

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TISSEEL - Lösungen für einen Gewebekleber

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Komponente 1: Kleberprotein – Lösung

Fibrinogen vom Menschen (als clottierbares Protein)	91 mg ¹ /ml
Aprotinin (synthetisch)	3.000 KIE ² /ml
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung	
Polysorbat 80	0,6 – 1,9 mg/ml

Komponente 2: Thrombin – Lösung

Thrombin vom Menschen	500 I.E. ³ /ml
Calciumchlorid-Dihydrat	40 µmol/ml

1, 2 oder 5 ml Kleberprotein-Lösung (mit synthetischem Aprotinin) und 1, 2 oder 5 ml Thrombin-Lösung (mit Calciumchlorid-Dihydrat) ergeben 2, 4 oder 10 ml gebrauchsfertige Fibrinkleber Lösung.

Nach dem Mischen	1 ml	2 ml	4 ml	10 ml
Komponente 1: Kleberprotein - Lösung				
Fibrinogen vom Menschen (als clottierbares Protein)	45,5 mg	91 mg	182 mg	455 mg
synthetisches Aprotinin	1.500 KIE	3.000 KIE	6.000 KIE	15.000 KIE
Komponente 2: Thrombin-Lösung				
Thrombin vom Menschen	250 I.E.	500 I.E.	1.000 I.E.	2.500 I.E.
Calciumchlorid-Dihydrat	20 µmol	40 µmol	80 µmol	200 µmol

TISSEEL enthält 0,6 – 5 I.E./ ml Faktor XIII vom Menschen, der zusammen mit Fibrinogen vom Menschen aus dem Plasma isoliert wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

1 Enthalten in einer Gesamtproteinkonzentration von 96 - 125 mg/ml
2 1 EPU (Europäische Pharmakopoe Einheit) entspricht 1800 KIE (Kallidinogenase Inaktivator Einheiten)
3 Die Thrombin Aktivität wurde unter Verwendung des aktuellen WHO-Standards für Thrombin bestimmt.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösungen für einen Gewebekleber

Die tiefgefrorenen Lösungen sind farblos bis leicht gelblich und opaleszent;

Nach dem Auftauen sind sie farblos bis leicht gelblich.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Unterstützende Behandlung, wenn chirurgische Standardverfahren unzureichend erscheinen (siehe Punkt 5.1.):

- zur Verbesserung der Hämostase
- als Gewebekleber zur Verbesserung der Wundheilung oder als Unterstützung der Naht in der Gefäßchirurgie und bei gastrointestinalen Anastomosen.
- zur Gewebeklebung, um die Haftung des abgetrennten Gewebes zu verbessern (z. B. Gewebelappen, Transplantate, Spalthaut-Transplantate [mesh graft], Fixierung von subkutan implantierten leichtgewichtigen (Polypropylen)-Netzen)

Die Wirksamkeit bei voll heparinisierten Patienten wurde nachgewiesen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

TISSEEL darf nur von erfahrenen Chirurgen angewendet werden, die in der Anwendung von TISSEEL geschult wurden.

Dosierung

Die zu verabreichende Menge und Häufigkeit der Verabreichung von TISSEEL richtet sich immer nach dem klinischen Bedarf des Patienten.

Die anzuwendende Menge unterliegt verschiedenen Einflussfaktoren, darunter die Art des chirurgischen Eingriffs, die Größe der betroffenen Fläche, die Art der beabsichtigten Applikation und die Anzahl der Verabreichungen.

Die Verabreichung des Produktes muss individuell durch den behandelnden Arzt festgelegt werden. Bei klinischen Studien wurden Einzeldosen von 4 bis 20 ml verabreicht. Bei einigen Eingriffen (z. B. Lebertraumata, Verklebung großer Verbrennungsflächen) können größere Volumina benötigt werden.

