

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TISSEEL Lyo – proszki i rozpuszczalniki do sporządzania kleju do tkanek

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Składnik 1: Roztwór białek klejących

Koncentrat białek klejących, liofilizowany (proszek Tisseel), do rozpuszczenia w roztworze aprotyniny

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

Substancja (-e) pomocnicza (-e) o znanym działaniu:	
Polisorbat 80	0,6 – 1,9 mg/ml

Składnik 2: Roztwór trombiny

Trombina, liofilizowana, do rozpuszczenia w roztworze chlorku wapnia

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

Z 1, 2 lub 5 ml roztworu białek klejących i 1, 2 lub 5 ml roztworu trombiny otrzymuje się 2, 4 lub 10 ml końcowego produktu gotowego do użycia.

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

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

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

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

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszki i rozpuszczalniki do sporządzania kleju do tkanek.

Liofilizowane składniki są higroskopijnymi, białymi lub bladożółtymi proszkami lub miałką substancją stałą, składniki płynne są przezroczystymi, bezbarwnymi lub bladożółtymi roztworami.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

- dla poprawienia hemostazy;
- jako klej tkankowy ułatwiający gojenie ran lub jako materiał uszczelniający szew w chirurgii naczyniowej i w zespoleniach przewodu pokarmowego;
- jako klej tkankowy ułatwiający umocowanie oddzielonych tkanek (np. płatów tkanki, przeszczepów, przeszczepów skóry niepełnej grubości, przeszczepów siatkowych).

Skuteczność preparatu potwierdzono również u chorych otrzymujących heparynę.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt TISSEEL Lyo może być stosowany wyłącznie przez doświadczonych chirurgów, którzy zostali w tym zakresie przeszkoleni.

Dawkowanie

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

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

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

Wstępna ilość produktu nakładanego na wybraną strukturę anatomiczną lub klejoną powierzchnię powinna wystarczyć do całkowitego pokrycia docelowego obszaru. W razie konieczności, nakładanie produktu można powtórzyć. Należy jednak unikać powtórnej aplikacji na istniejącą już warstwę spolimeryzowanego produktu TISSEEL Lyo, ponieważ TISSEEL Lyo nie będzie łączył się ze spolimeryzowaną warstwą.

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

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

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

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności TISSEEL Lyo u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Na zmianę chorobową.

Roztwory należy przygotować w sposób opisany w punkcie 6.6.

W celu zapewnienia optymalnych warunków bezpieczeństwa podczas stosowania produktu TISSEEL Lyo nakładanego za pomocą urządzeń rozpylających należy przestrzegać następujących zaleceń:

W leczeniu chirurgicznym ran otwartych należy stosować urządzenie wyposażone w regulator ciśnienia, które wytwarza ciśnienie o maksymalnej wartości 2,0 bara (28,5 psi).

W zabiegach chirurgii małoinwazyjnej/laparoskopowej można stosować wyłącznie urządzenie wyposażone w regulator ciśnienia, które wytwarza ciśnienie o maksymalnej wartości 1,5 bara (22 psi) z dwutlenkiem węgla jako gazem nośnym.

Przed naniesieniem produktu TISSEEL Lyo powierzchnię rany należy osuszyć, stosując standardowe techniki (np. wymiana kompresów, gazików, stosowanie urządzeń odsysających). Do osuszania powierzchni nie wolno stosować sprężonego powietrza lub gazu.

TISSEEL Lyo wolno rozpylać tylko na powierzchniach, które są widoczne.

Produkt TISSEEL Lyo należy rozpuszczać i podawać zgodnie z instrukcjami oraz przy użyciu urządzeń zalecanych do stosowania z tym produktem (patrz punkt 6.6).

W przypadku nanoszenia produktu przez rozpylanie należy sprawdzić specjalne zalecenia zamieszczone w punktach 4.4 i 6.6 dotyczące wymaganego ciśnienia i odległości od tkanki w różnych zabiegach chirurgicznych, jak również długości końcówek aplikatora.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

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

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosować tylko na zmianę chorobową. Nie podawać donaczyniowo.

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

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

Każde zastosowanie sprężonego gazu wiąże się z potencjalnym ryzykiem zatoru spowodowanego przez powietrze lub gaz, pęknięciem tkanki lub uwięzieniem sprężonego gazu, które mogą zagrażać życiu.

