minuten

Stabiliteit na ontdooien

Na ontdooiing en opwarming (bij temperaturen tussen 33°C en 37°C (methodes 1, 2 en 3), is de chemische en fysische productstabiliteit aangetoond gedurende 12 uren bij 33 tot 37°C.

Voor producten ontdooid bij kamertemperatuur, in gesloten verpakking (methode 4), is de chemische en fysische productstabiliteit aangetoond gedurende 72 uren bij temperaturen lager dan 25°C. Het product moet opgewarmd worden tot 33 tot 37°C onmiddellijk voor gebruik.

Uit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt na opwarming tot 33 tot 37°C, tenzij de methode van opening/opwarming de risico's op microbiële contaminatie uitsluit.

Hantering na ontdooien voor applicatie

Om de twee oplossingen optimaal te kunnen mengen en optimale stolling van de fibrineweefsellijm te bereiken, **moeten beide weefselijmcomponenten op een temperatuur worden gehouden van 33°C – 37°C tot de applicatie.**

De oplossing van adhesieproteïnen en de trombineoplossing moeten helder of licht opaalachtig zijn. Oplossingen die troebel zijn of neerslag bevatten, mogen niet worden gebruikt. Ontdooide producten moeten vóór gebruik visueel worden gecontroleerd op deeltjes en verkleuring.

De ontdooide oplossing van adhesieproteïnen moet een licht viskeuze vloeistof zijn. Als de oplossing de consistentie heeft van een uitgeharde gel, moet het worden beschouwd als gedenatureerd (vanwege bijvoorbeeld een verbreking van de koudeketen of oververhitting tijdens het opwarmen). In dat geval mag TISSEEL NIET worden gebruikt.

Ontdooide, ongeopende zakken mogen maximaal 72 uur bij gecontroleerde kamertemperatuur (niet meer dan +25°C) worden bewaard nadat ze uit de vriezer genomen zijn. Als TISSEEL niet binnen 72 uur na het ontdooien gebruikt wordt, moet het worden vernietigd.

Zodra TISSEEL ontdooid is, mag het product niet in de koelkast of opnieuw in de vriezer worden bewaard (bij koelkasttemperatuur vormt de oplossing van adhesieproteïnen een gel).

Raadpleeg de verantwoordelijke verpleegkundige of arts voor meer bereidingsinstructies.

Verwijder kort voor gebruik de spuit uit de zakken.

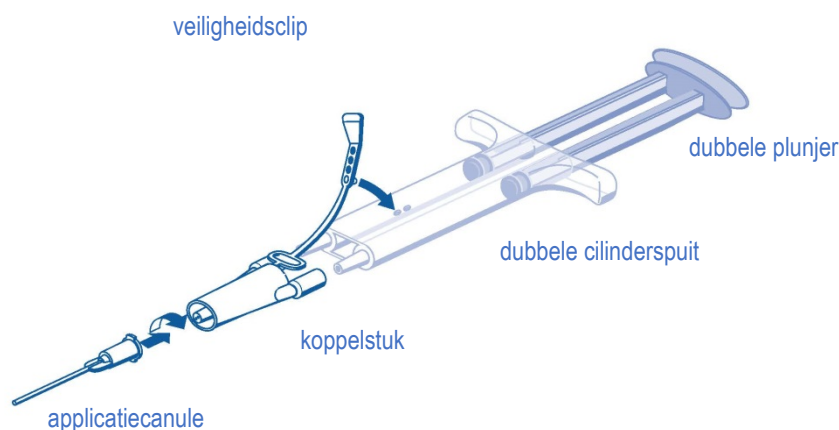
Verwijder direct voor applicatie het beschermdopje van de spuit.

Voor de PRIMA-spuit: om het verwijderen van de dop van de spuit mogelijk te maken, beweegt u de dop voor- en achterwaarts en trekt dan de beschermdop van de spuit.

Applicatie met PRIMA-spuit:

Voor de applicatie moet de dubbele cilinderspuit met oplossing van adhesieproteïnen en trombineoplossing worden bevestigd op een koppelstuk en applicatiecanule, beide ingesloten in de bijbehorende set met applicatie-instrumenten. Dankzij de gemeenschappelijke plunjer van de dubbele cilinderspuit worden gelijke hoeveelheden van beide componenten door het koppelstuk geleid voordat ze in de applicatiecanule gemengd worden en vervolgens op het weefsel aangebracht worden.

