

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tisseel, liukset kudოსliimaa varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Komponentti 1: Proteiini liuos (Tisseel liuos)

ihmisen fibrinogeeni (hyytyvä proteiini) 91 mg¹/ml
aprotiniini (synteettinen) 3 000 KIU²/ml

Komponentti 2: Trombiiniliuos

ihmisen trombiini 500 IU³/ml
kalsiumklorididihydraatti 40 mikromol/ml

Kaksisäiliöinen ruisku: valmiste on esitäytetyssä kaksisäiliöisessä ruiskussa, jonka toisessa säiliössä on 1 ml, 2 ml tai 5 ml proteiiniliuosta (jossa synteettistä aprotiniinia) ja toisessa säiliössä 1 ml, 2 ml tai 5 ml trombiiniliuosta (jossa kalsiumklorididihydraattia). Ruiskussa on yhteensä 2 ml, 4 ml tai 10 ml valmista valmistetta.
tai vaihtoehtoisesti

Kahden ruiskun järjestelmä (Duo Syringe system): kahden ruiskun pidike, jossa on sinisellä asteikolla merkitty esitäytetty ruisku ja siinä 1 ml, 2 ml tai 5 ml pakastettua proteiiniliuosta (jossa synteettistä aprotiniinia) ja mustalla asteikolla merkitty esitäytetty ruisku ja siinä 1 ml, 2 ml tai 5 ml pakastettua trombiiniliuosta (jossa kalsiumkloridia). Ruiskuissa on yhteensä 2 ml, 4 ml tai 10 ml valmista valmistetta.

Sekoituksen jälkeen	1 ml	2 ml	4 ml	10 ml
Komponentti 1: proteiini (Tisseel)liuos				
ihmisen fibrinogeeni (hyytyvä proteiini)	45,5 mg	91 mg	182 mg	455 mg
synteettinen aprotiniini	1500 KIU	3000 KIU	6000 KIU	15000 KIU
Komponentti 2: trombiini liuos				
ihmisen trombiini	250 IU	500 IU	1000 IU	2500 IU
kalsiumklorididihydraatti	20 mikromol/ml	40 mikromol/ml	80 mikromol/ml	200 mikromol/ml

¹ Proteiinin kokonaispitoisuus 96–125 mg/ml

² 1 EPU (Euroopan farmakopean yksikkö) vastaa 1 800 KIU:ta (kallidinogenaasi-inaktivaattoriyksikköä).

³ Trombiiniaktiivisuus on määritetty käyttämällä tällä hetkellä voimassa olevaa trombiinin WHO:n kansainvälistä standardia.

Tisseel valmisteessa on 0,6– 5 IU/ml ihmisen hyytymistekijä XIII, joka kerapuhdistuu ihmisen fibrinogeenin puhdistuksen yhteydessä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Liukset kudosliimaa varten.

Pakastetut liukset ovat värittömiä tai vaaleankeltaisia ja opalisoivia Sulatuksen jälkeen liukset ovat värittömiä tai vaalean keltaisia

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hoitona silloin, kun tavanomaiset kirurgiset tekniikat eivät riitä (ks. kohta 5.1):

- Hemostaasin parantamiseen.
- Kudosliimana edistämään haavan paranemista, tai ommelten tukena verisuonikirurgiassa, gastrointestinaalianastomooseissa, neurokirurgiassa ja sellaisissa kirurgisissa toimenpiteissä, joissa ollaan kosketuksissa aivo-selkäydinnesteeseen tai kovakalvoon (esim. korva-, nenä- ja kurkkukirurgiassa, silmä- ja spinaalikirurgiassa)
- Kudosten liimauksessa parantamaan erillään olevien kudospintojen kiinnittymistä (esim. kudokielekkeet, siirteet, ohutihosiirteet; meshatut siirteet)

Teho on osoitettu myös täysin heparinisoituilla potilailla.

4.2 Annostus ja antotapa

Tisseel -valmistetta saavat käyttää vain kirurgit, jotka on koulutettu käyttämään Tisseel -valmistetta.

Annostus:

Applikoitavan Tisseel -valmisteen määrä ja applikointitiheys on määrättävä aina potilaan kliinisten tarpeiden mukaisesti.

Applikoitava annos riippuu eri tekijöistä, kuten esim. kirurgisen toimenpiteen tyypistä, käsiteltävän pinnan koosta, applikointimenetelmästä sekä applikointikertojen määrästä. Lääkäri määrää applikoitavan annoksen kullekin potilaalle yksilöllisesti. Kliinisissä tutkimuksissa yksittäiset annokset ovat olleet tavallisesti 4 - 20 ml. Joissakin toimenpiteissä (esimerkiksi maksavaurioiden tai suurien palovammojen hoidossa) voidaan tarvita suurempia määriä.

Applikoitavan alkuannoksen on riitettävä peittämään koko valittu käsiteltävä alue. Applikointi voidaan toistaa tarvittaessa. On kuitenkin vältettävä applikoimasta Tisseeliä uudestaan aiemman, polymeroituneen Tisseel -kerroksen päälle, koska Tisseel ei kiinnity polymeroituneisiin kerroksiin. Tisseelin kahden komponentin erillisiä, peräkkäisiä applikoiteja pitää välttää.

Pintojen yhdistämisessä 2 ml:n pakkaus Tisseel -valmistetta (eli 1 ml proteiiniliuosta sekä 1 ml trombiiniliuosta) riittää vähintään 10 cm²:n alueelle.

Sumutettaessa Tisseel -valmistetta sama määrä riittää huomattavasti suuremmalle alueelle käyttöaiheesta ja tapauksesta riippuen.

Käytettäessä painekaasua kudოსлиман applikointiin pitää olla varovainen. Käyttäjän täytyy noudattaa laitteen käyttöohjeessa mainittuja varokeinoja ja muita ohjeita (ks. kohta 4.4).

Hapetettua selluloosaa sisältävät tuotteet voivat vähentää Tisseelin tehoa eikä niitä pidä käyttää kuljettimina.

Vältä applikointia suunnitellun alueen ulkopuolelle.

Tisseel -valmistetta applikoidaan mahdollisimman ohut kerros, jotta granulaatiokudosta ei muodostu liikaa ja fibriinihiyrytymä absorboituu vähitellen.

Antotapa ja antoreitti

Tisseel -valmisteen optimaalisen turvallisen ruiskutuskäytön varmistamiseksi on noudatettava seuraavia suosituksia:

Kudosvaurion päälle.

Avoleikkauksissa on käytettävä painesäätelylaitetta, joka tuottaa korkeintaan 2,0 bar:n (28,5 psin) paineen.

Minimaalisesti kajoavissa / laparoskooppisissa toimenpiteissä on käytettävä painesäätelylaitetta, joka tuottaa korkeintaan 1,5 bar:n (22 psin) paineen ja käyttää vain hiilidioksidikaasua.

Ennen Tisseel -kudosliiman applikoimista haavan pinta on kuivattava vakiotekniikoilla (esim. käyttämällä vuorotellen painesiteitä, vanutuppoja, imulaitteita).

Älä käytä painekaasua haavan pinnan kuivaamiseen.

Tisseel -kudosliimaa saa applikoida vain näkyvillä oleviin haavapintoihin.

Tisseel -kudosliiman saa sekoittaa ja applikoida vain tälle tuotteille annettujen ohjeiden mukaisesti ja suositelluilla laitteilla (ks. kohta 6.6).

Jos applikoit kudosliimaa ruiskuttamalla, ks. kohdista 4.4 ja 6.6 tarkkoja suosituksia tarvittavasta paineesta ja ruiskutusetäisyydestä kussakin leikkaustoimenpiteessä sekä suositus applikaattorikärkien pituudesta.

Kun kirurgisissa toimenpiteissä tarvitaan vain hyvin vähän kudosliimaa, hävitä valmisteeseen pari ensimmäistä tippaa.

4.3 Vasta-aiheet

Tisseel -valmistetta ei saa käyttää yksinään runsaan ja suihkuavan valtimo- tai laskimoverenvuodon hoitoon.

Tisseel ei korvaa ompeleita kirurgisen haavan sulkemisessa.

Tisseel -valmistetta ei saa applikoida laskimoon tai muuhun verisuoneen. Tämä voi aiheuttaa hengenvaarallisia tromboemboolisia haittavaikutuksia

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai jollekin valmisteeseen apuaineelle (ks. myös kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vain kudosvaurion päälle. Ei saa applikoida laskimoon tai muuhun verisuoneen. Hengenvaarallisia tromboemboolisia haittavaikutuksia voi ilmetä, jos valmistetta applikoidaan vahingossa laskimoon tai muuhun verisuoneen.

Levitä Tisseel ohueksi kerrokseksi. Hyytymän liiallinen paksuus voi vaikuttaa negatiivisesti tuotteen tehokkuuteen ja haavan paranemiseen.

Hengenvaarallisia / kuolemaan johtaneita ilma- tai kaasuembolioita on esiintynyt käytettäessä kudosliimojen applikoimiseen ruiskutuslaitteita, joissa on painesäädin. Tämä tapahtuma vaikuttaa liittyvän ruiskutuslaitteen käyttämiseen suositeltua suuremmalla paineella ja/tai lähellä kudoksen pintaa. Riski vaikuttaa olevan suurempi, kun kudosliimoja ruiskutetaan ilman avulla kuin CO₂:n avulla, ja siksi riskiä ei voida sulkea pois Tisseel-valmisteeseen yhteydessä, kun sitä ruiskutetaan avotoimenpiteessä.

Kun käytät Tisseel-kudosliimaa ruiskutuslaitteen avulla, muista käyttää ruiskutuslaitteen valmistajan suosittamaa painetta (katso paineet ja etäisyydet taulukosta kohdasta 6.6). Käyttäjää varoitetaan käyttämästä muiden valmistajien laitteita, joita ei ole hyväksytty Tisseel-valmisteeseen sumuttamiseen.

Tisseel-kudosliimaa on applikoitava vain, jos on mahdollista arvioida ruiskutetaisyys tarkasti valmistajan suositusten mukaisesti. Älä ruiskuta lähempää kuin suositellulta etäisyydeltä.

Ruiskutettaessa Tisseel -valmistetta verenpaineen, sykkeen, happisaturaation ja kertahengityksen CO₂-pitoisuuden vaihteluja on seurattava mahdollisen ilma- tai kaasuembolian esiintymisen varalta (ks. myös kohta 4.2).

Tisseeliä ei yleensä pidä applikoida spray set -applikaattorilla kehon suljetuilla alueilla. Tisseeliä saa sumuttaa vain näkyville alueille. Ainoa laite, joka on suunniteltu Tisseelin sumuttamiseen (spray applikointiin) suljetuilla rintakehän- ja vatsan alueilla, on DuploSpray MIS -applikaattori ja paineensäätölaite. Tällöin on noudatettava tarkasti laitteen käyttöohjeessaa mainittuja varoituksia ja muita ohjeita.

Ennen Tisseel -valmisteen käyttöä on suojattava käyttöalueen ulkopuoliset kehon osat, jotta liimataan vain suunnitellut kohteet.

Varmistaaksesi proteiiniliuoksen ja trombiiniliuoksen täydellisen sekoittumisen, hävitä applikointineulasta pari ensimmäistä tippaa juuri ennen applikoinnin aloitusta.

Kuten muidenkin proteiiniainvalmisteiden käytön yhteydessä allergistyyppisiä yliherkkyysoireita voi ilmetä.

Verisuoneen applikointi voi lisätä herkällä potilailla äkillisen yliherkkyysoireiden todennäköisyyttä ja vaikeutta.

Yliherkkyysoireita ja anafylaktisia reaktioita (myös fataaleja reaktioita, kuten anafylaktinen sokki) on raportoitu Tisseliä käytettäessä. Yliherkkyysoireita voivat olla rakkulaihottuma, levinnyt ihottuma, rinnanahdistus, vinkuva hengitys, matala verenpaine. Jos näitä oireita ilmaantuu, valmisteen käyttö on heti keskeytettävä ja potilasta on hoidettava sokin vakiohoitokäytännön mukaisesti. Applikointipaikkaan jäänyt valmiste on poistettava.

Tisseel -valmisteessa on synteettistä proteiinia (aprotiniinia). Valmisteessa oleva aprotiniini voi aiheuttaa anafylaktisen reaktion vaaran jopa huolellisessa paikallisessa käytössä. Vaara näyttää olevan suurempi potilailla, jotka ovat saaneet valmistetta aiemmin, vaikka he olisivatkin sietäneet sitä hyvin. Siksi aprotiniinin tai aprotiniinia sisältävien valmisteiden käyttö on kirjattava potilastietoihin.

Synteettinen aprotiniini rakenteeltaan on samanlainen kuin naudan aprotiniini. Tisseelin käyttöä naudan proteiineille allergisilla potilailla tulee harkita erittäin huolellisesti.

