

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tisseel, liukset kudossiimaa 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 esitätetyssä 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 esitätetty ruisku ja siinä 1 ml, 2 ml tai 5 ml pakastettua proteiiniliuosta (jossa synteettistä aprotiniinia) ja mustalla asteikolla merkitty esitätetty 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 kudostiimaa 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.
- Kudostiimana 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 heparinisoiduilla 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 applikoitokertojen 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 fibriinihiyytymä 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 valmisteen pari ensimmäistä tippaa.

4.3 Vasta-aiheet

Tisseel -valmistetta ei saa käyttää yksinään runsaan ja suihkuavan valtimo- tai laskimo-verenvuodon 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 valmisteen 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 -valmisteen 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-valmisteen 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 Tisseeliä 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 (aprotiniiniä). 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 kudosaaurioita.

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

Hapetettua 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 Fertiliiteetti, 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 postnataalisien 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 harvallyöntisyys, keuhkoputkikouristus, vilunväreet, hengenahdistus, punastelu, levinnyt 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, ”tunteen” 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 valmisteyhteenvedon).

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 ($< 1/10\ 000$)

Tunteen (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin)

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

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

* anafylaktiset reaktiot, anafylaktinen sokki ovat voineet aiheuttaa fataaleja seuraamuksia

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

*** kudoslääkeryhmään liittyviä hengenvaarallisia/kuolemaan johtaneita ilma- tai kaasuemboleioita 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 Farmakodynaamiikka

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. Fibriinimonomeerit 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. Fibriinin 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 siirännäisellä (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 kudolvaurion 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 fibrinolyysin ja fagosytoosin avulla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tisseel -valmisteesta ei ole prekliinisiä pitkäkestoisen toksisuuden, karsinogeenisuuden, lisääntymisen ja kehitystoksisuuden eikä immuunistimulaation turvallisuustietoja. Tämä johtuu valmisteen luonteesta, erityisestä käytötavasta (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 -valmisteen 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 kärkisuojuus 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 hävittämiseksi 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) – suosittu menetelmä**
2. Sulatus/lämmitys epästeriilissä vesihautteessa
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 vesihautteessa) – suosittu menetelmä

Kudosliimakomponentit on hyvä sulattaa ja lämmittää 33–37 °C:n lämpöisessä steriilissä vesihautteessa. Vesihautteen 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, esitötetty ruisku on poistettava pusseista ennen steriiliin vesihauteeseen asettamista.

Ohjeet:

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

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

Taulukko 1: Vähimmäissulatus- ja lämmitysajat steriilissä vesihauteessa

Pakkausko	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:

Pidä esitötetty 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 esitötettyine ruiskuineen ja mäntä steriilille alueelle.

Taulukko 2: Vähimmäissulatus- ja lämmitysajat epästeriilissä vesihauteessa

Pakkausko	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 esitötetty 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 esitötettyine ruiskuineen steriilille alueelle.

Taulukko 3: Vähimmäissulatus- ja lämmitysajat inkubaattorissa

Pakkausko	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 esitötetty 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

Pakkausko	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 huoneenlämmössä (enintään 25 °C)	Lämmitys inkubaattorissa (33–37 °C)	Sulatus huoneenlämmössä (enintään 25 °C)	Lämmitys inkubaattorissa (33–37 °C)	Sulatus huoneenlämmössä (enintään 25 °C)	Lämmitys inkubaattorissa (33–37 °C)
2 ml	80 minuutti	+11	60	+15	82	+28

	a	minuuttia	minuuttia	minuuttia	minuuttia	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 valmisteeseen kemiallis-fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 12 tunnin ajalta 33–37 °C:n lämpötilassa.

Huoneenlämmössä **sulatetun**, avaamattomassa pussissa olevan (menetelmä 4) valmisteeseen 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 kudoksiin jähmettyä optimaalisesti, **pidä nämä kaksi liimainkomponenttia 33–37 °C:n lämpötilassa applikointiin asti.** (Älä ylitä 37 °C.) Tisseeliä ei saa lämmittää mikroaaltouunissa.

Proteiini- ja trombiiniliuosten tulee olla kirkkaita tai hieman opalisioivia. 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.

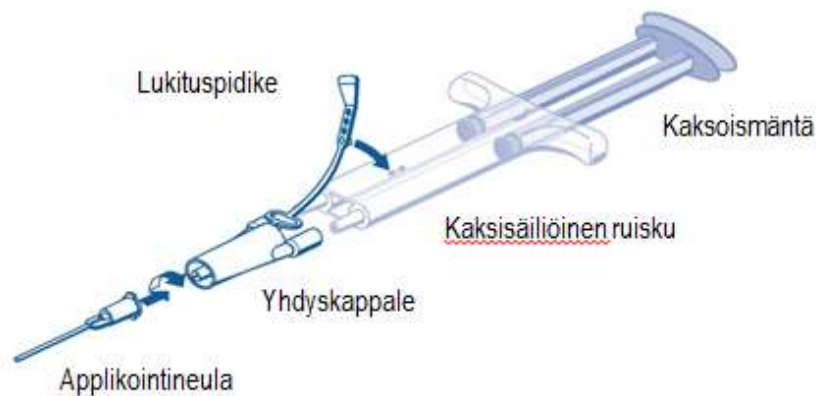
Sulatetun proteiiniliuoksen tulee olla hieman viskoosi neste. Jos liuoksen koostumus muistuttaa jähmeää geeliä, on oletettava, että se on denaturoitunut (esimerkiksi kylmäketjun katkeamisen tai lämmitettäessä liiallisen kuumentamisen vuoksi). Tällöin Tisseel -valmistetta EI SAA käyttää.