Instructies voor gebruik van de PRIMA-spuit



- Ontlucht de spuit voor de bevestiging van een applicatieonderdeel.
- Breng het koppelstuk en de veiligheidsclip aan de zijkant van de spuit in lijn met de clipopening.
- Bevestig de conische uiteinden van de dubbele cilinderspuit op het koppelstuk en zorg ervoor dat het geheel stevig vastzit.
 - Zet het koppelstuk vast door de veiligheidsclip aan de dubbele cilinderspuit vast te maken.
 - Als de veiligheidsclip scheurt, gebruikt u het reservekoppelstuk uit de kit.
 - Als dat niet voorhanden is, kunt u de spuit wel nog verder gebruiken maar moet de stevigheid van de verbinding gewaarborgd zijn om het risico op lekkage te voorkomen.
 - Ontlucht het koppelstuk NIET.
- Maak een applicatiecanule vast op het koppelstuk.
 - Ontlucht het koppelstuk of de applicatiecanule NIET voordat u de eigenlijke applicatie start, omdat anders de opening van de canule verstopt kan raken.

Toediening

Voordat TISSEEL wordt aangebracht, dient het oppervlak van de wond met standaardtechnieken gedroogd te worden (zoals intermitterende applicatie van kompressen, gebruik van een zuigapparaat). Gebruik geen luchtdruk of gas om het gebied te drogen.

- Breng het mengsel (oplossing van adhesieproteïnen en trombineoplossing) bij de patiënt aan op de oppervlakken van de te dichten delen van het lichaam door langzaam op de achterkant van de dubbele plunjer te drukken.
- Bij chirurgische ingrepen die een minimale hoeveelheid fibrineweefsel vereisen, wordt het aanbevolen de eerste enkele druppeltjes van het product te verwijderen en te vernietigen.
- Na de applicatie van TISSEEL moet u voor een toereikende polymerisatie op minstens 2 minuten rekenen.

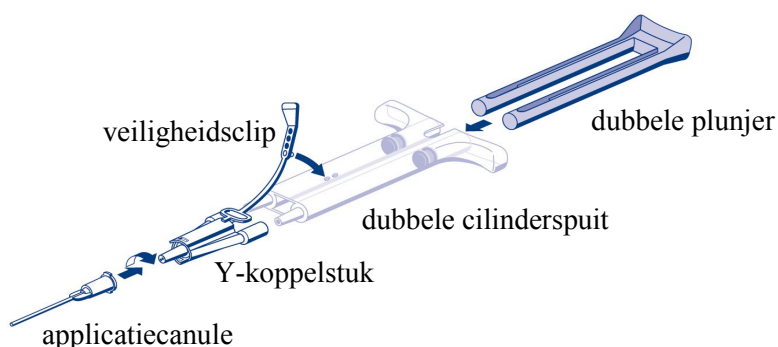
Of

Applicatie met de AST-spuit

Voor de applicatie moet de dubbele cilinderspuit met oplossing van adhesieproteïnen en trombineoplossing worden bevestigd op een koppelstuk en applicatiecanule, beide ingesloten in de bijbehorende set met applicatie-instrumenten. Dankzij de gemeenschappelijke plunjer van de dubbele cilinderspuit, ook ingesloten

in de bijhorende set met applicatie-instrumenten worden gelijke hoeveelheden van beide componenten door het koppelstuk geleid voordat ze in de applicatiecanule gemengd worden en vervolgens op het weefsel aangebracht worden.

Instructies voor gebruik met AST-spuit



- Ontlucht de spuit voor de bevestiging van een applicatieonderdeel
- Breng het koppelstuk en de veiligheidsclip aan de zijkant van de spuit in lijn met de clipopening.
 - Bevestig de conische uiteinden van de dubbele cilinderspuit op het koppelstuk en zorg ervoor dat het geheel stevig vastzit. Zet het koppelstuk vast door de veiligheidsclip aan de dubbele cilinderspuit vast te maken. Als de veiligheidsclip scheurt, gebruikt u het reservekoppelstuk uit de kit. Als een reservekoppelstuk niet voorhanden is, kunt u de spuit wel nog verder gebruiken maar moet de stevigheid van de verbinding gewaarborgd zijn om het risico op lekkage te voorkomen.
 - Plaats een applicatiecanule op het koppelstuk.
 - Ontlucht het koppelstuk NIET.
- Ontlucht het koppelstuk of de applicatiecanule NIET voordat u de eigenlijke applicatie start, omdat anders de opening van de canule verstopt kan raken.
- Breng het mengsel (oplossing van adhesieproteïnen en trombineoplossing) bij de patiënt aan op het (de) oppervlak(ken) van de te dichten delen van het lichaam.