Kahdessa retrospektiivisessä, satunnaistamattomassa sepelvaltimon ohitusleikkaustutkimuksessa kudosliimalla hoidettujen potilaiden vaara kuolla lisääntyi tilastollisesti merkittävästi. Nämä tutkimukset eivät voineet osoittaa syy-yhteyttä; kuitenkin ei voida jättää huomioimatta mahdollisuutta, että Tisseelin käyttö näiden

potilaiden hoidossa lisäksi vaaraa. On oltava erityisen huolellinen, jotta vältetään vahingossa applikoimasta valmistetta laskimoon tai muuhun verisuoneen. Nenän limakalvolle applikointia pitää välttää, koska tromboembooliset hättävähäikutukset voivat ilmetä arteria ophtalmica alueella.

Applikoitaessa Tisseel -valmistetta pehmytkudokseen on olemassa paikallisen kudosaaurion vaara.

Tisseel -valmistetta käytetään vain ohut kerros. Liian paksu hyytymä voi heikentää valmisteen tehoa ja haavan paranemista.

Polysorbaatti 80 voi aiheuttaa paikallisesti rajoittanutta ihoärsytystä, kuten kosketushottumaa.

Ihmisen verestä tai plasmasta valmistettujen lääkkeiden välittämien infektioiden estämiseksi käytetään vakiintuneita toimenpiteitä. Näitä ovat luovuttajien valinta, yksittäisten luovutusten ja plasmapoolien tutkiminen tiettyjen infektiomarkkereiden suhteen sekä viruksia tehokkaasti inaktivoivat ja poistavat valmistusvaiheet. Tästä huolimatta taudinaiheuttajien siirtymismahdollisuutta ei voida täysin sulkea pois, kun annetaan ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä. Tämä koskee myös tuntemattomia tai uusia viruksia ja muita patogeenejä. Käytettyjä toimenpiteitä pidetään tehokkaina vaipallisia viruksia kuten HIV-, HBV- ja HCV-viruksia sekä vaipatonta HAV-virusta vastaan.

Nämä toimenpiteet tehoavat vain vähän vaipattomiin viruksiin, kuten parvovirukseen B19. Parvovirus B19 voi olla vakava raskaana oleville naisille (sikiöinfektio) ja potilaille, joilla on immuunipuutos tai lisääntynyt punasolujen muodostus (esim. hemolyyttinen anemia).

Hepatiitti A- ja -B-rokotuksia on syytä harkita silloin, kun potilaat saavat säännöllisesti/toistuvasti ihmisen plasmasta valmistettuja kudostiimoja.

Aina kun potilaalle annetaan Tisseel -valmistetta, on tärkeää kirjata potilastietoihin valmisteen nimi ja eränumero, jotta yhteys potilaan ja käytettyjen valmisteiden erien välillä jää potilastietoihin.

Häpetettua selluloosaa sisältäviä valmisteita ei tule käyttää Tisseelin kanssa (ks. Kohta 6.2 Yhteensopimattomuudet).

Pediatriset potilaat

Valmisteen tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu lapsilla.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Muiden verrattavissa olevien valmisteiden tai trombiiniliuosten kaltaisesta valmiste voi denaturoitua altistuessaan alkoholia, jodia tai raskasmetallia sisältäville liuoksille (esimerkiksi antiseptisille liuoksille). Tällaiset aineet tulee poistaa mahdollisimman huolellisesti ennen valmisteen applikointia.

4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Kudosliimojen/hemostaattien turvallisuutta raskauden tai imetyksen aikana ei ole todettu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Eläinkokeet eivät ole riittäviä lisääntymisen, sikiön tai alkion kehityksen, synnytyksen ja peri- ja postnataalisin kehityksen turvallisuusarvioinnissa.

Tämän vuoksi valmistetta saa käyttää raskaana olevilla ja imettävillä naisilla vain silloin, kun se on selvästi välttämätöntä.

Tisseelin vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole osoitettu.

Ks. kohta 4.4 tietoja parvovirus B19 -infektiosta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei oleellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Kun potilaita hoidetaan kudosliimoilla/-hemostaateilla, heillä voi harvoin esiintyä yliherkkyys- tai allergisia reaktioita (näitä ovat esimerkiksi angioödeema, applikointikohdan poltto ja kirvely, sydämen harvavyöntisyys, keuhkoputkikouristus, vilunväreet, hengenahdistus, punastelu, levinyt ihottuma, päänsärky, rakkulaihottuma, matala verenpaine, uneliaisuus, pahoinvointi, kutina, levottomuus, sydämen tiheälyöntisyys, rinnanahdistus, pistely, oksentelu, vinkuva hengitys).

Yksittäisissä tapauksissa näistä reaktioista on kehittynyt vaikea anafylaksia. Näitä reaktioita esiintyy erityisesti silloin, kun valmistetta applikoidaan uudestaan tai käytetään potilailla, joiden tiedetään olevan yliherkkiä aprotiniinille (ks. kohta 4.4) tai muille valmisteen sisältämille aineille.

Vaikka potilas olisi sietänyt Tisseel -valmistetta hyvin ensimmäisillä kerroilla, Tisseel -valmisteen seuraavat antokerrat tai aprotiniinin systeeminen anto voi aiheuttaa vaikeita anafylaktisia reaktioita.

Kudosliiman komponenteille voi muodostua harvoin vasta-aineita.

Valmisteen applikointi vahingossa laskimoon tai muuhun verisuoneen voi johtaa tromboembolisiin haittavaikutuksiin ja DIC:iin. Lisäksi on olemassa anafylaktisen reaktion vaara (ks. kohta 4.4).

Lisätietoja siirtävistä taudinaiheuttajista, ks. kohta 4.4.

Seuraavia alla lueteltuja lääkkeen haittavaikutuksia on raportoitu Tisseelin tehoa ja turvallisuutta koskevista kliinisistä tutkimuksista ja myynnin aloittamisen jälkeen saaduista kokemuksista Baxterin kudossiimoista. Kliinisissä tutkimuksissa Tisseel - valmistetta käytettiin parantamaan hemostaasia sydän-, verisuoni- ja lonkan tekonivelleikkauksessa, maksa- ja pernaleikkauksissa; ja imusuonten liimaukseen potilailla, joilta on poistettu kainalon imusolmukkeet, koolonin anastamooseissa ja takakuopan kovakalvon liimauksessa. Koska myyntiin tulon jälkeisten kokemusten esiintymistiheysluokkaa ei voida laskea, ”tuntematon” yleisyyden ylempi 95 % luottamusväli on laskettu käyttäen ”kolmen sääntöä” aina kun mahdollista seuraavasti: $3/1146 = 0,0026$ tai $0,26\%$ (”1146” on Tisseel -valmistetta saaneiden potilaiden kokonaismäärä kliinisissä tutkimuksissa joista saatu tieto on sisällytetty valmisteyhteenvetoon).

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100, <1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000, <1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000, <1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin)

Elinluokitus	Haittavaikutukset	Yleisyys
Infektiot	leikkaushaavan infektio	yleinen
Immuunijärjestelmä	yliherkkyysoireet*	tuntematon
	anafylaktiset reaktiot*	tuntematon
	anafylaktinen sokki*	tuntematon
Hermosto	aistien tuntohäiriöt	yleinen
	tuntoharha	tuntematon
Sydän	sydämen harvalyöntisyys	tuntematon
	sydämen tiheälyöntisyys	tuntematon
Verisuonisto	kainalolaskimon tukos**	yleinen
	matala verenpaine	harvinainen
	verenpurkauma NOS	tuntematon
	veritulppa	tuntematon
	ilma-/kaasuembolia***	tuntematon
	aivovaltimon tukos	tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	aivoinfarkti**	tuntematon
	hengenahdistus	tuntematon
	keuhkoputkien kouristus	tuntematon
Ruoansulatuselimistö	vinkuva hengitys	tuntematon
	pahoinvointi	melko harvinainen

	suolentukkeuma	tuntematon
Iho ja ihonalainen kudος	nokkosihottuma	tuntematon
	ihottuma	yleinen
	kutina	tuntematon
	punoittava ihottuma	tuntematon
	heikentynyt paraneminen	tuntematon
	angioödeema	tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	raajojen särky	yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	toimenpiteen aiheuttama kipu	melko harvinainen
	kipu	yleinen
	kuume	yleinen
	punastelu	tuntematon
	turvotus	tuntematon
Vammat ja myrkytykset	serooma	hyvin yleinen
Tutkimukset	fibriinin hajoamistuotteiden määrän lisääntyminen	melko harvinainen
	D-dimeerien lisääntyminen fibrinissä	melko harvinainen

* anafylaktiset reaktiot, anafylaktinen sokki ovat voineet aiheuttaa fataaleja seuramuksia

** suonensisäisen ylempään kallioveriviemäriin (sinus petrosus superior) kohdistuneen annon seurauksena

*** kudoslääkeryhmään liittyviä hengenvaarallisia/kuolemaan johtaneita ilma- tai kaasuemboioita on esiintynyt käytettäessä applikoimiseen ruiskutuslaitteita, joissa on paineensäädin. Tämä tapahtuma vaikuttaa liittyvän ruiskutuslaitteen käyttämiseen ohjeiden vastaisesti (esim. suositeltua suuremmalla paineella ja/tai lähellä kudoksen pintaa).

Kudoslääkeryhmän haittavaikutukset

Muita kudoslääkeryhmään liittyviä haittavaikutuksia ovat: yliherkkyysoireet, applikointipaikan ärsytys, rinnanahdistus, vilunväristykset, päänsärky, uneliaisuus, levottomuus ja oksentelu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55, 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodyna miikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: paikallisesti käytettävät hemostaatit, ATC-koodi: B02BC30 (yhdistelmävalmisteet); kudostiimat, ATC koodi: V03AK

Kudostiima jäljittelee fysiologisen veren koagulaation viimeistä vaihetta. Fibrinogeenin muutos fibriiniksi tapahtuu fibrinogeenin jakautumisella fibriinimonomeereiksi ja fibrinopeptideiksi. Fibrinimonomeerit kasautuvat ja muodostavat fibriinihyttymän. Tekijä XIIIa, jonka trombiini aktivoi kalsium ionien läsnä ollessa tekijä XIII:sta, stabiloi fibriinihyttymää verkottamalla fibriinikuituihin.

Haavan parantuessa plasmiini lisää fibrinolyyttistä aktiivisuutta, ja fibriinin hajoaminen fibriinin hajoamistuotteiksi alkaa. Fibrinoin proteolyttinen hajoaminen estyy antifibrinolyyttien vaikutuksesta. Aprotiniinia käytetään Tisseel -valmisteessa antifibrinolyyttinä, joka estää hyttymän ennenaikaisen hajoamisen.

Tehon osoittamiseksi tehtiin in vivo neljä eläinmallitutkimusta, joissa jäljiteltiin tarkoin tilannetta potilaissa. Tisseel-valmiste osoitti tehonsa primaarissa ja sekundaarissa hemostaasissa sekä haavan paranemisessa.

Kliinisiin tutkimuksiin, jotka osoittivat hemostaasin ja ommelten tukemisen osallistui 213 potilasta, joille tehtiin verisuonikirurginen leikkaus ePTFE siirrännäisellä (120 hoidettiin Tisseel -valmisteella ja 93 vertailuvalmisteella), 70 potilasta, joille tehtiin maksaresektio (35 hoidettiin Tisseel -valmisteella ja 35 vertailuvalmisteella) ja 317 potilasta, joille tehtiin sydämen sepelvaltimon ohitusleikkaus ja rintalastanhalkaisu (157 hoidettiin Tisseel -valmisteella ja 160 aiemmalla yhden virusaktivoituvaiheen mukaisesti valmistetulla vertailuvalmisteella).

Tisseel -valmisteen kliininen teho traumapotilaiden (paksusuoliavanteen tilapäinen sulkeminen) paksusuolen anastomoosin tekemiseksi tavanomaisten kirurgisten tekniikoiden lisäksi on osoitettu satunnaistetulla, kontrolloidulla, prospektiivisellä, yksikeskus tutkimuksella. Tutkimus tehtiin vuonna 1986 ja mukana oli 120 potilasta, joista 61 hoidettiin Tisseel -valmisteella ja 59 vertailuvalmisteella.

5.2 Farmakokinetiikka

Tisseel -valmistetta käytetään vain kudostavurion päälle. Valmistetta ei saa applikoida laskimoon tai muuhun verisuoneen. Tästä syystä ihmisten verisuonissa ei ole tutkittu farmakokinetiikkaa.

Eri lajien laboratorioeläimillä ei ole tutkittu farmakokinetiikkaa.