Die zu Beginn der Behandlung eingesetzte Produktmenge sollte der anatomischen Struktur oder der Größe der zu behandelnden Fläche entsprechen und ausreichen, um den betreffenden Bereich vollständig abzudecken. Die Anwendung kann bei Bedarf wiederholt werden. Die neuerliche Applikation von TISSEEL auf eine bestehende polymerisierte TISSEEL-Schicht soll vermieden werden, da TISSEEL nicht auf der polymerisierten Schicht haftet.

Als Richtlinie zur Klebung von Flächen gilt: 1 Packung von TISSEEL 2 ml (d. h. 1 ml Tisseel-Lösung plus 1 ml Thrombinlösung) reicht für eine Fläche von mindestens 10 cm².

Beim Aufsprühen von TISSEEL reicht dieselbe Menge aus, um deutlich größere Flächen zu bedecken, je nach der spezifischen Indikation und dem individuellen Fall.

Es empfiehlt sich, eine möglichst dünne Schicht von TISSEEL aufzutragen, um eine übermäßige Bildung von Granulationsgewebe zu vermeiden und eine allmähliche Resorption des verfestigten Fibrinklebers zu ermöglichen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von TISSEEL bei Kindern ist nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Zum Auftragen auf die Wunde.

Um optimale Sicherheit bei der Anwendung von TISSEEL zu gewährleisten, sollen die folgenden Empfehlungen befolgt werden:

Bei offener Chirurgie soll ein Druckregelgerät verwendet werden, dessen Maximaldruck höchstens 2,0 bar (28,5 psi) beträgt.

Bei minimal invasiven/laparoskopischen Eingriffen soll ein Druckregelgerät verwendet werden, dessen Maximaldruck höchstens 1,5 bar (22 psi) beträgt und das ausschließlich Kohlendioxidgas verwendet.

Vor dem Aufbringen von TISSEEL muss die Wundoberfläche mittels Standardtechniken (z. B. intermittierende Anwendung von Kompressen, Tupfern, Anwendung von Saugern) getrocknet werden. Druckluft oder Druckgas darf nicht zum Trocknen der Oberfläche verwendet werden.

TISSEEL darf nur auf sichtbare Applikationsstellen gesprüht werden.

TISSEEL darf nur gemäß den Anweisungen und unter Verwendung der Produkte und Geräte rekonstituiert bzw. verabreicht werden, die für dieses Produkt empfohlen werden (siehe Abschnitt 6.6).

Für die Sprühapplikation siehe Abschnitte 4.4 und 6.6 mit besonderen Empfehlungen zum erforderlichen Druck und Gewebeabstand je nach Art des Eingriffs und zur Länge der Applikationshilfen.

Bei operativen Verfahren, die nur kleine Mengen des Fibrinklebers benötigen, wird empfohlen die ersten Tropfen des Produktes aus der Applikationskanüle herauszudrücken und zu verwerfen.

4.3 Gegenanzeigen

Die alleinige Anwendung von TISSEEL ist nicht angezeigt für die Behandlung von massiven und starken arteriellen oder venösen Blutungen.

TISSEEL darf nicht als Ersatz von Hautnähten zum Verschluss chirurgischer Wunden eingesetzt werden.

TISSEEL darf nicht intravasal angewendet werden. Die intravasale Anwendung kann zu lebensbedrohlichen thromboembolischen Ereignissen führen.

TISSEEL darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nur zum Auftragen auf die Wunde. Nicht für die intravasale Anwendung.

Bei versehentlicher intravasaler Verabreichung können lebensbedrohliche thromboembolische Komplikationen auftreten.

Vorsicht bei der Druckgasanwendung von Fibrinklebern

Jede Druckgasanwendung birgt das mögliche Risiko einer Luft- oder Gasembolie, Geweberuptur oder Gaseinschlüssen mit Kompressionsdruck, was lebensbedrohlich sein kann.

TISSEEL soll nur als dünne Schicht aufgetragen werden. Eine zu dicke Schicht kann die Wirksamkeit des Produkts und die Wundheilung negativ beeinflussen.