Produkt TISSEEL Lyo należy nakładać w postaci cienkiej warstwy. Zbyt gruba warstwa produktu może niekorzystnie wpłynąć na skuteczność stosowania produktu oraz na proces gojenia rany.

Podczas stosowania urządzeń rozpylających wyposażonych w regulator ciśnienia w celu nanoszenia fibrynowych klejów do tkanek odnotowano występowanie zagrażających życiu lub powodujących zgon zatorów powietrznych i gazowych. Wydaje się, że to zdarzenie jest związane ze stosowaniem urządzenia rozpylającego przy ustawieniach ciśnienia większych niż zalecane i (lub) bardzo blisko powierzchni tkanki. Ryzyko wydaje się być większe, gdy fibrynowe kleje do tkanek są rozpylane z powietrzem, niż gdy są rozpylane z CO₂. Z tego powodu nie można wykluczyć wystąpienia takiego zdarzenia wskutek rozpylania produktu TISSEEL Lyo na rany otwarte leczone chirurgicznie.

Podczas nanoszenia produktu TISSEEL Lyo za pomocą urządzenia rozpylającego koniecznie należy zastosować ciśnienie z zakresu zalecanego przez producenta urządzenia (wartości ciśnienia i odległości — patrz tabela w punkcie 6.6).

Nanoszenie produktu TISSEEL Lyo za pomocą urządzenia rozpylającego może być przeprowadzane tylko wtedy, gdy jest możliwa dokładna ocena odległości rozpylania zgodnie z zaleceniami producenta. Nie należy rozpylać produktu z odległości mniejszej niż zalecana.

Podczas rozpylania produktu TISSEEL Lyo należy monitorować zmiany ciśnienia tętniczego, tętna, nasycenia krwi tętniczej tlenem i końcowo-wydechowego stężenia CO₂ ze względu na możliwość wystąpienia zatoru powietrznego lub gazowego (patrz również punkt 4.2).

Nie wolno stosować TISSEEL Lyo z systemem Easy Spray/Spray Set w zamkniętych przestrzeniach ciała.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Podejmowane środki uznawane są za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak ludzki wirus niedoboru odporności (HIV), wirus zapalenia wątroby typu B (HBV) oraz wirus zapalenia wątroby typu C (HCV), a także bezotoczkowego wirusa zapalenia wątroby typu A HAV.

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

U pacjentów, u których powtarza się stosowanie klejów fibrynowych wytwarzanych z ludzkiego osocza, należy rozważyć przeprowadzenie odpowiednich szczepień (przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B).

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Patrz również punkt 6.2

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

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

Informacje dotyczące zakażenia parwowirusem B19, patrz punkt 4.4.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy

4.8 Działania niepożądane

U pacjentów leczonych klejami fibrynowymi/środkami hemostatycznymi, w rzadkich przypadkach mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne (które mogą objawiać się: obrzękiem naczynioruchowym, pieczeniem i uczuciem klucia w miejscu podania, bradykardią, skurczem oskrzeli, dreszczami, trudnościami w oddychaniu, przejściowym rumieniem (nagłe zaczerwienienie twarzy), uogólnioną pokrzywką, bólem głowy, pokrzywką, niedociśnieniem, sennością, nudnościami, świądem, niepokojem, parestezją, tachykardią, uczuciem ucisku w klatce piersiowej, dzwonieniem w uszach, wymiotami oraz świszczącym oddechem), reakcje anafilaktyczne i szok anafilaktyczny obejmowały przypadki zakończone zgonem.

W pojedynczych przypadkach reakcje te nasiliły się prowadząc do ciężkich reakcji anafilaktycznych. Reakcje takie mogą być obserwowane szczególnie przy powtarzanym użyciu preparatu lub przy stosowaniu go u pacjentów uczulonych na aprotyninę (patrz punkt 4.4) bądź na którykolwiek z pozostałych składników produktu. Każde kolejne zastosowanie TISSEEL Lyo lub ogólne podanie aprotyniny może wywołać ciężkie reakcje anafilaktyczne, nawet, jeśli TISSEEL Lyo był dotąd dobrze tolerowany podczas powtarzanych podań.