Kudostiimat/-hemostaatit metaboloituvat samalla tavalla kuin endogeeninen fibriini eli fibrinolyyysin ja fagosytoosin avulla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tisseel -valmisteesta ei ole prekliinisiä pitkäkestoisen toksisuuden, karsinogeenisuuden, lisääntymisen ja kehitystoksisuuden eikä immuunistimulaation turvallisuustietoja. Tämä johtuu valmisteeseen luonteesta, erityisestä käytettävästä (tavallisimmin kerta-anto, vain erityistapauksissa muutaman millilitran anto uudelleen) ja vaikutustavasta (paikallinen vaikutus ilman systeemistä vaikutusta tai jakaantumista muihin elimiin tai kudoksiin). Tisseel -valmiste ei osoittanut kerta-annostoksisuustutkimuksessa rotilla ja kaneilla akuuttia toksisuutta. Proteiiniliuosta (Tisseel -liuosta) siedettiin hyvin *in vitro*, ihmisen fibroplastiviljelyssä ja se osoittautui yhteensopivaksi solujen kanssa eikä ollut sytotoksinen. Huolellisessa kirjallisuuskatsauksessakaan ei löytynyt Tisseel -valmisteeseen S/D jäämien aiheuttamia negatiivisia vaikutuksia tai toksisuutta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Komponentti 1: proteiiniliuos (Tisseel liuos)

ihmisen albumiini
L-histidiini
niasiiniamidi
polysorbaatti 80 (Tween 80)
natriumsitraattidihydraatti
injektionesteisiin käytettävä vesi

Komponentti 2: trombiiniliuos

ihmisen albumiini
natriumkloridi
injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kuin kohdassa 6.6 mainittujen sopivien liuksien kanssa.

Hapetettua selluloosaa sisältävät valmisteet voivat vähentää Tisseelin tehoa eikä niitä pidä käyttää kuljettimina.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä ja kuljeta pakastettuna (vähintään -20 °C) ennen valmisteen käyttöä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Avaamattomia, alle 25 °C :ssa sulatettuja pusseja voidaan säilyttää korkeintaan 72 tuntia huoneenlämmössä (alle 25 °C). Jos valmistetta ei ole käytetty 72 tunnin kuluessa sulatuksesta, hävitä se.

Älä pakasta valmistetta uudelleen tai säilytä sitä jääkaapissa sulatuksen jälkeen.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PRIMA -ruisku:

- 1 ml, 2 ml tai 5 ml proteiiniliuosta (Tisseel -liuosta) ja 1 ml, 2 ml tai 5 ml trombiiniliuosta esitäytetyssä kaksisäiliöisessä ruiskussa (polypropyleeniä), jossa on kärkisuojuus ja joka on pakattu kahteen pussiin
- laite, jossa on 2 yhdyskappaletta ja 4 applikointineulaa.

Tai

Kaksisäiliöinen ruisku

- 1 ml, 2 ml tai 5 ml pakastettua proteiiniliuosta (Tisseel-liuosta) (jossa on synteettistä aprotiniinia) ja trombiiniliuosta esitäytetyssä kaksisäiliöisessä polypropyleenikertakäyttö ruiskussa, jossa on kärkisuoja ja se on muovipussissa.
- tarvikkeet ovat toisessa pussissa: 1 Duo-set (kaksoisruiskun mäntä, 2 yhdyskappaletta ja 4 applikointineulaa)

Tai

Kahden ruiskun järjestelmä (Duo Syringe System)

- 1 ml, 2 ml tai 5 ml pakastettua proteiiniliuosta (Tisseel-liuosta) ja trombiiniliuosta kahdessa esitäytetyssä polypropyleenikertakäyttö ruiskussa, joissa on kärkisuojuet ja ne ovat Duploject ruiskupidikkeessä, joka on muovipussissa.
- applikointitarvikkeet (2 yhdyskappaletta, 4 applikointineulaa)

Pakkauskoot:

1 x 2ml (1 ml + 1 ml), 10 x 2ml, 1 x 4 ml (2 ml + 2 ml), 10 x 4 ml, 1 x 10 ml (5 ml + 5 ml), 10 x 10 ml.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Muita valmisteelle sopivia applikaattoreita on saatavissa Baxterilta.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yleistä

- Ennen Tisseel -valmisteen käyttöä on suojattava käyttöalueen ulkopuoliset kehon osat, jotta liimataan vain suunnitellut kohteet.
- Varmistaaksesi proteiiniliuoksen ja trombiiniliuoksen täydellisen sekoittumisen, hävitä applikointineulasta pari ensimmäistä tippaa juuri ennen applikoinnin aloitusta.
- Kostuta käsineet ja instrumentit natriumkloridiliuoksella, jotta Tisseel ei tartu niihin.
- Pintojen yhdistämisessä 2 ml:n pakkaus Tisseel -valmistetta (eli 1 ml proteiiniliuosta sekä 1 ml trombiiniliuosta) riittää vähintään 10 cm²:n alueelle.
- Tarvittava annos riippuu käsiteltävän alueen koosta.
- ÄLÄ applikoi Tisseel -valmisteen komponentteja erikseen. Komponentit on applikoitava yhdessä.
- ÄLÄ altista Tisseel -valmistetta yli 37 °C:n lämpötiloille. ÄLÄ laita valmistetta mikroaaltouuniin.
- ÄLÄ sulata valmistetta pitämällä sitä kädessä.
- ÄLÄ käytä Tisseel -valmistetta, ennen kuin se on täysin sulanut ja lämmennyt 33–37 °C:een.
- Poista ruiskun suojakorkki vasta kun valmiste on täysin sulanut ja lämmennyt. PRIMA -ruisku: ruiskun kärjen suojakorkki irtoaa helpommin, jos liikutat sitä edestakaisin, ennen kuin vedät sen irti ruiskusta.
- Poista ruiskusta kaikki ilma ja kiinnitä sitten yhdyskappale ja applikointineula

Käsittely- ja valmisteluohjeet

Sekä proteiiniliuos (Tisseel-liuos) että trombiiniliuos ovat valmiina kaksisäiliöisessä ruiskussa. Kaksisäiliöisen ruiskun kärki on suljettu suojakorkilla ja kumpikin säiliö on suljettu silikonitulpalla toisesta päästään. Ruisku on pakattu kahteen päällekkäiseen alumiinimuovipussiin aseptisesti. Sisäpussi ja sen sisältö pysyvät steriileinä niin kauan kuin ulkopussi on ehjä. Siirrä steriili sisäpussi ja sen sisältö steriiliä tekniikkaa käyttäen steriilille alueelle.

Valmiin esitäytetyn ruiskun voi sulattaa JA lämmittää jollakin alla mainituista tavoista:

1. **Nopea sulatus/lämmitys (steriili vesihaude) – suositteltu menetelmä**
2. Sulatus/lämmitys epästeriilissä vesihauteessa
3. Sulatus/lämmitys inkubaattorissa
4. Esitäytetyn ruiskun voi myös sulattaa ja sitä voi säilyttää huoneenlämmössä (enintään 25 °C) enintään 72 tunnin ajan. Valmiste on lämmitettävä ennen käyttöä.

1. Nopea sulatus/lämmitys (steriilissä vesihauteessa) – suositteltu menetelmä

Kudosliimakomponentit on hyvä sulattaa ja lämmittää 33–37 °C:n lämpöisessä steriilissä vesihauteessa. Vesihauteen lämpötila saa olla enintään 37 °C. Määrätyllä lämpötila-alueella pysyminen tulee varmistaa tarkkailemalla veden lämpötilaa lämpömittarilla ja vaihtamalla vesi tarvittaessa. Jos valmiste sulatetaan ja lämmitetään steriilissä

vesihauteessa, esitäytetty ruisku on poistettava pusseista ennen steriiliin vesihauteeseen asettamista.

Ohjeet:

Ruiskun kärjen suokorkkia ei saa irrottaa, ennen kuin sulatus on päättynyt ja applikointineula on valmis kiinnitettäväksi. Älä käytä Tisseel-valmistetta, ennen kuin se on kokonaan sulatettu ja lämmitetty.

Siirrä mäntä ja sisäpussi steriilille alueelle, poista esitäytetty ruisku sisäpussista ja aseta se heti steriiliin vesihauteeseen. Varmista, että esitäytetyn ruiskun sisältö on kokonaan veden alla.

Taulukko 1: Vähimmäissulatus- ja lämmitysajat steriilissä vesihauteessa

Pakkauskoko	Vähimmäissulatus-/lämmitysajat 33–37 °C, steriili vesihaude Valmiste poistettu pusseista		
	PRIMA -ruisku	Kaksisäiliöinen ruisku	Kahden ruiskun järjestelmä (Duo Syringe System)
2 ml	5 minuuttia	5 minuuttia	8 minuuttia
4 ml	5 minuuttia	5 minuuttia	9 minuuttia
10 ml	10 minuuttia	12 minuuttia	13 minuuttia

2. Sulatus/lämmitys epästeriilissä vesihauteessa

Ohjeet:

Pitä esitäytetty ruisku pusseissaan ja aseta se vesihauteeseen steriilin alueen ulkopuolelle riittävän pitkäksi ajaksi (ks. taulukko 2).

Varmista, että pussit pysyvät veden alla koko sulatuksen ajan. Poista pussit vesihauteesta sulatuksen jälkeen, kuivaa ulkopussi ja siirrä sisäpussi esitäytettyine ruiskuineen ja mäntä steriilille alueelle.

Taulukko 2: Vähimmäissulatus- ja lämmitysajat epästeriilissä vesihauteessa

Pakkauskoko	Vähimmäissulatus-/lämmitysajat 33–37 °C, epästeriili vesihaude Valmiste pusseissa		
	PRIMA-ruisku	Kaksisäiliöinen ruisku	Kahden ruiskun järjestelmä (Duo Syringe System)
2 ml	15 minuuttia	30 minuuttia	31 minuuttia
4 ml	20 minuuttia	40 minuuttia	46 minuuttia
10 ml	35 minuuttia	80 minuuttia	64 minuuttia

3. Sulatus/lämmitys inkubaattorissa

Ohjeet:

Pidä esitäytetty ruisku pusseissaan ja aseta se inkubaattoriin steriilin alueen ulkopuolelle riittävän pitkäksi ajaksi (ks. taulukko 3). Poista pussit inkubaattorista sulatuksen/lämmityksen jälkeen, poista ulkopussi ja siirrä sisäpussi esitäytettyine ruiskuineen steriilille alueelle.

Taulukko 3: Vähimmäissulatus- ja lämmitysajat inkubaattorissa

Pakkausko koko	Vähimmäissulatus-/lämmitysajat 33–37 °C, inkubaattori Valmiste pusseissa		
	PRIMA-ruisku	Kaksisäiliöinen ruisku	Kahden ruiskun järjestelmä (Duo Syringe System)
2 ml	40 minuuttia	40 minuuttia	62 minuuttia
4 ml	50 minuuttia	85 minuuttia	77 minuuttia
10 ml	90 minuuttia	105 minuuttia	114 minuuttia

4. Sulatus huoneenlämmössä (enintään 25 °C) ENNEN lämmitystä

Ohjeet:

Pidä esitäytetty ruisku pusseissaan ja anna sen sulaa huoneenlämmössä steriilin alueen ulkopuolella riittävän pitkän ajan (ks. taulukko 4). Sulatuksen jälkeen ulkopussissaan oleva valmiste lämmitetään käyttövalmiiksi inkubaattorissa.

Taulukko 4: Vähimmäissulatusajat huoneenlämmössä steriilin alueen ulkopuolella ja
lisälämmitysajat inkubaattorissa 33–37 °C:n lämpötilassa

Pakkaus koko	Valmisteen vähimmäissulatusajat huoneenlämmössä (enintään 25 °C) ja käyttöä edeltävät lämmitysajat 33–37 °C:n lämpötilaan inkubaattorissa, kun valmiste on sulatettu huoneenlämmössä Valmiste pusseissa					
	PRIMA -ruisku		Kaksisäiliöinen ruisku		Kahden ruiskun järjestelmä (Duo Syringe System)	
	Sulatus huoneenlä mmössä (enintään 25 °C)	Lämmity s inkubaatt orissa (33– 37 °C)	Sulatus huoneenlä mmössä (enintään 25 °C)	Lämmity s inkubaatt orissa (33– 37 °C)	Sulatus huoneenlä mmössä (enintään 25 °C)	Lämmity s inkubaatt orissa (33– 37 °C)

2 ml	80 minuuttia	+11 minuuttia	60 minuuttia	+15 minuuttia	82 minuuttia	+28 minuuttia
4 ml	90 minuuttia	+13 minuuttia	110 minuuttia	+25 minuuttia	117 minuuttia	+30 minuuttia
10 ml	160 minuuttia	+25 minuuttia	160 minuuttia	+35 minuuttia	167 minuuttia	+44 minuuttia

Huoneenlämmössä sulatettu valmiste on käytettävä 72 tunnin kuluessa pakastimesta poistamisen jälkeen.

Säilyvyys sulatuksen jälkeen

Sulatuksen ja lämmityksen (33–37 °C:ssa, menetelmät 1, 2 ja 3) jälkeen valmisteen kemiallis-fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 12 tunnin ajalta 33–37 °C:n lämpötilassa.