Bei der Verwendung von Sprühgeräten mit Druckgasreglern zur Verabreichung von Fibrinklebern sind lebensbedrohliche/tödliche Luft- oder Gasembolien aufgetreten. Dieses Ereignis scheint mit der Verwendung von Spray-Sets mit höherem als dem empfohlenen Druck und/oder mit einem zu geringen Abstand zur Geweboberfläche zusammenzuhängen. Das Risiko scheint höher zu sein, wenn Fibrinkleber mit Luft aufgesprüht werden, als beim Sprühen mit CO₂ und ist daher beim Aufsprühen von TISSEEL auf offene Operationswunden nicht auszuschließen.

Wird TISSEEL mittels Sprühapplikation aufgetragen, muss sichergestellt werden, dass ein Druck verwendet wird, der im vom Hersteller des Sprühgeräts empfohlenen Druckbereich liegt (siehe Tabelle 6.6 für Drücke und Abstände).

TISSEEL darf nur per Sprühapplikation verabreicht werden, wenn der Sprühabstand exakt beurteilt werden kann. Nicht näher als im empfohlenen Abstand aufsprühen.

Beim Aufsprühen von TISSEEL sollen Änderungen von Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung und endexpiratorischem CO₂ überwacht werden, da die Möglichkeit einer Luft- oder Gasembolie besteht (siehe auch Abschnitt 4.2).

TISSEEL darf nicht mit Easy Spray / Spray Set in umschlossenen Körperhöhlen angewendet werden.

Vor der Anwendung von TISSEEL alle Körperteile außerhalb der zu behandelnden Fläche sorgfältig schützen/abdecken, um eine Geweheadhäsion an einer unerwünschten Stelle zu vermeiden.

Werden Fibrinkleber in umschlossenen Bereichen wie z.B. Gehirn oder Rückenmark angewendet soll das Risiko von Kompressionskomplikationen berücksichtigt werden.

Um eine vollständige Durchmischung der Kleberprotein- und Thrombinkomponente sicherzustellen, sollten unmittelbar vor Anwendung die ersten Tropfen des Produktes aus der Applikationskanüle herausgedrückt und verworfen werden.

Wie bei allen Proteinprodukten sind allergische Überempfindlichkeitsreaktionen möglich.

Eine intravaskuläre Verabreichung kann die Wahrscheinlichkeit und Schwere von akuten Überempfindlichkeitsreaktionen bei empfindlichen Patienten erhöhen.

Im Zusammenhang mit TISSEEL wurde über Überempfindlichkeits- und anaphylaktische Reaktionen (auch lebensbedrohliche, einschließlich anaphylaktischem Schock) berichtet. Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen können Nesselsucht, generalisierte Urtikaria, Engegefühl in der Brust, Stenoseatmung und Hypotonie einschließen. Bei Auftreten eines dieser Symptome ist die Anwendung unverzüglich abubrechen und die derzeit gültigen Standardmaßnahmen für eine Schockbehandlung sind durchzuführen. Verbleibendes Produkt soll vom Verabreichungsort entfernt werden.

TISSEEL enthält ein synthetisches Protein (Aprotinin). Auch in Fällen einer strikt lokalen Anwendung besteht das Risiko einer anaphylaktischen Reaktion, die auf Aprotinin zurückzuführen ist. Das Risiko scheint bei Patienten mit einer vorangegangenen Exposition erhöht zu sein, selbst wenn es früher gut vertragen wurde. Deshalb soll jede Anwendung von Aprotinin oder aprotininhaltigen Produkten in der Krankengeschichte des Patienten vermerkt werden.

Da synthetisches Aprotinin eine idente Struktur wie bovines Aprotinin hat, soll die Anwendung von TISSEEL bei Patienten mit Allergien gegen bovines Protein sorgfältig abgewogen werden.