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

hemostatycznych.

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

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

Przedstawione w tym punkcie działania niepożądane pochodzą ze zgłoszeń z badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność produktu TISSEEL oraz z danych po wprowadzeniu do obrotu klejów fibrynowych firmy Baxter (oznaczone w poniższej tabeli działaniami niepożądanymi symbolem ^P).

W badaniach klinicznych TISSEEL był podawany w celu poprawy hemostazy w zabiegach kardiologicznych, naczyniowych oraz całkowitej wymiany stawu biodrowego oraz w operacjach wątroby i śledziony. Pozostałe badania kliniczne dotyczyły uszczelniania naczyń limfatycznych u pacjentów poddawanych usunięciu pachowego węzła chłonnego, uszczelniania zespoleń okrężnicy i uszczelniania opony twardej dołu tylnego czaszki. Ponieważ częstość występowania działań niepożądanych obserwowanych po wprowadzeniu produktu do obrotu nie może być obliczona, o ile to możliwe, górną granicę 95% przedziału ufności obliczono stosując „regułę trzech” w następujący sposób: $3/1146 = 0,0026$ lub 0,26% co stanowi „Niezbyt często” (gdzie „1146” jest całkowitą liczbą pacjentów, która otrzymała produkt TISSEEL w badaniach klinicznych, z których dane zostały zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego).

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

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

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

Bardzo rzadko ($< 1/10000$)

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

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Określenie wg MedDRA	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Pooperacyjne zakażenie rany	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Wzrost produktów degradacji fibryny	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości* ^P	Niezbyt często
	Reakcje anafilaktyczne* ^P	Niezbyt często
	Szok anafilaktyczny* ^P	Niezbyt często
	Parestezje ^P	Niezbyt często
	Skurcz oskrzeli ^P	Niezbyt często
	Świszczący oddech ^P	Niezbyt często
	Świąd ^P	Niezbyt często
	Rumień ^P	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia czucia	Często
Zaburzenia serca	Bradykardia ^P	Niezbyt często
	Tachykardia ^P	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Zakrzepica żyły pachowej**	Często
	Niedociśnienie	Rzadko

	Krwiak (NOS) ^p	Niezbyt często
	Zator tętniczy ^p	Niezbyt często
	Zator spowodowany powietrzem*** ^p	Nieznana
	Zator tętnicy mózgowej ^p	Niezbyt często
	Zawał mózgu ** ^p	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność ^p	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Niezbyt często
	Niedrożność jelit ^p	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Często
	Pokrzywka ^p	Niezbyt często
	Zaburzenia gojenia ^p	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból w kończynie	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból	Często
	Podwyższona temperatura ciała	Często
	Zaczerwienienie ^p	Niezbyt często
	Obrzęk ^p	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Ból związany z zabiegiem	Niezbyt często
	Miejscowe nagromadzenie płynu surowiczego	Bardzo często
	Obrzęk naczynioruchowy ^p	Niezbyt często

* reakcje anafilaktyczne i szok anafilaktyczny obejmowały przypadki śmiertelne.

** jako wynik podania donaczyniowego do zatoki skalistej górnej.

*** jak w przypadku innych klejów fibrynowych, występowały zagrażające życiu/zakończone zgonem przypadki zatoru spowodowanego powietrzem lub gazem przy stosowaniu urządzeń ze sprężonym powietrzem lub gazem; to działanie wydaje się być powiązane z nieprawidłowym zastosowaniem urządzenia rozpylającego (np. o wyższym niż zalecane ciśnieniu oraz w bliższej niż zalecana odległości od powierzchni tkanki).

^p działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu

Reakcje klasy

Inne działania niepożądane związane z klejami fibrynowymi/hemostatykami obejmują: reakcje nadwrażliwości, które mogą objawiać się: podrażnieniem w miejscu podania, dyskomfortem w klatce piersiowej, dreszczami, bólem głowy, sennością, niepokojem i wymiotami.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki hemostatyczne do stosowania miejscowego: połączenia, kod ATC: B02BC30; kleje tkankowe, kod ATC: V03AK

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

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

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

Badania kliniczne dotyczące hemostazy oraz wspomagania szwów chirurgicznych wykonane były na łącznej liczbie 213 pacjentów (120 z zastosowaniem TISSEEL, 93 w grupie kontrolnej) poddanych zabiegom naczyniowym z zastosowaniem protezy naczyniowej ePTFE, z całkowitą liczbą 70 pacjentów (35 z zastosowaniem TISSEEL, 35 w grupie kontrolnej) poddanych częściowej resekcji wątroby oraz z całkowitą liczbą 317 pacjentów (157 z zastosowaniem TISSEEL, 160 w grupie kontrolnej) poddanych operacjom kardiochirurgicznym z krążeniem pozaustrojowym i z dostępem pośrednim przez mostek.