Toediening

Voordat TISSEEL wordt aangebracht, dient het oppervlak van de wond met standaardtechnieken gedroogd te worden (zoals intermitterende applicatie van kompressen, gebruik van een zuigapparaat). Gebruik geen luchtdruk of gas om het gebied te drogen.

- Breng het mengsel (oplossing van adhesieproteïnen en trombineoplossing) bij de patiënt aan op de oppervlakken van de te dichten delen van het lichaam door langzaam op de achterkant van de dubbele plunjer te drukken.

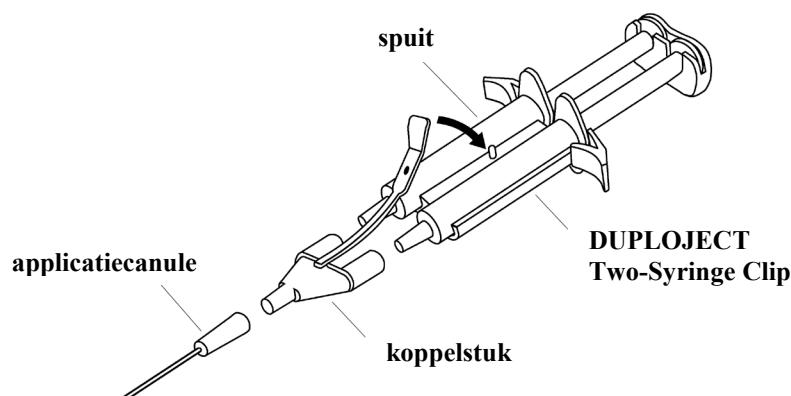
- Bij chirurgische ingrepen die een minimale hoeveelheid fibrineweefsellijm vereisen, wordt het aanbevolen de eerste enkele druppeltjes van het product te verwijderen en te vernietigen.
- Na de applicatie van TISSEEL moet u voor een toereikende polymerisatie op minstens 2 minuten rekenen.

Of

Applicatie met het Duo Syringe Systeem

Voor de applicatie moet de DUPLOJECT Two-Syringe Clip die beide spuitjes voor eenmalig gebruik met de oplossing van adhesieproteïnen en de trombineoplossing bevat, bevestigd worden op een koppelstuk en applicatiecanule, die beide ingesloten zijn in de bijbehorende instrumentenset. Dankzij de gemeenschappelijke plunjer van de DUPLOJECT Two-Syringe Clip worden gelijke hoeveelheden van beide componenten door het koppelstuk geleid voordat ze in de applicatiecanule gemengd worden en vervolgens verstoven worden.

Instructies voor gebruik voor het Duo Syringe System



- Ontlucht de spuit voor het bevestigen van een applicatie-instrument.
- Breng het koppelstuk en de veiligheidsclip aan de zijkant van de spuit in lijn met het bevestigingspunt.
 - Bevestig de uiteinden van beide spuitjes op het koppelstuk en zorg ervoor dat ze stevig vastzitten. Zet het koppelstuk vast door de bevestigingsband aan de DUPLOJECT Two-Syringe Clip vast te maken. Als de bevestigingsband scheurt, gebruikt u het reservekoppelstuk uit de kit. Als een apart koppelstuk niet voorhanden is, kunt u het systeem nog wel gebruiken maar moet de stevigheid van de verbinding gewaarborgd zijn om het risico op lekkage te voorkomen.
 - Ontlucht het koppelstuk NIET.
- Plaats een applicatiecanule op het koppelstuk.
- Ontlucht het koppelstuk of de applicatiecanule pas wanneer u de eigenlijke applicatie start, omdat anders de opening van de canule verstopt kan raken.
- Breng het mengsel (oplossing van adhesieproteïnen en trombineoplossing) bij de patiënt aan op het (de) oppervlak(ken) van de te dichten delen van het lichaam.