In zwei retrospektiven, nicht randomisierten Studien in der koronaren Bypass-Chirurgie zeigten Patienten, die Fibrinkleber erhielten ein statistisch signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko. Obwohl diese Studien keinen kausalen Zusammenhang belegen, kann ein Zusammenhang zwischen dem erhöhten Risiko und der Verabreichung von TISSEEL nicht ausgeschlossen werden. Um eine unerwünschte intravasale Verabreichung zu vermeiden, ist daher besondere Vorsicht geboten.

Eine Injektion in die Nasenschleimhaut muss unbedingt vermieden werden, da dies zu thromboembolischen Komplikationen im Bereich der Arteria ophthalmica führen kann.

Eine Injektion von TISSEEL in das Gewebe birgt das Risiko einer lokalen Gewebeschädigung.

TISSEEL soll nur als dünne Schicht aufgetragen werden. Ein zu dickes Fibringerinnsel kann sich negativ auf die Wirksamkeit des Produkts und die Wundheilung auswirken.

Polysorbat 80 kann örtlich begrenzte Hautreizungen z.B. Kontaktdermatitis hervorrufen.

Standardmaßnahmen zur Verhinderung von Infektionen, die durch aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln übertragen werden können, schließen die Auswahl der Spender, die Testung der Einzelspenden und der Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker und die Durchführung effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung/Abtrennung von Viren mit ein. Trotzdem sind bei der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln Infektionskrankheiten durch Übertragung von Erregern - auch bislang unbekannter Natur - nicht völlig auszuschließen.

Diese Maßnahmen werden für umhüllte Viren wie z.B. das Humane Immundefizienz Virus (HIV), das Hepatitis B-Virus (HBV) und das Hepatitis C-Virus (HCV) sowie für das nicht umhüllte Hepatitis A-Virus (HAV) für wirksam erachtet.

Diese Maßnahmen können gegebenenfalls bei manchen nicht umhüllten Viren, wie z.B. Parvovirus B19, eingeschränkt wirksam sein. Parvovirus B19 Infektionen können bei Schwangeren (foetale Infektion) und Personen mit Immundefekten oder gesteigerter Erythropoese (z.B. hämolytische Anämie) schwerwiegende Folgen haben.

Wird ein aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellter Fibrinkleber regelmäßig/wiederholt verabreicht, müssen geeignete Impfungen (Hepatitis A und B) in Betracht gezogen werden.

Im Interesse des Patienten wird empfohlen, bei jeder Verabreichung von TISSEEL den Produktnamen und die Chargennummer zu dokumentieren um die Verbindung zwischen Patient und Produkt herstellen zu können.

Arzneimittel, die oxidierte Zellulose enthalten, sollen nicht zusammen mit TISSEEL angewendet werden (siehe Abschnitt 6.2 Inkompatibilitäten).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Wie auch vergleichbare Produkte oder Thrombinlösungen kann das Produkt durch den Kontakt mit Lösungen, die Alkohol, Jod oder Schwermetalle enthalten (z. B. antiseptische Lösungen), denaturiert werden. Solche Substanzen sollten vor der Anwendung des Produkts weitestgehend entfernt werden. Siehe Abschnitt 6.2.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Unbedenklichkeit von Fibrinklebern/Hämostatika während der Schwangerschaft und Stillzeit wurde nicht in kontrollierten klinischen Studien untersucht. Tierversuche sind nicht aussagekräftig, um die Sicherheit bezüglich Reproduktion, embryonaler und fetaler Entwicklung, Schwangerschaftsverlauf sowie peri- und postnataler Entwicklung zu beurteilen.

Daher darf das Präparat während der Schwangerschaft und Stillzeit nur bei klarer Indikation verabreicht werden.

Informationen zu Parvovirus B19 Infektion siehe Abschnitt 4.4.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend

4.8 Nebenwirkungen

In seltenen Fällen können bei Patienten, die mit Fibrinkleber/Hämostatika behandelt werden, Überempfindlichkeits- oder allergische Reaktionen auftreten (z. B. Angioödem, Brennen und Stechen an der Applikationsstelle, Bradykardie, Bronchospasmus, Schüttelfrost, Atembeschwerden, flüchtige Hautrötungen ("Flush"), generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Juckreiz, Ruhelosigkeit, Parästhesie, Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Kribbeln, Erbrechen und Stenoseatmung). Anaphylaktische Reaktionen und anaphylaktischer Schock schließen einen tödlichen Ausgang mit ein.