Huoneenlämmössä **sulatetun**, avaamattomassa pussissa olevan (menetelmä 4) valmisteen kemiallis-fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 72 tunnin ajalta enintään 25 °C:n lämpötilassa. Lämmitä valmiste 33–37 °C:n lämpötilaan juuri ennen käyttöä.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi 33–37 °C:n lämpötilaan lämmittämisen jälkeen, ellei avaamis-/sulatusmenetelmä estä mikrobiologista kontaminaatiota. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytön aikaiset säilyvyysolosuhteet ja -aika ovat käyttäjän vastuulla.

Osittain sulanutta valmistetta ei saa pakastaa tai jäähdyttää uudelleen.

Käsittely sulatuksen jälkeen/ennen applikointia

Jotta saadaan paras näiden kahden liuoksen seos ja kudostiima jähmettyy optimaalisesti, **pidä nämä kaksi liimakomponenttia 33–37 °C:n lämpötilassa applikointiin asti.** (Älä ylitä 37 °C.) Tisseeliä ei saa lämmittää mikroaaltouunissa.

Proteiini- ja trombiiniliuosten tulee olla kirkkaita tai hieman opalisoivia. Älä käytä sameita liuoksia tai liuoksia, joissa on saostumia. Sulatettu valmiste on tarkistettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten tai minkä tahansa muutoksen varalta ennen antoa. Mainittuja seikkoja havaittaessa valmiste on hävitettävä.

Sulatetun proteiiniliuoksen tulee olla hieman viskoosi neste. Jos liuoksen koostumus muistuttaa jähmeää geeliä, on oletettava, että se on denaturoitunut (esimerkiksi kylmäketjun katkeamisen tai lämmitettäessä liiallisen kuumentamisen vuoksi). Tällöin Tisseel -valmistetta EI SAA käyttää.

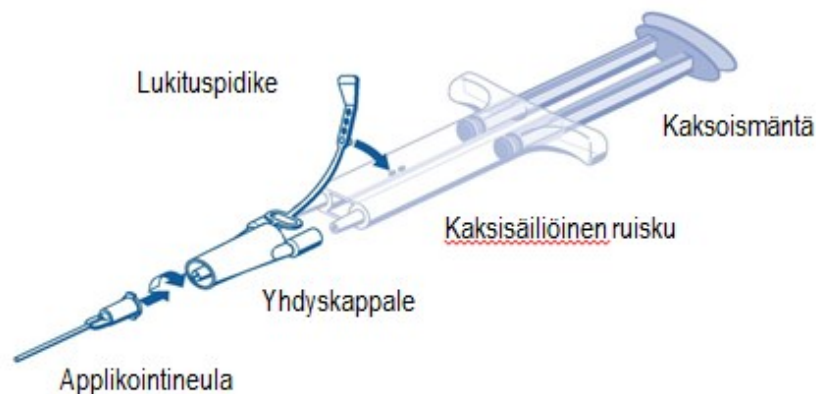
- Ota ruisku pusseista juuri ennen käyttöä.
- Älä käytä Tisseel -valmistetta, ennen kuin se on kokonaan sulatettu ja lämmitetty (jotta liuoksen koostumus on tasainen).
- Irrota ruiskun suojakorkki juuri ennen käyttöä.

PRIMA -ruisku: ruiskun kärjen suojakorkki irtoaa helpommin, jos liikutat sitä edestakaisin ennen kuin vedät sen irti ruiskusta

Annostelu PRIMA-ruiskulla:

Applikointia varten proteiini- ja trombiiniliuoksen sisältävä kaksisäiliöinen, esitäytetty ruisku on liitettävä yhdyskappaleeseen ja applikointineulaan, jotka ovat applikointilaitteen pakkauksessa mukana. Kaksisäiliöisen, esitäytetyn ruiskun yhteisen männän ansiosta yhdyskappaleen läpi syötetään sama määrä molempia kudosläämän komponentteja. Komponentit sekoittuvat applikointineulassa ennen annostelua.

PRIMA -ruiskun käyttöohjeet:



-
- Poista ruiskusta kaikki ilma ennen minkään applikointilaitteen kiinnittämistä.
 - Kohdista yhdyskappale ja lukituspidike ruiskun kylkeen lukituspidikkeen reiän avulla.
 - Kiinnitä yhdyskappale kaksisäiliöisen, esitäytetyn ruiskun suukappaleisiin ja varmista, että se on tiiviisti paikoillaan.
 - Kiinnitä yhdyskappale lukituspidikkeen avulla kaksisäiliöiseen, esitäytettyyn ruiskuun.
 - Jos lukituspidike katkeaa, käytä pakkauksessa olevaa varayhdyskappaletta.
 - Jos käytävissä ei ole yhtään varayhdyskappaletta, voit silti käyttää ruiskujärjestelmää, jos varmistat, että yhdyskappale on tiiviisti paikoillaan eikä vuoda.
 - ÄLÄ poista jäljellä olevaa ilmaa yhdyskappaleesta.
 - Kiinnitä applikointineula yhdyskappaleeseen.
 - ÄLÄ poista jäljellä olevaa ilmaa yhdyskappaleesta ja applikointineulasta ennen varsinaista applikointia, sillä applikointineula voi tukkeutua.

Applikointi

Ennen Tisseel -valmisteen applikoimista haavan pinta on kuivattava vakiotekniikoilla (esim. käyttämällä vuorotellen painesiteitä, vanutuppoja, imulaitteita). Älä käytä paineilmaa tai -kaasua alueen kuivaamiseen.

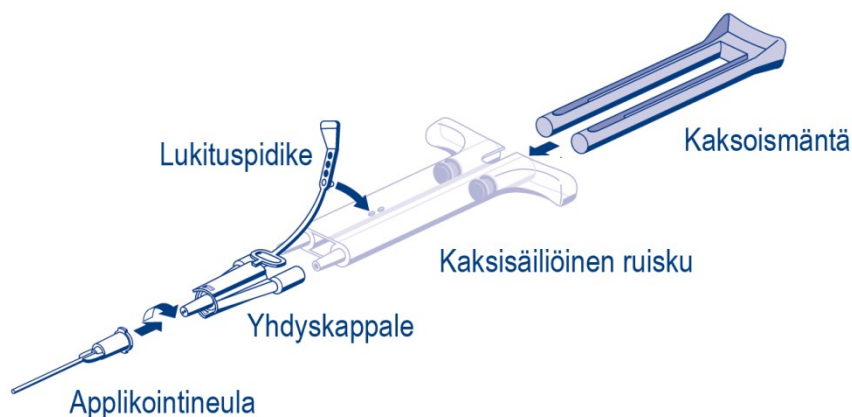
- Applikoi proteiiniliuoksen ja trombiiniliuoksen seos kohdepinnalle tai liitettäville pinoille painamalla yhteistä mäntää hitaasti.
- Kirurgisissa toimenpiteissä, joissa tarvitaan vain hyvin vähän kudoksiä, on suositeltavaa hävittää valmisteen pari ensimmäistä tippaa.
- Odota vähintään 2 minuuttia Tisseel -valmisteen applikoinnin jälkeen riittävän polymeroitumisen aikaansaamiseksi.

Tai

Annostelu kaksisäiliöisellä ruiskulla:

Applikointia varten proteiini- ja trombiiniliuoksen sisältävä kaksisäiliöinen ruisku on liitettävä yhdyskappaleeseen ja applikointineulaan, jotka ovat pakkauksessa mukana. Kaksisäiliöisen ruiskun yhteisen männän (myös pakkauksessa mukana) ansiosta ruisku annostelee yhdyskappaleen läpi saman määrän molempia liuoksia. Liuokset sekoittuvat applikointineulassa ennen kudokseen applikointia.

Kaksisäiliöisen ruiskun käyttöohjeet:



- Poista ruiskusta kaikki ilma ennen minkään applikointilaitteen kiinnittämistä.
- Kohdista yhdyskappale ja lukituspidike ruiskun kylkeen lukituspidikkeen reiän avulla.
- Kiinnitä yhdyskappale kaksisäiliöisen ruiskun suukappaleiden kärkiin ja varmista, että se on tiiviisti paikoillaan.
 - Kiinnitä yhdyskappale lukituspidikkeen avulla kaksisäiliöiseen ruiskuun.
 - Jos yhdyskappaleen lukituspidike katkeaa, käytä pakkauksessa olevaa varayhdyskappaletta.
 - Jos käytettävissä ei ole yhtään varayhdyskappaletta, voit silti käyttää ruiskujärjestelmää, jos varmistat, että yhdyskappale on tiiviisti paikoillaan eikä vuoda.
 - ÄLÄ poista jäljellä olevaa ilmaa yhdyskappaleesta.
- Kiinnitä applikointineula yhdyskappaleeseen.
 - ÄLÄ poista jäljellä olevaa ilmaa yhdyskappaleesta ja applikointineulasta ennen varsinaista applikointia, sillä applikointineula voi tukkeutua.

Applikointi

Ennen Tisseel -valmisteiden applikoimista haavan pinta on kuivattava vakiotekniikoilla (esim. käyttämällä vuorotellen painesiteitä, vanutuppoja, imulaitteita). Älä käytä paineilmaa tai -kaasua alueen kuivaamiseen.

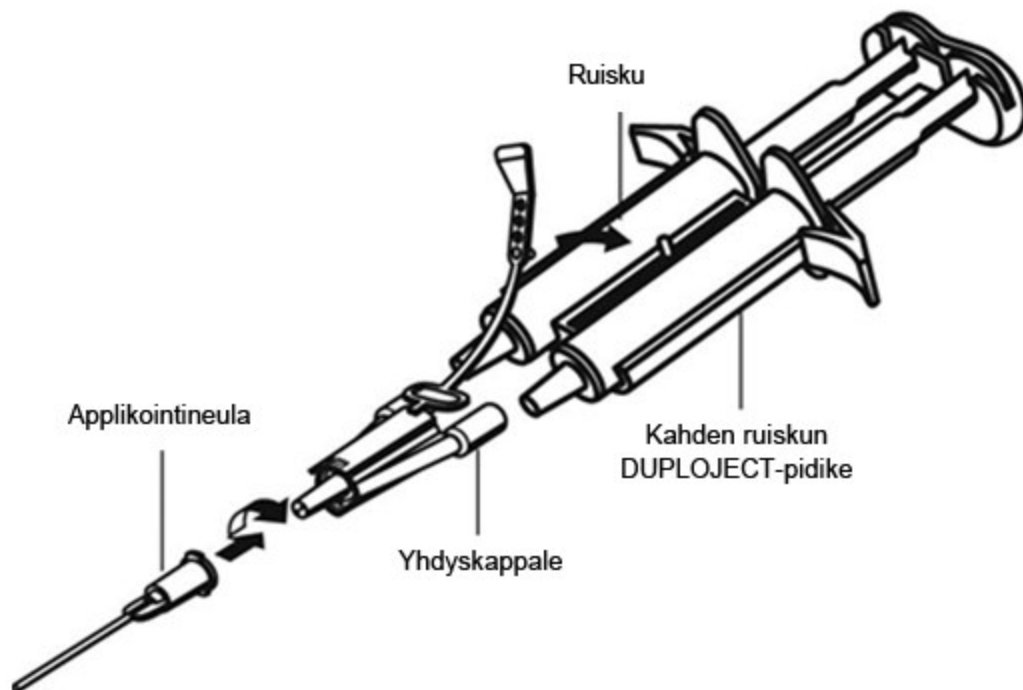
- Applikoi proteiiniliuoksen ja trombiiniliuoksen seos kohdepinnalle tai liitettävälle pinnalle painamalla yhteistä mäntää hitaasti.
- Kirurgisissa toimenpiteissä, joissa tarvitaan vain hyvin vähän kudoksiin, on suositeltavaa hävittää valmisteiden pari ensimmäistä tippaa.
- Odota vähintään 2 minuuttia Tisseel -valmisteiden applikoinnin jälkeen riittävän polymeroitumisen aikaansaamiseksi.

Tai

Annostelu kahden ruiskun järjestelmällä (Duo Syringe System):

Applikointia varten kahden ruiskun Duploject-pidike ja siihen kiinnitetyt, Tisseel -liuosta ja trombiiniliuosta sisältävät kertakäyttöruiskut on liitettävä yhdyskappaleeseen ja applikointineulaan, jotka ovat pakkauksessa. Duploject-pidikkeen yhteisen mäntän ansiosta yhdyskappaleen läpi syötetään sama määrä molempia liuoksia. Liuokset sekoittuvat applikointineulassa ennen kudokseen annostelua.