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

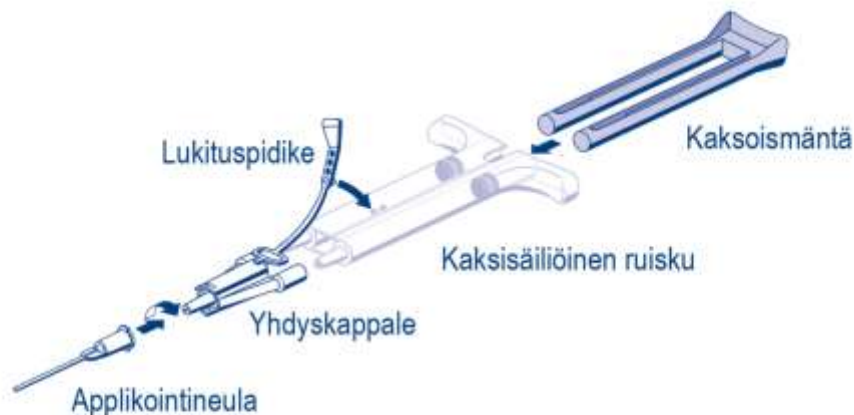
- Applikoi proteiiniliuoksen ja trombiiniliuoksen seos kohdepinnalle tai liitettäville pinoille painamalla yhteistä mäntää hitaasti.
- Kirurgisissa toimenpiteissä, joissa tarvitaan vain hyvin vähän kudosliimaa, on suositeltavaa hävittää valmisteen pari ensimmäistä tippaa.
- Odota vähintään 2 minuuttia 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 kärkeen 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 -valmisteen applikoimista haavan pinta on kuivattava vakiotekniikoilla (esim. käyttämällä vuorotellen painesiteitä, vanutuppoja, imulaitteita). Älä käytä paineilmaa tai -kaasua alueen kuivaamiseen.

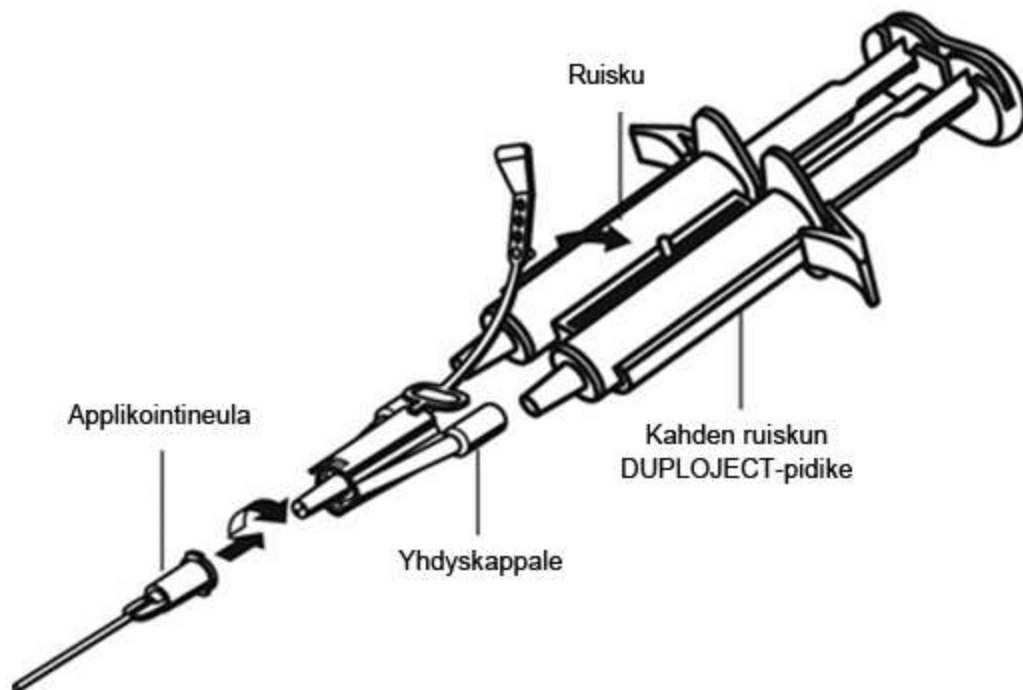
- Applikoi proteiiniliuoksen ja trombiiniliuoksen seos kohdepinnalle tai liitettäville pinnoille painamalla yhteistä mäntää hitaasti.
- Kirurgisissa toimenpiteissä, joissa tarvitaan vain hyvin vähän kudoksiä, on suositeltavaa hävittää valmisteen pari ensimmäistä tippaa.
- Odota vähintään 2 minuuttia Tisseel -valmisteen 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 männän 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 kärkeen 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 vaikeapääsysisille 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	Suosittelun etäisyys kohdekudoksesta	Suosittelun ruiskutuspaino
Avohaava	Tisseel / Artiss Spray Set	Ei ole.	EasySpray	10–15 cm	1,5–2,0 bar (21,5–28,5 psi).
	Tisseel / Artiss Spray Set 10 kpl:n pakkaus	Ei ole.	EasySpray		
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			
		Vaihdettava 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
Tammasaarekatu 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

8.8.2018