Skuteczność produktu TISSEEL we wspomaganiu konwencjonalnych metod chirurgicznych w uszczelnianiu zespoleń okrężnicy u pacjentów z urazem, poddanych zamknięciu tymczasowej przetoki okrężniczej, wykazano w randomizowanym kontrolowanym prospektywnym badaniu jednośrodkowym, przeprowadzonym w 1986 roku na łącznej liczbie 120 pacjentów (61 z zastosowaniem TISSEEL, 59 w grupie kontrolnej).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Nie przeprowadzano badań farmakokinetycznych u różnych gatunków zwierząt laboratoryjnych.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Składnik 1: Roztwór białek klejących:

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

Składnik 2: Roztwór trombiny:

Albumina ludzka
Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

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

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie zamrażać.

Przechowywać fiolki w zewnętrznym opakowaniu kartonowym w celu ochrony przed światłem.

Jałowe roztwory po odtworzeniu należy zużyć w ciągu 4 godzin. Jeżeli nie zostaną zużyte, jałowe roztwory po odtworzeniu należy przechowywać w temperaturze 37°C lub temperaturze pokojowej bez mieszania. Odtworzonych roztworów nie wolno umieszczać w warunkach chłodniczych ani zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wszystkie składniki TISSEEL Lyo umieszczone są w szklanych fiolkach (proszek Tisseel: fiolki o pojemności 5 ml - szkło typu II, pozostałe fiolki: szkło typu I, zgodne z wymaganiami Farmakopei Europejskiej). Fiolka zawierająca proszek Tisseel wyposażona jest w mieszadełko magnetyczne.

Gumowe korki fiolek z proszkiem Tisseel i z proszkiem trombiny wykonane są z gumy butylowej. Gumowe korki fiolek z roztworem aprotyniny i z roztworem wapnia chlorku wykonane są z gumy halogenobutylowej.

Zawartość opakowania:

- 1 fiolka zawierająca proszek Tisseel (składnik 1, liofilizowany, z 91 mg/ml fibrynogenu ludzkiego)
- 1 fiolka zawierająca proszek trombiny (składnik 2, liofilizowany, z 500 IU/ml trombiny ludzkiej)
- 1 fiolka zawierająca roztwór aprotyniny syntetycznej (rozpuszczalnik do składnika 1 z 3000 KIU/ml aprotyniny)
- 1 fiolka zawierająca roztwór wapnia chlorku (rozpuszczalnik do składnika 2 z 40 µmol/ml wapnia chlorku dwuwodnego)
- 1 zestaw Duploject do odtwarzania i nakładania składający się z:
 - 1 dwustrzykawkowy uchwyt DUPLOJECT
 - 2 łączniki
 - 2 strzykawki jednorazowego użytku z niebieską skalą do Tisseel
 - 2 strzykawki jednorazowego użytku z czarną skalą do trombiny
 - 4 igły jednorazowego użytku
 - 4 igły aplikacyjne (z tęnym końcem)

Wielkość opakowania:

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

Z 1 ml, 2 ml lub 5 ml roztworu białek klejących i 1 ml, 2 ml lub 5 ml roztworu trombiny uzyskuje się 2 ml, 4 ml lub 10 ml końcowego produktu gotowego do użycia.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Zestaw do odtwarzania i nakładania (system DUPLOJECT) jest zestawem jednorazowego użytku. Nie używać i nie wyjaławiać ponownie!

BAXTER oferuje również inne akcesoria przeznaczone do aplikacji produktu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Informacje ogólne

Przed nałożeniem TISSEEL Lyo należy osłonić okolice ciała leżące poza docelowym miejscem nałożenia preparatu, tak aby uniknąć złączenia tkanek w niepożądanych miejscach.