In Einzelfällen können diese Reaktionen bis zur schweren Anaphylaxie fortschreiten. Solche Reaktionen können besonders dann beobachtet werden, wenn das Präparat wiederholt oder bei Patienten angewendet wird, bei denen bereits früher eine Überempfindlichkeit gegenüber Aprotinin (siehe Abschnitt 4.4.) oder einen anderen Bestandteil des Produkts aufgetreten ist.

Selbst wenn eine wiederholte Behandlung mit TISSEEL gut vertragen wurde, kann eine weitere Applikation von TISSEEL oder eine systemische Verabreichung von Aprotinin schwere anaphylaktische Reaktionen zur Folge haben.

In seltenen Fällen können Antikörper gegen Bestandteile des Fibrinklebers/Hämostatikums auftreten.

Eine versehentliche intravasale Injektion kann zu thromboembolischen Ereignissen und DIC führen. Zudem besteht das Risiko einer anaphylaktischen Reaktion (siehe Abschnitt 4.4).

Hinweise zur Sicherheit in Bezug auf übertragbare Erreger siehe Abschnitt 4.4.

Die in diesem Abschnitt angeführten Nebenwirkungen wurden im Rahmen von klinischen Studien zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von TISSEEL und der Post-Marketing Überwachung (in untenstehender Tabelle mit ^P markiert) von Baxter Fibrinklebern berichtet. In den klinischen Studien wurde TISSEEL zur Verbesserung der Hämostase in der kardiovaskulären Chirurgie, beim totalen Hüftgelenkersatz und bei Operationen an Leber und Milz verabreicht. Andere klinische Studien umfassten die Klebung von Lymphgefäßen bei Patienten mit axillärer Lymphknotenentfernung, die Klebung von Colonanastomosen und die Duraklebung in der Fossa posterior. Da die Häufigkeit von Nebenwirkungen im Rahmen der Post-Marketing Überwachung nicht berechnet werden kann, wurde, soweit möglich, das obere Limit des 95%-Konfidenzintervalls unter Verwendung der „Regel aus drei“ in folgender Weise bestimmt: $3/1146 = 0,0026$ oder $0,26\%$ was „gelegentlich“ bedeutet (wobei 1146 die Gesamtzahl der Patienten ist, denen TISSEEL in den klinischen Studien, die in der Fachinformation angegeben sind, verabreicht wurde.).

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse	Bevorzugter Begriff (MedDRA Terminologie)	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Postoperative Wundinfektion	Häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Erhöhung von Fibrinabbauprodukten	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen ^{*, P}	Gelegentlich
	Anaphylaktische Reaktionen ^{*, P}	Gelegentlich
	Anaphylaktischer Schock ^{*, P}	Gelegentlich
	Parästhesie ^P	Gelegentlich
	Bronchospasmus ^P	Gelegentlich

	Stenoseatmung (Giemen) ^P	Gelegentlich
	Juckreiz ^P	Gelegentlich
	Hautrötung ^P	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Sensorische Missempfindungen	Häufig
Herzerkrankungen	Bradykardie ^P	Gelegentlich
	Tachykardie ^P	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Axillarvenenthrombose**	Häufig
	Blutdruckabfall	Selten
	Hämatome (NOS) ^P	Gelegentlich
	Arterielle Embolie ^P	Gelegentlich
	Luftembolie***; ^P	Nicht bekannt
	Cerebralarterienembolie ^P	Gelegentlich
	Hirnfarkt ** ^P	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe ^P	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Gelegentlich
	Darmverschluss ^P	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag	Häufig
	Urtikaria ^P	Gelegentlich
	Verzögerte Heilung ^P	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gliederschmerzen	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen	Häufig
	Erhöhte Körpertemperatur	Häufig
	Hautrötung ^P	Gelegentlich
	Ödeme ^P	Gelegentlich
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Prozedurale Schmerzen	Gelegentlich
	Serome	Sehr häufig
	Angioödem ^P	Gelegentlich

* Anaphylaktische Reaktionen und anaphylaktischer Schock schließen einen tödlichen Ausgang mit ein.