Kahden ruiskun järjestelmän käyttöohjeet:



- Poista ruiskusta kaikki ilma ennen minkään applikointilaitteen kiinnittämistä.
- Kohdista yhdyskappale ja lukituspidike ruiskun kylkeen lukituspidikkeen reiän avulla.
- Kiinnitä yhdyskappale Duo Syringe System -ruiskujen kärkiin ja varmista, että se on tiiviisti paikoillaan
 - Kiinnitä yhdyskappale lukituspidikkeen avulla Duploject-pidikkeeseen.
 - Jos yhdyskappaleen lukituspidike katkeaa käytä pakkauksessa olevaa varayhdyskappaletta.
 - Jos käytössä ei ole yhtään varayhdyskappaletta, voit silti käyttää ruiskujärjestelmää, jos varmistat, että yhdyskappale on tiiviisti paikoillaan eikä vuoda.
 - ÄLÄ poista jäljellä olevaa ilmaa yhdyskappaleesta.
- Kiinnitä applikointineula yhdyskappaleeseen.
 - ÄLÄ poista jäljellä olevaa ilmaa yhdyskappaleesta ja applikointineulasta ennen varsinaista annostelua, sillä applikointineula voi tukkeutua.

Applikointi

Ennen Tisseel -valmisteen applikoimista haavan pinta on kuivattava vakiotekniikoilla (esim. käyttämällä vuorotellen painesiteitä, vanutuppoja, imulaitteita). Älä käytä paineilmaa tai -kaasua alueen kuivaamiseen.

- Applikoi proteiiniliuoksen ja trombiiniliuoksen seos kohdepinnalle tai liitettäville pinnoille painamalla yhteistä mäntää hitaasti.

- Kirurgisissa toimenpiteissä, joissa tarvitaan vain hyvin vähän kudosliimaa, on suositeltavaa hävittää valmisteen pari ensimmäistä tippaa.
- Odota vähintään 2 minuuttia Tisseel -valmisteen applikoinnin jälkeen riittävän polymeroitumisen aikaansaamiseksi.

Huomautus: Jos kudosliiman komponenttien applikointi keskeytetään, applikointineula saattaa tukkeutua. Vaihda tällöin applikointineula uuteen vasta juuri ennen applikoinnin jatkamista. Jos yhdyskappaleen aukot tukkeutuvat, käytä pakkauksessa olevaa varayhdyskappaletta.

Kun kudosliimakomponentit on sekoitettu keskenään, kudosliima alkaa muutamassa sekunnissa jähmettyä korkean trombiinipitoisuutensa takia (500 IU/ml). Kudosliima voidaan applikoida myös muilla Baxterin välineillä, jotka sopivat esimerkiksi endoskooppiseen käyttöön, minimaalisesti invasiiviseen kirurgiaan tai applikointiin suurille tai vaikeapääsuisille alueille. Näitä applikointivälineitä käytettäessä niiden käyttöohjeita on noudatettava huolellisesti.

Tietyissä sovelluksissa voidaan alusaineena tai vahvistajana käyttää biomateriaalia, kuten kollageenihuopaa.

Applikointi ruiskuttamalla

Kun applikoit Tisseel -kudosliimaa ruiskutuslaitteen avulla, muista käyttää ruiskutuslaitteen valmistajan suosittelemaa painetta ja etäisyyttä kudoksesta.

Avoleikkauksissa on käytettävä painesäätelylaitetta, joka tuottaa korkeintaan 2,0 barn (28,5 psin) paineen.

Minimaalisesti kajoavissa / laparoskooppisissa toimenpiteissä on käytettävä painesäätelylaitetta, joka tuottaa korkeintaan 1,5 barn (22 psin) paineen ja käyttää vain hiilidioksidikaasua.

Tisseel -valmisteen applikoimiseen suositeltu paine, etäisyys ja laitteet					
Leikkaus	Käytettävä ruiskutuslaite	Käytettävät applikaattorikärjet	Käytettävä paineensäätölaite	Suosittelu etäisyys kohdekudoksesta	Suosittelu ruiskutusaine
Avohaava	Tisseel / Artiss Spray Set	Ei ole.	Easy Spray	10–15 cm	1,5–2,0 bar (21,5–28,5 psi).
	Tisseel / Artiss Spray Set 10 kpl:n pakkaus	Ei ole.	Easy Spray		
Laparoskooppiset / minimaalisesti invasiiviset toimenpiteet	Ei ole.	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 endoskooppinen applikaattori Snap Lock -kiinnityksellä			
		Spray Set 360 endoskooppinen applikaattori lukituspidikkeellä			
		Vaihdeettava kärki			

Ruiskutettaessa Tisseel-valmistetta verenpaineen, sykkeen, happisaturaation ja kertahengityksen CO₂-pitoisuuden vaihteluja on seurattava mahdollisen ilma- tai kaasuembolian esiintymisen varalta (ks. myös kohdat 4.2 ja 4.4).

Jos Tisseel -valmistetta applikoidaan suljetuilla rintakehän ja vatsan alueilla, suositellaan DuploSpray MIS -applikaattorin ja paineensäätöjärjestelmän käyttöä. Tutustu DuploSpray MIS -laitteen käyttöohjeeseen.

Hävittäminen

Käyttämätön osuus tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Baxter Oy
Tammasaarenkatu 1
00180 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

27626

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/
UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.10.2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18.8.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.06.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tisseel, lösningar till vävnadslim

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Komponent 1: Proteinlösning (Tisseel lösning)

humant fibrinogen (koagulerbart protein) 91 mg¹/ml
aprotinin (syntetiskt) 3 000 KIE²/ml

Komponent 2: Trombinlösning

humant trombin 500 IE³/ml
kalciumkloridihydrat 40 mikromol/ml

Dubbelkammarspruta: produkten finns i en förfylld spruta med två behållare där den ena behållaren innehåller 1 ml, 2 ml eller 5 ml proteinlösning (med syntetiskt aprotinin) och den andra behållaren 1 ml, 2 ml eller 5 ml trombinlösning (med kalciumkloridihydrat). Sprutan innehåller totalt 2 ml, 4 ml eller 10 ml av den färdiga produkten.
eller alternativt

Ett system med två sprutor (Duo Syringe system): en hållare för två sprutor med en förfylld spruta med blåmärkt skala med 1 ml, 2 ml eller 5 ml djupfryst proteinlösning (med syntetiskt aprotinin) och en förfylld spruta med svartmärkt skala med 1 ml, 2 ml eller 5 ml djupfryst trombinlösning (med kalciumklorid). Sprutorna innehåller totalt 2 ml, 4 ml eller 10 ml av den färdiga produkten.

Efter blandning	1 ml	2 ml	4 ml	10 ml
Komponent 1: Protein (Tisseel) lösning				
humant fibrinogen (koagulerbart protein)	45,5 mg	91 mg	182 mg	455 mg
syntetiskt aprotinin	1500 KIE	3000 KIE	6000 KIE	15000 KIE
Komponent 2: trombinlösning				
humant trombin	250 IE	500 IE	1000 IE	2500 IE
kalciumkloridihydrat	20 mikromol/ ml	40 mikromol/ ml	80 mikromol/ ml	200 mikromol/ ml

¹ Total proteinkoncentration 96-125 mg/ml

² 1 EPU (European Pharmacopoeia) motsvarar 1 800 KIE (Kallidinogenase Inactivator Unit)

³ Trombinaktiviteten beräknas enligt den aktuella internationella WHO-standarderna för trombin.

Tisseel innehåller 0,6–5 IU/ml humant koagulationsfaktor XIII, som samrenas vid rening av det humana fibrinogenet.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Lösningar till vävnadslim.

De frysta lösningarna är färglösa eller ljusgula och opalescenta. Efter upptining är lösningarna färglösa eller ljusgula.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling när kirurgisk standardteknik inte är tillräcklig (se avsnitt 5.1):

- För att förbättra hemostas.
- Som vävnadslim för att främja sårhäkning eller som suturstöd vid kärlkirurgi, gastrointestinala anastomoser, neurokirurgi och vid kirurgiska ingrepp där kontakt med cerebrospinalvätskan eller dura mater (t.ex. vid öron-, näs- och halskirurgi, oftalmisk- och spinalkirurgi) kan uppstå.
- Vid limning av vävnader för att förbättra vidhäftningen av fristående vävnadsytor (t.ex. vävnadsflikar, transplantat, transplantat av tunn hud, perforerade transplantat).

Effektivitet har påvisats även hos heparinbehandlade patienter.

4.2 Dosering och administreringsätt

Tisseel får enbart användas av kirurger som har utbildats i användningen av Tisseel.

Dosering

Mängden Tisseel som appliceras och appliceringsfrekvensen ska alltid bestämmas utifrån patientens kliniska behov.

Dosen som appliceras är beroende av olika faktorer, såsom typen av kirurgiskt ingrepp, behandlingsytans storlek, applikationsmetoden och antalet appliceringar.

Dosen som ska appliceras bestäms individuellt av läkaren för varje patient. I kliniska prövningar har de individuella doserna vanligtvis varit 4-20 ml. Vissa ingrepp (t.ex. behandling av leverskador eller stora brännskador) kan kräva större mängder.

Den inledande dosen som ska appliceras ska räcka för att täcka hela det avsedda behandlingsområdet. Appliceringen kan vid behov upprepas. Man ska dock undvika att upprepa applicering av Tisseel på ett redan tidigare polymeriserat lager Tisseel, eftersom Tisseel inte fäster på ett polymeriserat lager. Applicering av de två komponenterna separat, i följd, ska undvikas.

Vid limning av ytor, räcker en förpackning Tisseel 2 ml (dvs. 1 ml proteinlösning och 1 ml trombinlösning) till ett område på minst 10 cm².

Vid sprayning räcker samma mängd Tisseel till ett betydligt större område, beroende på indikation och det individuella fallet.

Iakttag försiktighet när vävnadslimmet appliceras med hjälp av trycksatt gas. Instruktioner och försiktighetsåtgärder i bruksanvisningen för tillbehöret ska följas (se avsnitt 4.4).

Produkter som innehåller oxiderad cellulosa kan minska effekten hos Tisseel och ska inte användas som hjälpmedel vid applicering.

Applicering utanför det avsedda området ska undvikas.

För att undvika bildning av granulationsvävnad i överskott och för att säkerställa gradvis absorption av det stelade fibrinlimmet ska Tisseel appliceras så tunt som möjligt.

Administreringsätt

För att säkerställa optimal säker användning av Tisseel genom sprayning ska följande rekommendationer följas:

För epilektionell användning.

En tryckregulator som kan ge ett tryck på högst 2,0 bar (28,5 psi) ska användas vid öppen kirurgi.

Vid minimalt invasiva/laparoskopiska ingrepp ska en tryckregulator som ger ett tryck på högst 1,5 bar (22 psi) och som endast använder koldioxidgas användas.

Innan appliceringen av Tisseel-vävnadslim ska sårets yta torkas med standardteknik (t.ex. växelvis användning av kompresser, bomullspinnar eller suganordningar).

Använd inte trycksatt gas för torkning av sårytan.

Tisseel-vävnadslim får endast appliceras på synliga sårytor.

Tisseel-vävnadslimmet får endast blandas och appliceras i enlighet med instruktionerna och tillsammans med de apparater som rekommenderas för denna produkt (se avsnitt 6.6).

Om vävnadslimmet appliceras genom sprayning, se avsnitt 4.4 och 6.6 för specifika rekommendationer gällande nödvändigt tryck och sprayningsavstånd för respektive kirurgiskt ingrepp samt rekommendation om längd på applikatorspetsar.

Vid kirurgiska ingrepp där minsta möjliga volym av vävnadslim ska användas bör de första dropparna av produkten kasseras.

4.3 Kontraindikationer

Tisseel får inte ensamt användas för behandling av stora och häftiga arteriella eller venösa blödningar.

Tisseel ersätter inte stygnen vid förslutningen av ett kirurgiskt sår.

Tisseel får inte appliceras intravaskulärt. Detta kan orsaka livshotande tromboemboliska biverkningar.

Överkänslighet mot de aktiva innehållsämnen eller mot något hjälpämne (se även avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Endast för epilepsionell användning. Får inte appliceras intravaskulärt. Livshotande tromboemboliska biverkningar kan förekomma om preparatet av misstag appliceras intravaskulärt.

Applicera Tisseel i ett tunt lager. Alltför tjockt lager kan påverka produktens effektivitet och sår läkningen negativt.

Livshotande/dödliga luft- eller gasembolismer har förekommit i samband med användning av sprayet som använder en tryckregulator för att administrera vävnadslim. Detta verkar vara förknippat med användning av sprayet vid ett högre tryck än vad som rekommenderas och/eller nära vävnadsytan. Risken verkar vara större när vävnadslim sprayas med luft jämfört med CO₂, och därför kan risken inte uteslutas för Tisseel när denna sprayas vid öppen kirurgi.

Vid användning av Tisseel med hjälp av ett sprayet, var noga med att använda ett tryck som rekommenderas av spraytillverkaren (se tryck och avstånd i tabellen i avsnitt 6.6).

Användaren varnas för användning av andra tillverkares sprayet som inte är godkända för användning med Tisseel.

Applicering av Tisseel med hjälp av ett sprayet, ska endast användas om det är möjligt att noga kunna avgöra sprayningsavståndet som rekommenderas av tillverkaren. Spraya inte på närmare avstånd än vad som rekommenderas.