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

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

Wymagana dawka zależy od rozmiaru klejonej powierzchni.

NIE stosować dwóch składników produktu TISSEEL Lyo oddzielnie. Oba składniki muszą być stosowane razem.

Przygotowanie do stosowania

Przed odtworzeniem składników kleju należy oczyścić gumowe korki wszystkich fiolek.

Unikać bezpośredniego kontaktu środków odkażających z produktem (patrz punkt 4.5).

I. Przygotowanie roztworu białek klejących (składnik 1)

Aby otrzymać roztwór białek klejących, należy rozpuścić proszek Tisseel w roztworze aprotyniny.

Proszek Tisseel należy odtworzyć używając urządzenia do ogrzewania i mieszania FIBRINOTHERM (metoda zalecana). Można użyć również jałowej łaźni wodnej o temperaturze 33°C–37°C.

Odtworzenie preparatu za pomocą urządzenia FIBRINOTHERM:

Urządzenie FIBRINOTHERM utrzymuje stałą temperaturę 37°C. Skraca także czas rozpuszczania proszku Tisseel dzięki obracaniu mieszadła magnetycznego, znajdującego się w każdej fiołce z proszkiem Tisseel.

- Umieścić fiołkę zawierającą proszek Tisseel oraz roztwór aprotyniny w odpowiednich otworach urządzenia FIBRINOTHERM i ogrzewać je około 3 minuty.
- Przenieść roztwór aprotyniny do fiołki zawierającej proszek Tisseel używając jednej z igieł oraz strzykawki z niebieską podziałką, które znajdują się w pojedynczym, jałowym zestawie przeznaczonym do odtwarzania. Umieścić fiołkę z proszkiem Tisseel w studzience z mieszadłem urządzenia FIBRINOTHERM (jeśli to konieczne, użyć pierścieni adaptacyjnych) i mieszać, aż do całkowitego rozpuszczenia. Odtworzenie preparatu jest zakończone, gdy patrząc pod światło nie widać żadnych nierozpuszczonych cząstek. Jeśli cząstki są widoczne, należy w dalszym ciągu mieszać roztwór w temperaturze 37°C przez kilka minut, aż do całkowitego rozpuszczenia. Po zakończeniu rozpuszczania wyłączyć mieszadło magnetyczne.

Uwaga: Nie mieszać zbyt długo - nadmierne mieszanie mogłoby spowodować obniżenie jakości produktu!

- W przypadku, gdy roztwór białek klejących nie jest natychmiast wykorzystany, należy przechowywać go w temperaturze 37°C lub w temperaturze pokojowej, bez mieszania. Aby zapewnić jednorodność produktu, przed pobraniem roztworu białek klejących do strzykawki z niebieską podziałką, znajdującej się w podwójnym, jałowym zestawie do aplikacji, roztwór należy lekko zamieszać.
- Odtworzony roztwór białek klejących pobrać z fiołki w jałowych warunkach.

Dodatkowe wskazówki zawiera instrukcja obsługi urządzenia FIBRINOTHERM.

Odtworzenie za pomocą łaźni wodnej:

- Ogrzać wstępnie fiołki zawierające proszek Tisseel oraz roztwór aprotyniny przez około 3 minuty w łaźni wodnej o temperaturze 33°C –37°C. (Bezwzględnie unikać ogrzewania w temperaturze przekraczającej 37°C!)

- Za pomocą jednej z igieł oraz strzykawki z niebieską podziałką, znajdujących się w pojedynczym, jałowym zestawie przeznaczonym do odtwarzania produktu, przenieść roztwór aprotyny do fiolki zawierającej proszek Tisseel.
- Umieścić ponownie fiolkę Tisseel w łaźni wodnej o temperaturze 33°C –37°C na jedną minutę.
- Lekko mieszać produkt, unikając jego nadmiernego spienienia. Następnie ponownie umieścić fiolkę w łaźni wodnej i co jakiś czas sprawdzać, czy produkt rozpuścił się całkowicie. Odtworzenie preparatu jest zakończone, gdy patrząc pod światło nie widać żadnych nierozpuszczonych cząstek. Jeśli cząstki są widoczne, ogrzewać fiolkę w temperaturze 33°C –37°C przez kilka dodatkowych minut i wstrząsać nią aż do momentu całkowitego rozpuszczenia.
- Jeśli roztwór białek klejących nie jest natychmiast wykorzystany, należy przechowywać go w temperaturze 33°C –37°C. Aby zapewnić jednorodność produktu, przed pobraniem białek klejących do strzykawki z niebieską podziałką, znajdującej się w podwójnym, jałowym zestawie przeznaczonym do aplikacji, roztwór należy lekko zamieszać.
- Odtworzony roztwór białek klejących pobrać z fiolki w jałowych warunkach.