** als Ergebnis intravaskulärer Anwendung in den Sinus petrosus superior

*** wie bei anderen Fibrinklebern trat unter Verwendung von Sprühgeräten mit Druckgas oder Druckluft eine lebensbedrohliche/tödliche Luft- oder Gasembolie auf; dieses Ereignis scheint mit der unsachgemäßen Verwendung von Sprühgeräten (z.B. mit höherem als dem empfohlenen Druck und/oder mit einem zu geringen Abstand zur Gewebeoberfläche) zusammenzuhängen.

^P Nebenwirkungen aus der Post-Marketing Überwachung

Klassenwirkungen

Andere Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Klasse der Fibrinkleber/Hämostatika umfassen Überempfindlichkeitsreaktionen, die sich als Irritationen am Verabreichungsort, Unwohlsein in der Brust, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Lethargie, Unruhe und Erbrechen manifestieren können.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Österreich:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lokale Hämostatika Kombinationen, ATC-Code: B02BC30; Gewebekleber, ATC-Code: V03AK

Die Fibrinklebung entspricht der letzten Phase der physiologischen Blutgerinnung. Fibrinogen wird durch Aufspaltung in Fibrinmonomere und Fibrinpeptide in Fibrin umgewandelt. Die Fibrinmonomere bilden durch Aggregation ein Fibringerinnsel. Faktor XIII wird durch die gemeinsame Wirkung von Thrombin und Calciumionen zu Faktor XIIIa aktiviert, der das Gerinnsel durch Quervernetzung der Fibrinfasern stabilisiert.

Bei fortschreitender Wundheilung wird durch Plasmin eine erhöhte fibrinolytische Aktivität induziert und der Abbau von Fibrin zu Fibrinabbauprodukten initiiert. Dieser proteolytische Abbau von Fibrin wird durch Antifibrinolytika gehemmt. Aprotinin ist als Antifibrinolytikum in TISSEEL enthalten, um einen vorzeitigen Abbau des Gerinnsels zu verhindern.

Zum Nachweis der Wirksamkeit wurden *in vivo* Studien an 4 Tiermodellen, die die Patientensituation möglichst genau imitierten, durchgeführt. TISSEEL war hinsichtlich der primären und sekundären Hämostase sowie der Wundheilung wirksam.

Klinische Studien zum Nachweis der Hämostase und Unterstützung der Naht wurden bei insgesamt 213 Patienten (120 mit TISSEEL, 93 in der Kontrollgruppe) in der Gefäßchirurgie mit ePTFE-Gefäßprothese, bei insgesamt 70 Patienten (35 mit TISSEEL, 35 in der Kontrollgruppe) mit Leberteilresektion und bei insgesamt 317 Patienten (157 mit TISSEEL und 160 mit einer früheren, einfach virusinaktivierten Form des Produktes als Kontrolle) in der Herzchirurgie mit kardiopulmonalem Bypass und medianer Sternotomie durchgeführt.

Die Wirksamkeit von TISSEEL bei der Versiegelung von Colonanastomosen bei Traumatopatienten als Ergänzung zu herkömmlichen Methoden zum Verschluss einer temporären Colostomie wurde 1986 in einer randomisierten, kontrollierten, prospektiven Studie an einem Zentrum an insgesamt 120 Patienten (61 mit TISSEEL und 59 in der Kontrollgruppe) nachgewiesen.