Vid sprayning av Tisseel ska förändringar i blodtryck, puls, syremättnad och sluttid CO₂ övervakas med tanke på risken för luft- eller gasembolism (se även avsnitt 4.2).

Tisseel ska generellt inte appliceras med sprayset-applikator på inneslutna kroppsytor. Tisseel får endast sprayas på synliga ytor. DuploSpray MIS applikator med regulator är enda hjälpmedlet utformat för sprayning (sprayapplicering) av Tisseel i inneslutna områden i bröst och buk. Instruktioner och varningar i bruksanvisningen för DuploSpray MIS måste följas noggrant. Innan Tisseel används ska kroppsytorna utanför behandlingsområdet skyddas, så att endast de planerade ytorna limmas.

För att säkerställa att proteinlösningen och trombinlösningen blandas fullständigt, kassera de första dropparna från applikationskanylen omedelbart innan appliceringen påbörjas.

Som med alla proteinprodukter finns en risk för allergiska reaktioner och överkänslighet.

Vaskulär applicering kan öka sannolikheten för en plötslig överkänslighetsreaktion och dess svårighetsgrad hos känsliga personer.

Överkänslighetsreaktioner och anafylaktiska reaktioner (även fatala reaktioner, såsom anafylaktisk chock) har rapporterats i samband med användningen av Tisseel. Symptom på överkänslighet kan vara vesikulobullöst utslag, utbrett eksem, tryck över bröstet, väsende andning, lågt blodtryck. Om dessa symptom uppstår, måste användningen av preparatet omedelbart avbrytas och patienten ska behandlas i enlighet med gällande rutin för chock. Preparat som har blivit kvar på appliceringsstället ska avlägsnas.

Tisseel innehåller syntetiskt protein (aprotinin). Även vid strikt lokal applicering finns en risk för anafylaktisk reaktion, på grund av förekomsten av aprotinin. Risken tycks vara högre hos patienter med tidigare exponering för produkten, även om toleransen då var god. Därför ska all användning av aprotinin eller produkter som innehåller aprotinin noteras i patientens journal. Syntetiskt aprotinin har liknande struktur som bovint aprotinin. Användningen av Tisseel hos patienter som är allergiska mot bovina proteiner bör övervägas noggrant. I två retrospektiva, icke-randomiserade studier av kranskärlsoperation ökade risken för död statistiskt signifikant hos patienter som behandlades med vävnadslim. Dessa studier kunde inte visa ett orsakssamband; det kan emellertid inte uteslutas att användningen av Tisseel hos dessa patienter kan öka risken. Särskild försiktighet bör iaktas för att undvika oavsiktlig applicering av preparatet intravaskulärt. Applicering på näslemhinnan bör undvikas eftersom tromboemboliska biverkningar kan uppstå i ögonartären.

Det finns en risk för lokal vävnadsskada när du applicerar Tisseel på mjukvävnad.

Tisseel appliceras endast i ett tunt lager. För tjockt lager kan försämra preparatets effekt och sår läkningen.

Polysorbat 80 kan orsaka lokalt begränsad hudirritation, såsom kontaktdermatit.

När läkemedel framställs av humant blod eller plasma, vidtas standardåtgärder för att förhindra att infektioner överförs till patienter. Dessa är urvalet av givare, test av individuella donationer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer samt tillverkningssteg som effektivt inaktiverar och eliminerar virus. Trots detta kan man inte helt utesluta eventuell överföring av patogener, när läkemedel framställda av humant blod eller plasma administreras. Detta gäller också okända eller nya virus och andra patogener. De åtgärder som vidtagits anses vara effektiva mot höljeförsedda virus som HIV-, HBV- och HCV-virus och mot det icke-höljeförsedda HAV-viruset.

Dessa åtgärder har endast liten effekt på icke-höljeförsedda virus som parvovirus B19. Parvovirus B19 kan vara allvarligt för gravida kvinnor (infektion av foster) och patienter med nedsatt immunförsvar eller ökad produktion av röda blodkroppar (t.ex. hemolytisk anemi).

Hepatit A- och B-vaccinationer bör övervägas när patienter regelbundet /upprepade gånger får vävnadslim tillverkade av human plasma.

Det är viktigt att produktens namn och satsnummer noteras i journalen varje gång en patient får Tisseel för att upprätthålla en koppling mellan patienten och produktens satsnummer.

Preparat som innehåller oxiderad cellulosa ska inte användas tillsammans med Tisseel (se avsnitt 6.2 Inkompatibiliteter).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt hos barn har inte fastställts.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. I likhet med andra jämförbara produkter eller trombinlösningar kan produkten denatureras vid exponering för lösningar som innehåller alkohol, jod eller tungmetaller (t.ex. antiseptiska lösningar). Sådana ämnen bör i möjligaste mån avlägsnas innan produkten appliceras.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Vävnadslimmets/hemostaternas säkerhet vid användning under graviditet och amning har inte fastställts i kontrollerade kliniska studier. Djurstudier är otillräckliga för att utvärdera säkerheten vad gäller fortplantning, embryonal- och fosterutveckling, förlossning samt peri- och postnatal utveckling.

Av den anledningen får produkten användas för gravida och ammande kvinnor endast om det är absolut nödvändigt.

Effekten av Tisseel på fertilitet har inte fastställts.

För information om parvovirus B19 infektion, se avsnitt 4.4.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Överkänslighet eller allergiska reaktioner (så som angioödem, brännande och svidande känsla på applikationsstället, bradykardi, bronkospasm, frossa, andfåddhet, rodnad, utbrett eksem, huvudvärk, vesikulärt utslag, lågt blodtryck, dåsighet, illamående, klåda, rastlöshet, takykardi, tryck över bröstet, stickningar, kräkningar, väsande andning) kan i sällsynta fall uppstå hos patienter som behandlats med vävnadslim/-hemostatika.

I enskilda fall har dessa reaktioner utvecklats till allvarlig anafylaxi. Sådana reaktioner kan speciellt uppstå om preparatet appliceras upprepade gånger, eller ges till patienter som har konstaterats överkänsliga mot aprotinin (se avsnitt 4.4) eller någon annan av produktens beståndsdelar.

Även om toleransen vid de första behandlinggångerna har varit god, kan de följande administreringgångerna eller systemisk administrering av aprotinin orsaka allvarliga anafylaktiska reaktioner.

I sällsynta fall kan antikroppar mot beståndsdelarna i vävnadslimmet uppstå.

Oavsiktligt applicering i en ven eller annat blodkärl kan leda till tromboemboliska biverkningar och DIC. Det finns även en risk för anafylaktisk reaktion (se avsnitt 4.4).

Mer information om överförbara patogener, se avsnitt 4.4.

Biverkningarna i detta avsnitt har rapporterats från kliniska prövningar som undersökt effekt och säkerhet hos Tisseel, och från marknadserfarenheter av vävnadslim från Baxter. I de kliniska studierna användes Tisseel för att förbättra hemostas vid hjärt-, kärl- och höftleds protesoperationer, vid lever- och mjältkirurgi; och för limning av lymfkärl hos patienter med bortopererade axillära lymfkörtlar, i kolonanastomos och i dura i fossa posterior. Eftersom frekvensen av erfarenheterna efter marknadsföring inte kan beräknas har det övre 95 % konfidensintervallet för ”okänd” prevalens beräknats med metoden ”regel av tre” när så är möjligt enligt följande: $3/1146 = 0,0026$ eller 0,26 % (”1146” är det totala antalet patienter som har behandlats med Tisseel i kliniska prövningar, från vilka informationen har inkluderats i läkemedelsresumén).

Mycket vanlig ($\geq 1/10$)

Vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynt ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organklass	Biverkningar	Frekvens
Infektioner och infestationer	infektion i operationssåret	vanlig
Immunsystemet	överkänslighetsreaktioner*	ingen känd frekvens
	anafylaktiska reaktioner*	ingen känd frekvens
	anafylaktisk chock*	ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	sensoriska störningar	vanlig
	parestesi	ingen känd frekvens
Hjärtat	bradykardi	ingen känd frekvens
	takykardi	ingen känd frekvens
Blodkärl	axillära venhinder**	vanlig
	långt blodtryck	sällsynt
	hematom NOS	ingen känd frekvens
	blodpropp	ingen känd frekvens
	luft-/gaseMBOLISM***	ingen känd frekvens
	trombos i hjärnartären	ingen känd frekvens
	hjärninfarkt**	ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	andfäddhet	ingen känd frekvens
	bronkospasm	ingen känd frekvens
	väsande andning	ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	illamående	mindre vanlig
	tarmobstruktion	ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	nässelutslag	ingen känd frekvens
	eksem	vanlig
	klåda	ingen känd frekvens
	erytematösa utslag	ingen känd frekvens
	nedsatt läkningsförmåga	ingen känd frekvens
	angioödem	ingen känd frekvens

Muskuloskeletala systemet och bindväv	värk i extremiteterna	vanlig
Allmänna symptom och symptom vid administreringsstället	smärta orsakad av ingreppet	mindre vanlig
	smärta	vanlig
	feber	vanlig
	rodnad	ingen känd frekvens
	svullnad	ingen känd frekvens
Skador och förgiftningar	serom	mycket vanlig
Undersökningar	ökad mängd nedbrytningsprodukter från fibrin	mindre vanlig
	ökning av D-dimerer i fibrin	mindre vanlig

* anafylaktiska reaktioner, anafylaktisk chock har i vissa fall varit fatala

** resultat av intravaskulär administrering i sinus petrosus superior

***i likhet med andra vävnadslim har livshotande/dödliga luft- eller gasembolismier förekommit i samband med applicering med sprayset utrustade med tryckregulator. Detta verkar vara förknippat med felaktig användning av sprayset (t.ex. högre tryck än vad som rekommenderas och/eller nära vävnadsytan).

Biverkningar med klassen vävnadslim

Andra biverkning som associerats med klassen vävnadslim är: överkänslighetsreaktioner, irritation på applikationsstället, tryck över bröstet, frossa, huvudvärk, dåsighet, rastlöshet och kräkningar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: lokala hemostatika, ATC-kod: B02BC30 (kombinationer); vävnadslim, ATC-kod: V03AK

Vävnadslimmet efterliknar den sista fasen vid fysiologisk blodkoagulation. Omvandlingen av fibrinogen till fibrin sker genom att fibrinogen delas i fibrinmonomerer och fibrinpeptider. Fibrinmonomererna aggregerar och bildar ett fibrinkoagel. Faktor XIIIa, som aktiveras från faktor

XIII av trombin i närvaro av kalciumjoner, stabiliserar fibrinkoaglet genom att bilda ett nät i fibrinfibrerna.

Allt eftersom sårläkningsprocessen fortskrider ökar plasmin den fibrinolytiska aktiviteten och dekompositionen av fibrin till fibrin nedbrytningsprodukter inleds. Proteolytisk nedbrytning av fibrin hämmas av antifibrinolytika. Aprotinin används i Tisseel som en antifibrinolyt som förhindrar koagulationens för tidiga nedbrytning.

För att påvisa effekt, genomfördes fyra *in vivo* djurmodellstudier, i vilka man noggrant efterliknade situationen hos patienter. Tisseel visade sig vara effektivt vid primär och sekundär hemostas samt vid sårläggning.

Kliniska studier avseende hemostas och sutur inkluderade 213 patienter som genomgick kärlkirurgi med en ePTFE-transplantation (120 behandlades med Tisseel och 93 med jämförelseläkemedel), 70 patienter som genomgick leverresektion (35 behandlades med Tisseel och 35 med jämförelseläkemedel) och 317 patienter som genomgick kranskärlsoperation och sternotomi (157 behandlades med Tisseel och 160 med jämförelseläkemedel tillverkat i enlighet med tidigare singel virusaktiveringsfas).

Den kliniska effekten av Tisseel vid utförande av kolonanastomos hos traumapatienter (tillfällig slutning av kolostomi) utöver sedvanliga kirurgitekniker, har visats i en randomiserad, kontrollerad, prospektiv, monocentrisk studie. Studien genomfördes år 1986 och involverade 120 patienter, varav 61 behandlades med Tisseel och 59 med jämförelseläkemedel.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Tisseel är enbart avsett för epilesionell användning. Får inte administreras intravaskulärt. Till följd av detta har intravaskulära farmakokinetiska studier på människa inte utförts.

Farmakokinetiken har inte studerats på laboratoriedjur av olika arter.

Vävnadslim/-hemostatika metaboliseras på samma sätt som endogent fibrin, dvs. genom fibrinolys och fagocytos.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska säkerhetsuppgifter tillgängliga för Tisseel vad gäller långvarig toxicitet, karcinogenicitet, reproduktions- och utvecklingstoxicitet eller immunstimulering. Detta beror på produktens egenskaper, speciella appliceringsmetod (vanligen engångsadministrering, endast i sällsynta fall en upprepad administrering med några milliliter) och verkningsmekanismen (lokal verkan utan systemisk effekt eller distribution till andra organ eller vävnader).