Uwaga: W przypadku stosowania do odtwarzania produktu łaźni wodnej zamiast urządzenia FIBRINOTHERM, w celu uniknięcia ewentualnego zanieczyszczenia, należy zachować szczególne środki ostrożności, aby nie dopuścić do pełnego zanurzenia fiolki.

II. Przygotowanie roztworu trombiny (składnik 2)

Aby otrzymać roztwór trombiny, należy rozpuścić proszek trombiny w roztworze chlorku wapnia. Przenieść zawartość fiolki zawierającej roztwór chlorku wapnia do fiolki z trombiną. W tym celu należy użyć drugiej igły oraz strzykawki z czarną podziałką, znajdujących się w pojedynczym, jałowym zestawie do odtwarzania.

Lekko zamieszać w celu rozpuszczenia liofilizatu. Do ogrzania roztworu trombiny można zastosować urządzenie FIBRINOTHERM lub łaźnię wodną. Do momentu użycia roztwór trombiny należy przechowywać w temperaturze 33°C –37°C. Przed użyciem pobrać roztwór trombiny z fiolki za pomocą drugiej igły oraz strzykawki z czarną podziałką, znajdujących się w podwójnym, jałowym zestawie do aplikacji.

Uwaga: Strzykawki oraz igły zastosowane do odtwarzania jednego składnika nie mogą być ponownie użyte do odtworzenia pozostałych składników, gdyż mogłoby to doprowadzić do przedwczesnego zestalenia się tego składnika w fiolce lub strzykawce.

III. Zastosowanie odtworzonych składników kleju tkankowego

Oba składniki kleju fibrynowego muszą zostać wykorzystane w ciągu 4 godzin od odtworzenia. Odtworzonych roztworów nie wolno umieszczać w warunkach chłodniczych ani zamrażać.

Roztwór białek klejących i roztwór trombiny powinny być przejrzyste lub lekko opalizujące. Nie stosować roztworów, które są mętne lub zawierają osad. Przed zastosowaniem odtworzone roztwory poddać ocenie wzrokowej pod kątem obecności nierozpuszczalnych cząstek oraz zmiany barwy lub jakiegokolwiek zmiany w wyglądzie. W przypadku wystąpienia jednej z powyższych sytuacji, roztwór należy wyrzucić.

Przed podaniem ogrzać TISSEEL Lyo do temperatury 33°C –37°C.

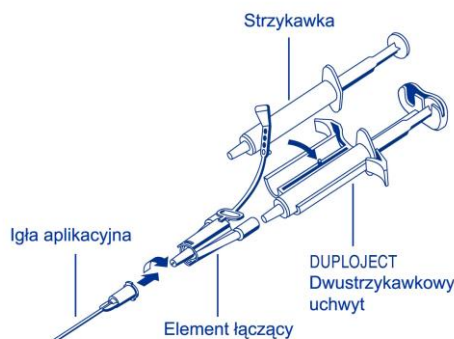
NIE wystawiać produktu TISSEEL Lyo na działanie temperatury powyżej 37°C. NIE poddawać działaniu mikrofali.

W celu nałożenia kleju, umieścić dwie strzykawki jednorazowego użytku, wypełnione odtworzonym roztworem białek klejących i roztworem trombiny, w dwustrzykawkowym uchwycie DUPLOJECT, a

całość umocować do łącznika i do igły aplikacyjnej. Podwójny, jałowy zestaw do nakładania zawiera wszystkie urządzenia niezbędne do nakładania.

Wspólny tłok dwustrzykawkowego uchwytu DUPLOJECT zapewnia podawanie do łącznika jednakowych objętości obu składników, które następnie zostają zmieszane w igle aplikacyjnej i wystrzyknięte.