Toediening

Voordat TISSEEL wordt aangebracht, dient het oppervlak van de wond met standaardtechnieken gedroogd te worden (zoals intermitterende applicatie van kompressen, gebruik van een zuigapparaat). Gebruik geen luchtdruk of gas om het gebied te drogen.

- Breng het mengsel (oplossing van adhesieproteïnen en trombineoplossing) bij de patiënt aan op de oppervlakken van de te dichtten delen van het lichaam door langzaam op de achterkant van de dubbele plunjer te drukken.
- Bij chirurgische ingrepen die een minimale hoeveelheid fibrineweefsel vereisen, wordt het aanbevolen de eerste enkele druppeltjes van het product te verwijderen en te vernietigen.
- Na de applicatie van TISSEEL moet u voor een toereikende polymerisatie op minstens 2 minuten rekenen.

Verstuiving

- Wanneer TISSEEL wordt aangebracht met een spraytoestel, moet u een drukwaarde en afstand tot het weefsel gebruiken binnen het bereik dat wordt aanbevolen door de fabrikant:

Aanbevolen druk, afstand en toestellen voor verstuiving van TISSEEL					
Chirurgie	Te gebruiken sprayset	Te gebruiken applicatortips	Te gebruiken drukregelaar	Aanbevolen sprayafstand tot weefsel	Aanbevolen druk voor verstuiven
Open wond	Tisseel / Artiss Spray Set	n.v.t.	EasySpray	10-15 cm	1,5-2,0 bar (21,5-28,5 psi).
	Tisseel / Artiss Spray Set 10 stuks	n.v.t.	EasySpray		
Laparoscopische / minimaal invasieve procedures	n.v.t.	Duplospray MIS-applicator 20 cm	Duplospray MIS-regulator 1,5 bar	2-5 cm	1,2-1,5 bar (18-22 psi)
		Duplospray MIS-applicator 30 cm			
		Duplospray MIS-applicator 40 cm			
		Spray Set 360 Endoscopic Applicator met Snap Lock			
		Spray Set 360 Endoscopic Applicator met Tether			
		Verwisselbare tip			

Bij verstuiving van TISSEEL moeten wijzigingen in bloeddruk, polsslag, zuurstofsaturatie en end tidal CO₂ nauwgezet worden gecontroleerd vanwege het mogelijk optreden van lucht- of gasembolie (zie ook rubrieken 4.2 en 4.4).

Als de applicatie van de fibrineweefselcomponenten onderbroken wordt, kan de canule verstopt raken. Vervang de applicatiecanule door een nieuwe vlak voordat u de applicatie hervat.

Gebruik het bijgevoegde reservekoppelstuk in de verpakking als de openingen van het koppelstuk verstopt zijn.

Opmerking:

Om een adequate menging van de oplossing van adhesieproteïnen (TISSEEL) en de trombineoplossing te verzekeren, moeten de eerste enkele druppeltjes van het product vlak vóór gebruik uit de applicatiecanule worden verwijderd en vernietigd.

Nadat de weefsellijmcomponenten gemengd zijn, begint de fibrineweefslijm binnen enkele seconden te stollen als gevolg van de hoge trombineconcentratie (500 IE/ml).

Applicatie is ook mogelijk met andere door Baxter geleverde accessoires die vooral geschikt zijn voor bijvoorbeeld endoscopisch gebruik, minimaal invasieve chirurgie en applicatie op grote of moeilijk bereikbare oppervlakken. Bij gebruik van deze applicatie-instrumenten moet de gebruiksaanwijzing ervan strikt worden gevolgd.

Na de applicatie van TISSEEL moet u voor een toereikende polymerisatie op minstens 2 minuten rekenen.

Bij bepaalde applicaties wordt biocompatibel materiaal zoals collageenvlies gebruikt als drager of ter versteving.

Indien Tisseel wordt aangebracht met een sprayinstrument, dienen uitsluitend gevalideerde drukregelaars en sprayinstrumenten die door Baxter geleverd worden gebruikt te worden.

Verwijdering

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Baxter B.V., Kobaltweg 49, NL-3542 CE Utrecht, Nederland.

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 35050, 35051, 35052

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17-06-2010

Datum van laatste hernieuwing: 17-06-2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.6: 31 oktober 2018.