Tisseel har inte visat akut toxicitet i en enkeldosstudie på råttor och kaniner. Proteinlösningen (Tisseel-lösning) tolererades väl *in vitro*, i human fibroblastkultur och den visade sig vara kompatibel med celler och var inte cytotoxisk. Även en noggrann genomgång av litteratur avslöjade inga negativa effekter eller toxicitet på grund av S/D-resterna i Tisseel.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Komponent 1: proteinlösning (Tisseel-lösning)

humant albumin

L-histidin

niacinamid

polysorbat 80 (Tween 80)

natriumcitratdihydrat

vatten för injektionsvätskor

Komponent 2: trombinlösning

humant albumin

natriumklorid

vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de lämpliga lösningar som nämns i avsnitt 6.6.

Produkter som innehåller oxiderad cellulosa kan minska effekten av Tisseel och ska inte användas som hjälpmedel vid applicering.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras och transporteras i djupfrost tillstånd (minst -20 °C) före användningen.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Oöppnade påsar som tinats i under 25 °C kan förvaras i upp till 72 timmar i rumstemperatur (under 25 °C). Om läkemedlet inte har använts inom 72 timmar efter tiningen, ska det kasseras.

Får ej frysas på nytt eller förvaras kallt efter upptining.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PRIMA-spruta:

- 1 ml, 2 ml eller 5 ml proteinlösning (Tisseel-lösning) och 1 ml, 2 ml eller 5 ml trombinlösning i förfylld dubbelkammarspruta (polypropen), med skyddskapsel på sprutspetsen, förpackad i två påsar
- ett set bestående av 2 huvudmunstycken och 4 applikationskanyler.

Eller

Dubbelkammarspruta:

- 1 ml, 2 ml eller 5 ml fryst proteinlösning (Tisseel-lösning) (innehållande syntetiskt aprotinin) och trombinlösning i en förfylld dubbelkammarspruta av polypropylen för engångsbruk, med skyddskapsel på sprutspetsen, förpackad i en plastpåse
- tillbehör i en annan påse: 1 Duo-set (dubbelkammarsprutans kolv, 2 huvudmunstycken och 4 applikationskanyler).

Eller

System med två sprutor (Duo Syringe System):

- 1 ml, 2 ml eller 5 ml fryst proteinlösning (Tisseel-lösning) och trombinlösning i två förfyllda sprutor av polypropylen för engångsbruk, med skyddskapsel på sprutspetsarna. Sprutorna finns i Duploject-spruthållare förpackade i plastpåse.
- applikationstillbehör (2 huvudmunstycken, 4 applikationskanyler).

Förpackningsstorlekar:

1 x 2 ml (1 ml + 1 ml), 10 x 2 ml, 1 x 4 ml (2 ml + 2 ml), 10 x 4 ml, 1 x 10 ml (5 ml + 5 ml), 10 x 10 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Andra för produkten lämpliga tillbehör tillhandahålls av Baxter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Allmänt

- Före applicering av Tisseel ska de delar av kroppen som inte ska behandlas täckas för att förhindra vävnadslimning i oönskade områden.
- För att säkerställa att proteinlösningen och trombinlösningen blandas fullständigt, kassera de första dropparna från applikationskanylen precis innan applicering.
- Fukta handskarna och instrumenten med natriumkloridlösning, så att Tisseel inte fastnar i dem.
- Vid limning av ytor räcker 2 ml förpackning av Tisseel (dvs. 1 ml proteinlösning och 1 ml trombinlösning) till ett minst 10 cm² stort område.
- Den exakta dosen är beroende av hur stor yta som ska behandlas.
- Tisseel-komponenterna får INTE appliceras separat. Båda komponenterna måste appliceras samtidigt.
- Tisseel får INTE utsättas för högre temperaturer än 37 °C. Värm INTE produkten i mikrovågsugn.
- Tina INTE produkten genom att hålla den i händerna.
- Tisseel får INTE användas förrän produkten har tinat helt och värmts upp till 33 °C–37 °C.
- Ta inte av skyddskapseln från sprutan förrän produkten har tinats och värmts upp.
PRIMA-spruta: sprutspetsens skyddskapsel lossnar lättare om den vrids fram och tillbaka, innan den dras av från sprutan.
- Tryck ut all luft från sprutan och koppla sedan huvudmunstycket och applikationskanylen.

Anvisningar för hantering och beredning

Både proteinlösningen (Tisseel-lösningen) och trombinlösningen tillhandahålls i en dubbelkammarspruta som är färdig att användas. Dubbelkammarsprutans spets är skyddad med en skyddskapsel och båda kamrarna är slutna med en silikonpropp i ena änden. Sprutan är aseptiskt förpackad i två sterila påsar. Den inre påsen och dess innehåll förblir sterila så länge den yttre påsen inte har skadats. Flytta över den sterila innerpåsen och dess innehåll till sterilt område genom att använda steril teknik.

Den förfyllda sprutan kan tinas OCH värmas på något av följande sätt:

1. **Snabb tining/värmning (i sterilt vattenbad) – rekommenderad metod**
2. Tining/värmning i ett icke-sterilt vattenbad
3. Tining/värmning i incubator
4. Den förfyllda sprutan kan också tinas och förvaras i rumstemperatur (högst 25 °C) i upp till 72 timmar. Produkten måste värmas innan användning.

1. Snabb tining/värmning (i sterilt vattenbad) – rekommenderad metod

Det rekommenderas att tina och värma vävnadslimkomponenterna i ett sterilt vattenbad med en temperatur på 33 °C–37 °C. Vattenbadet får vara högst 37 °C. För att kontrollera det angivna temperaturintervallet ska vattentemperaturen övervakas med termometer och vattnet ska bytas vid behov. Om ett sterilt vattenbad används för tining och värmning ska den förfyllda sprutan tas ut ur påsarna innan produkten placeras i vattenbadet.

Instruktioner:

Sprutans skyddskapsel får inte tas bort förrän tiningen är klar och applikationskanylen ska sättas på. Använd inte Tisseel förrän det är helt tinat och uppvärmt. Flytta kolv och innerpåse till ett sterilt område, ta ut den förfyllda sprutan ur innerpåsen och placera den direkt i det sterila vattenbadet. Kontrollera att allt innehåll i den förfyllda sprutan är helt nedsänkt under vattenytan.

Tabell 1: Minimitider för tining och värmning i sterilt vattenbad

Förpackningsstorlek	Minimitider för tining/värmning 33 °C–37 °C, sterilt vattenbad Produkten har tagits ur påsen		
	PRIMA-spruta	Dubbelkammarspruta	Systemet med två sprutor (Duo Syringe System)
2 ml	5 minuter	5 minuter	8 minuter
4 ml	5 minuter	5 minuter	9 minuter
10 ml	10 minuter	12 minuter	13 minuter

2. Tining/värmning i ett icke-sterilt vattenbad

Instruktioner:

Låt den förfyllda sprutan vara kvar i sina påsar och placera den i ett vattenbad utanför det sterila området under så lång tid som behövs (se tabell 2).

Säkerställ att påsarna förblir nedsänkta i vattnet under hela upptiningstiden. Efter upptining ska påsarna tas bort från vattenbadet, ytterpåsen torkas av och innerpåsen med de förfyllda sprutorna och kolven flyttas till ett sterilt område.

Tabell 2: Minimitider för tining och värming i icke-sterilt vattenbad

Förpackningsstorlek	Minimitider för tining/värming 33 °C–37 °C, icke-sterilt vattenbad Produkten kvar i påsarna		
	PRIMA-spruta	Dubbelkammarspruta	Systemet med två sprutor (Duo Syringe System)
2 ml	15 minuter	30 minuter	31 minuter
4 ml	20 minuter	40 minuter	46 minuter
10 ml	35 minuter	80 minuter	64 minuter

3. Tining/värming i inkubator

Instruktioner:

Låt den förfyllda sprutan vara kvar i sina påsar och placera den i en inkubator utanför det sterila området under så lång tid som behövs (se tabell 3). Efter tining/värming ska påsarna tas ut ur inkubatorn. Ta av den yttre påsen och flytta över innerpåsen med den förfyllda sprutan till ett sterilt område.

Tabell 3: Minimitider för tining/värming i inkubator

Förpackningsstorlek	Minimitider för tining/värming 33 °C–37 °C, inkubator Produkt kvar i påsen		
	PRIMA-spruta	Dubbelkammarspruta	Systemet med två sprutor (Duo Syringe System)
2 ml	40 minuter	40 minuter	62 minuter
4 ml	50 minuter	85 minuter	77 minuter
10 ml	90 minuter	105 minuter	114 minuter

4. Tining i rumstemperatur (högst 25 °C) FÖRE värming

Instruktioner:

Låt den förfyllda sprutan vara kvar i sina påsar och låt den tina i rumstemperatur utanför det sterila området under så lång tid som behövs (se tabell 4). När produkten har tinats värms den upp i sin ytterpåse i en inkubator tills den är klar för användning.

Tabell 4: Minimitider för tining i rumstemperatur utanför det sterila området samt värmingstid i inkubator vid 33 °C–37 °C temperatur

Förpackningsstorlek	Minimitid för tining av produkten vid rumstemperatur (vid högst 25 °C) och uppvärmningstid före användning i 33 °C–37 °C i inkubator, när produkten har tinats i rumstemperatur Produkt i påsar					
	PRIMA-spruta		Dubbelkammarspruta		Systemet med två sprutor (Duo Syringe System)	
	Tining i rumstemperatur (högst 25 °C)	Värming i inkubator (33 °C–37 °C)	Tining i rumstemperatur (högst 25 °C)	Värming i inkubator (33 °C–37 °C)	Tining i rumstemperatur (högst 25 °C)	Värming i inkubator (33 °C–37 °C)
2 ml	80 minuter	+11 minuter	60 minuter	+15 minuter	82 minuter	+28 minuter
4 ml	90 minuter	+13 minuter	110 minuter	+25 minuter	117 minuter	+30 minuter
10 ml	160 minuter	+25 minuter	160 minuter	+35 minuter	167 minuter	+44 minuter

Efter tining vid rumstemperatur måste produkten användas inom 72 timmar efter att den först tagits ut ur frysen.

Hållbarhets tid efter upptining

Efter **tining och värming** (i 33 °C–37 °C, med metod 1, 2 eller 3) har kemisk och fysikalisk hållbarhet påvisats för produkten i 12 timmar vid 33 °C–37 °C.

För produkter som **tinats** vid rumstemperatur i öppnad påse (metod 4) har kemisk och fysikalisk hållbarhet påvisats för produkten i 72 timmar vid högst 25 °C. Värm till 33 °C–37 °C strax före användning.

Ur en mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart efter värming till 33 °C–37 °C, såvida inte metoden för öppning av förpackningen eller tiningen utesluter risken för mikrobiell kontamination. Om produkten inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden användarens ansvar.

Produkten får inte frysas på nytt eller placeras i kylskåp efter att tining har påbörjats.

Hantering efter upptining/innan applicering

För att uppnå optimal blandning av de två lösningarna och bästa möjliga solidifiering av vävnadslimmet **ska de två limkomponenterna förvaras vid 33 °C–37 °C tills de appliceras.** (Överskrid inte 37 °C.) Tisseel får inte värmas i mikrovågsugn.

Protein- och trombinlösningarna ska vara klara eller något opaliserande. Använd inte grumliga lösningar eller lösningar som innehåller fällningar. Den tinade produkten ska granskas visuellt för partiklar och färgförändringar eller för eventuella andra förändringar innan administrering. Om något av dessa observeras ska produkten kasseras.

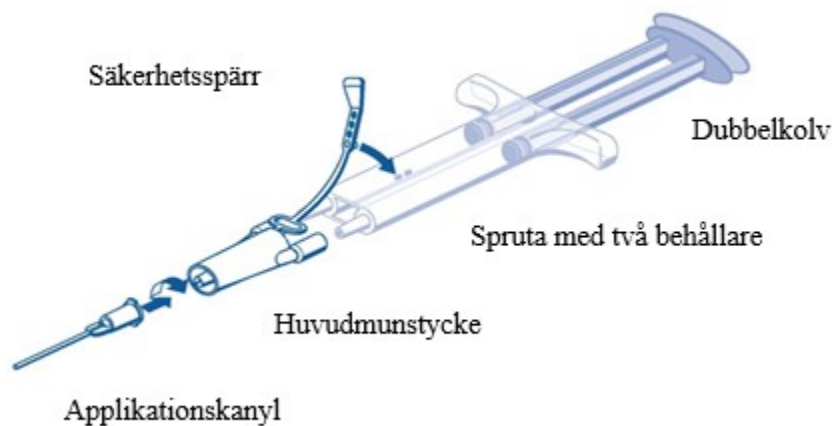
Den tinade proteinlösningen ska vara en aning viskös vätska. Om lösningens konsistens liknar en fast gel måste det antas att den blivit denaturerad (t.ex. på grund av avbruten kylkedja eller överdriven uppvärmning under upphettning). Tisseel får då INTE användas.