Instrukcja obsługi



- Umieścić w uchwycie obie strzykawki zawierające roztwór białek klejących oraz roztwór trombiny. Obie strzykawki powinny być wypełnione jednakowymi objętościami.
- Usunąć całe powietrze ze strzykawki przed podłączeniem jakiegokolwiek urządzenia aplikacyjnego.
- Ustawić łącznik i przymocować do boku strzykawki paskiem zabezpieczającym.
- Połączyć wyloty obu strzykawek z łącznikiem, upewniając się, że są odpowiednio zamocowane.
 - Zabezpieczyć łącznik, mocując pasek zabezpieczający do dwustrzykawkowego uchwytu DUPLOJECT.
 - W razie rozerwania paska zabezpieczającego wykorzystać łącznik dodatkowy zawarty w zestawie.
 - W przypadku braku dodatkowego łącznika, zestaw może być w dalszym ciągu stosowany, ale należy dokładnie upewnić się, że połączenie jest trwałe i szczelne.
 - NIE usuwać powietrza pozostałego w łączniku.
- Zamocować igłę aplikacyjną do łącznika.
 - NIE należy usuwać powietrza pozostałego w łączniku i igle aplikacyjnej przed rozpoczęciem właściwego nakładania kleju, gdyż mogłoby to spowodować zatkanie igły aplikacyjnej.

Podawanie

Przed naniesieniem produktu TISSEEL Lyo, powierzchnię rany należy osuszyć stosując standardowe techniki (np. wymiana kompresów, gazików, stosowanie urządzeń odsysających).

Do osuszania powierzchni nie wolno stosować sprężonego powietrza lub gazu.

- Nałożyć zmieszany roztwór białka klejące - trombina na powierzchnię docelową lub powierzchnie, które mają być sklejone wolno uciskając tylną część wspólnego tłoka.
- W zabiegach chirurgicznych, które wymagają stosowania minimalnych objętości kleju fibrynowego, zaleca się wyciśnięcie i usunięcie pierwszych kilku kropel produktu.
- Po nałożeniu TISSEEL Lyo, odczekać co najmniej 2 minuty do osiągnięcia dostatecznej polimeryzacji.

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

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

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

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

Nanoszenie produktu za pomocą urządzenia rozpylającego

Podczas nanoszenia produktu TISSEEL Lyo za pomocą urządzenia rozpylającego należy przestrzegać zaleceń producenta dotyczących ciśnienia oraz odległości od tkanki zgodnie z zakresami podanymi poniżej:

Zalecane wartości ciśnienia i odległości od tkanki oraz urządzenia rozpylające służące do nanoszenia produktu TISSEEL Lyo					
Leczenie chirurgiczne	Zestaw rozpylający, który ma być zastosowany	Końcówki aplikatora, które mają być zastosowane	Regulator ciśnienia, który ma być zastosowany	Zalecana odległość od tkanki docelowej	Zalecane ciśnienie rozpylania
Rana otwarta	Zestaw rozpylający Tisseel/Artiss	nd.	EasySpray	10–15 cm	1,5–2,0 barów (21,5–28,5 psi)
	Zestaw rozpylający Tisseel/Artiss — opakowanie 10 szt.	nd.	EasySpray		
Zabiegi laparoskopowe/małoinwazyjne	nd.	Aplikator Duplospray MIS 20 cm	Regulator Duplospray MIS 1,5 bara	2–5 cm	1,2–1,5 bara (18–22 psi)
		Aplikator Duplospray MIS 30 cm			
		Aplikator Duplospray MIS 40 cm			
		Zestaw Spray Set 360 Aplikator endoskopowy z Snap Lock			
		Zestaw Spray Set 360 Aplikator endoskopowy z paskiem zabezpieczającym			
		Wymienna końcówka			

Podczas rozpylania produktu TISSEEL Lyo należy monitorować zmiany ciśnienia tętniczego, tętna, nasycenia krwi tętniczej tlenem i końcowo-wydechowego stężenia CO₂ ze względu na możliwość wystąpienia zatoru powietrznego lub gazowego (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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

Usuwanie pozostałości

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 16256

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.12.2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08.01.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

październik 2018