- Ta sprutan ur påsarna strax före användning.
- Använd inte Tisseel innan preparatet är helt upptinat och uppvärmt (för att lösningens sammansättning ska vara jämn).
- Ta av skyddskapseln strax före användning.
PRIMA-spruta: sprutspetsens skyddskapsel lossnar lättare om den vrids fram och tillbaka, innan den dras av från sprutan.

Administrering med PRIMA-sprutan:

Inför applicering ska den förfyllda dubbelkammarsprutan med protein- och trombinlösning kopplas till huvudmunstycket och applikationskanylen, som medföljer förpackningen. Den gemensamma kolven på den förfyllda dubbelkammarsprutan säkerställer att lika stora volymer av de två vävnadslimskomponenterna pressas genom huvudmunstycket. Komponenterna blandas i applikationskanylen före appliceringen.

Bruksanvisning för PRIMA-sprutan:



- Tryck ut all luft från sprutan innan den kopplas till någon applikationsdel.
- Placera huvudmunstycket och säkerhetsspärren på sidan av sprutan så att hålet i säkerhetsspärren hamnar rätt.
- Koppla samman huvudmunstycket med spetsarna på sprutans munstycken och säkerställ att de sitter fast ordentligt.
- Fäst huvudmunstycket i den förfyllda sprutan med två behållare med hjälp av säkerhetsspärren.
- Om säkerhetsspärren går sönder ska det medföljande reservmunstycket användas.
- Om det inte finns något extra munstycke tillgängligt kan produkten fortfarande användas, om du säkerställer att munstycket sitter fast för att förhindra läckage.
- Tryck INTE ut den luft som finns kvar inuti huvudmunstycket.

- Fäst en applikationskanyl på huvudmunstycket.
- Tryck INTE ut den luft som finns kvar i huvudmunstycket och i applikationskanylen förrän appliceringen inleds, eftersom det kan göra att applikationskanylen täpps till.

Applicering

Innan appliceringen av Tisseel ska sårets yta torkas med standardteknik (t.ex. växelvis användning av kompresser, bomullspinnar eller suganordningar).

Använd inte tryckluft eller -gas för torkning av ytan.

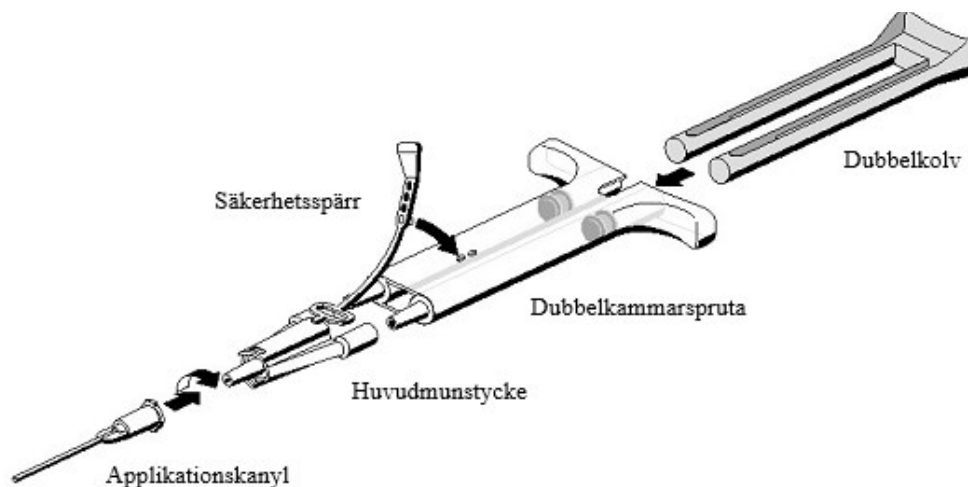
- Applicera den blandade protein- och trombinlösningen på mottagarytan eller ytorna på de områden som ska behandlas genom att långsamt trycka ned den gemensamma kolven.
- Vid kirurgiska ingrepp där minsta möjliga volym av vävnadslim ska användas bör de första dropparna av produkten kasseras.
- När Tisseel har applicerats, låt minst 2 minuter passera för att uppnå tillräcklig polymerisering.

Eller

Dosering med dubbelkammarspruta:

För appliceringen ska dubbelkammarsprutan med protein- och trombinlösning sammanfogas med huvudmunstycket och applikationskanylen som medföljer förpackningen. Tack vare den gemensamma kolven (medföljer förpackningen) på den förfyllda dubbelkammarsprutan doserar sprutan samma mängd av båda lösningarna genom huvudmunstycket. Lösningarna blandas i applikationskanylen före appliceringen i vävnaden.

Bruksanvisning för dubbelkammarsprutan:



- Tryck ut all luft från sprutan innan den kopplas till någon applikationsdel.
- Placera huvudmunstycket och säkerhetsspärren på sidan av sprutan så att hålet i säkerhetsspärren hamnar rätt.

- Koppla samman huvudmunstycket med spetsarna på sprutans munstycken och säkerställ att de sitter fast ordentligt.
- Säkra huvudmunstycket genom att fästa säkerhetsspärren på sprutan.
 - Om säkerhetsspärren går sönder ska det medföljande reservmunstycket användas.
 - Om det inte finns något extra munstycke tillgängligt kan produkten fortfarande användas, men säkerställ att huvudmunstycket sitter fast för att förhindra läckage.
 - Tryck INTE ut den luft som finns kvar inuti huvudmunstycket.
- Fäst applikationskanylen på huvudmunstycket.
 - Tryck INTE ut den luft som finns kvar i huvudmunstycket eller i applikationskanylen innan appliceringen inleds eftersom det kan göra att applikationskanylen täpps till.

Applicering

Innan appliceringen av Tisseel ska sårets yta torkas med standardteknik (t.ex. växelvis användning av kompresser, bomullspinnar eller suganordningar).

Använd inte tryckluft eller -gas för torkning av ytan.

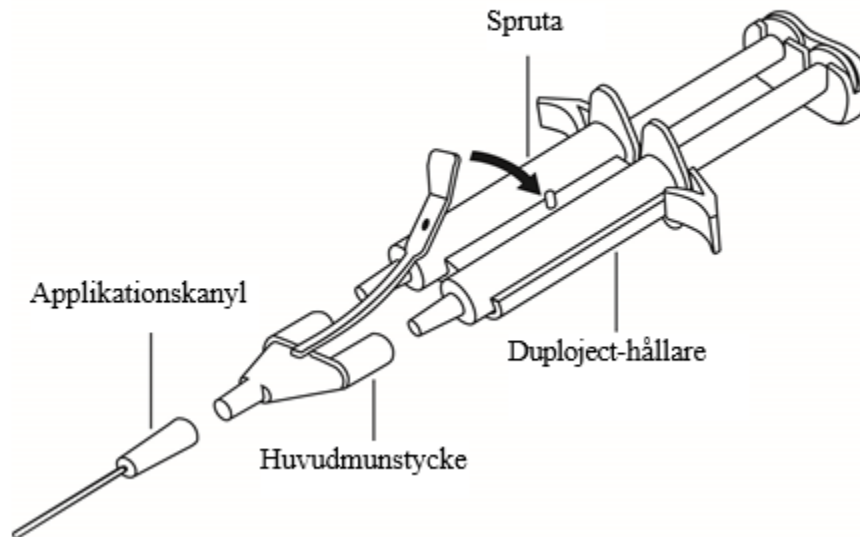
- Applicera den blandade protein- och trombinlösningen på mottagarytan eller ytorna på de områden som ska behandlas genom att långsamt trycka den gemensamma kolven.
- Vid kirurgiska ingrepp där minsta möjliga volym av vävnadslimmet behövs rekommenderas att de första dropparna av produkten kasseras.
- När Tisseel har applicerats, låt minst 2 minuter passera för att uppnå tillräcklig polymerisering.

Eller

Dosering med systemet med två sprutor (Duo Syringe System):

Vid applicering ska Duploject-hållaren och engångssprutorna innehållande Tisseel-lösning och trombinlösning kopplas till huvudmunstycket och applikationskanylen som finns bland de medföljande tillbehören. Den gemensamma kolven på Duploject-hållaren säkerställer att lika stora volymer av de båda lösningarna pressas genom huvudmunstycket. Lösningarna blandas i applikationskanylen innan dosering i vävnaden.

Bruksanvisning för systemet med två sprutor:



- Tryck ut all luft från sprutan innan den kopplas till någon applikationsdel.
- Placera huvudmunstycket och säkerhetsspärren på sidan av sprutan så att hålet i säkerhetsspärren hamnar rätt.
- Koppla samman huvudmunstycket med Duo Syringe System -sprutornas spetsar och säkerställ att de sitter fast ordentligt.
 - Fäst huvudmunstycket med hjälp av säkerhetsspärren på Duploject-hållaren.
 - Om huvudmunstyckets säkerhetsspärr skulle gå sönder använd reservmunstycket som medföljer förpackningen.
 - Om det inte finns något extra huvudmunstycke tillgängligt, kan produkten fortfarande användas om du säkerställer att huvudmunstycket sitter fast för att förhindra läckage.
 - Tryck INTE ut den luft som finns kvar inuti huvudmunstycket.
- Fäst applikationskanylen på huvudmunstycket.
 - Tryck INTE ut den luft som finns kvar i huvudmunstycket eller i applikationskanylen innan den appliceringen inleds, eftersom det kan göra att applikationskanylen täpps till.

Applicering

Innan appliceringen av Tisseel ska sårets yta torkas med standardteknik (t.ex. växelvis användning av kompresser, bomullspinnar eller suganordningar).

Använd inte tryckluft eller -gas för torkning av ytan.

- Applicera den blandade protein- och trombinlösningen på mottagarytan eller ytorna på de områden som ska behandlas genom att långsamt trycka den gemensamma kolven.

- Vid kirurgiska ingrepp där minsta möjliga volym av vävnadslimmet behövs rekommenderas att de första dropparna av produkten kasseras.
- När Tisseel har applicerats, låt minst 2 minuter passera för att uppnå tillräcklig polymerisering.

Observera: Om appliceringen av vävnadslimkomponenterna avbryts kan applikationskanylen täppas till. Byt då ut applikationskanylen till en ny precis innan appliceringens fortsätter. Om öppningarna i huvudmunstycket täpps till, använd reservhuvudmunstycket som medföljer förpackningen.

När vävnadslimkomponenterna har blivit sammanblandade börjar vävnadslimmet stelna på några sekunder på grund av dess höga trombinnehåll (500 IE/ml).

Vävnadslimmet kan också appliceras med andra Baxter-instrument lämpliga för t.e.x. endoskopiskanvändning, minimalt invasiv kirurgi eller för applicering på stora eller svåråtkomliga ytor. När sådana appliceringsinstrument används ska deras bruksanvisning följas noggrant.

I vissa tillämpningar kan ett biomaterial såsom kollagenfilt användas som basmaterial eller bärare.

Applicering genom sprayning

Vid applicering av Tisseel-vävnadslim med hjälp av ett sprayset var noga med att använda ett tryck och ett avstånd från vävnaden som rekommenderas av tillverkaren.

I öppen kirurgi ska en tryckregulator som ger ett maximalt tryck på 2,0 bar (28,5 psi) användas.

Vid minimalt invasiva/laparoskopiska ingrepp ska en tryckregulator som ger ett maximalt tryck på 1,5 bar (22 psi) användas och endast koldioxidgas får användas.

Rekommenderat tryck, avstånd och anordning för applicering av Tisseel					
Typ av operation	Sprayset som ska användas	Applikationsspetsar som ska användas	Tryckregulator som ska användas	Rekommenderat avstånd från målvävnaden	Rekommenderat spraytryck
Öppna sår	Tisseel/Artiss Spray Set	Saknas.	Easy Spray	10–15 cm	1,5–2,0 bar (21,5–28,5 psi).
	Tisseel/Artiss Spray Set 10 pack	Saknas.	Easy Spray		
Laparoskopiska/ minimalt invasiva ingrepp	Saknas.	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 endoskopisk applikator med Snap Lock-fästning			
		Spray Set 360 endoskopisk applikator med Snap Lock-fästning			
		Utbytbar spets			

När Tisseel sprayas på ska förändringar i blodtryck, puls, syremättnad och sluttid CO₂ övervakas med tanke på risken för luft- eller gasembolism (se även avsnitt 4.2 och 4.4).

Om Tisseel appliceras på inneslutna områden på bröst eller buk rekommenderas användning av DuploSpray MIS applikator och en tryckregulator. Läs igenom bruksanvisningen för DuploSpray MIS.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Baxter Oy
Märaholmsgatan 1
00180 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

27626

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23.10.2009

Datum för den senaste förnyelsen: 18.8.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.06.2021