Die Wirksamkeit von TISSEEL bei der Fixierung von subkutan implantierten leichtgewichtigen (Polypropylen)-Netzen wurde in einer randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Studie, durchgeführt von 2009 – 2012, bestätigt. Im Vergleich zu einer primären Naht (PN) als Kontrolle wurde TISSEEL angewendet, um ein leichtgewichtiges Netz in der Onlay- (OMR, N=188, p=0,0016 vs. PN) und Sublay-Position (SMR, N=185, p=0,05 vs. PN) zu fixieren, um das Gewebe zu verstärken und Narbenhernien in einer Hochrisiko-Patientengruppe vorzubeugen. Es ergab sich kein Unterschied zwischen OMR und SMR (p=0,31).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

TISSEEL ist nur zur Anwendung auf Wundflächen bestimmt.

Eine intravasale Verabreichung ist kontraindiziert. Folglich wurden keine pharmakokinetischen Studien zur intravasalen Anwendung beim Menschen durchgeführt.

Pharmakokinetikstudien an verschiedenen Versuchstierspezies wurden nicht durchgeführt.

Fibrinkleber/Hämostatika werden genau wie körpereigenes Fibrin mittels Fibrinolyse und Phagozytose verstoffwechselt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aufgrund seiner Beschaffenheit und der speziellen Art der Anwendung und Wirkungsweise (in der Regel einmalige, nur in Ausnahmefällen wiederholte Applikation weniger ml; lokale Wirksamkeit ohne systemische Wirkung oder Verteilung in andere Organe oder Gewebe) liegen keine präklinischen Daten zur Sicherheit von TISSEEL hinsichtlich chronischer Toxizität sowie Kanzerogenität, reproduktiver- und Entwicklungstoxizität oder Immunstimulation vor.

Untersuchungen zur Toxizität nach einmaliger Verabreichung an Ratten und Kaninchen haben keine Hinweise auf eine akute Toxizität von TISSEEL ergeben. Weiters gab es bei entsprechenden *in vitro* Tests keine Hinweise auf Mutagenität. Die Kleberprotein-Lösung zeigte auch *in vitro*, bei humanen Fibroblasten-Kulturen eine ausgezeichnete zelluläre Verträglichkeit und keinerlei Zytotoxizität. Basierend auf umfangreichen Literaturrecherchen kann jeglicher negativer Einfluss oder Toxizität durch Rückstände der S/D Reagentien auf TISSEEL ausgeschlossen werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Komponente 1: Kleberprotein-Lösung: Humanalbumin
L-Histidin
Nicotinamid
Natriumcitrat-Dihydrat
Polysorbat 80 (Tween 80)
Wasser für Injektionszwecke

Komponente 2: Thrombinlösung: Humanalbumin
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Arzneimittel, die oxidierte Zellulose enthalten, sollen nicht zusammen mit TISSEEL verwendet werden, da sich der niedrige pH-Wert negativ auf die Thrombinaktivität auswirkt.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Tiefgekühlt ohne Unterbrechung der Kühlkette bis zur Applikation lagern und transportieren (bei $\leq -20\text{ °C}$).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Das ungeöffnete, bei max. 25°C aufgetaute Produkt kann bis zu 72 Stunden bei max. 25 °C gelagert werden. Wird die Lösung nicht innerhalb von 72 Stunden nach dem Auftauen verwendet, TISSEEL verwerfen.

Nach dem Auftauen die Lösung auf keinen Fall wieder einfrieren oder kühlen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungsinhalt:

Packungen mit PRIMA-Spritze

1 ml, 2 ml oder 5 ml Kleberprotein-Lösung und 1 ml, 2 ml oder 5 ml Thrombin-Lösung in 1 Doppelkammer - Fertigspritze aus Polypropylen mit Schutzkappe, verpackt in 2 Beuteln mit einem Gerätesatz bestehend aus 2 Anschluss-Stücken und 4 Applikationskanülen.

oder

Packungen mit AST-Spritze

1 ml, 2 ml oder 5 ml Kleberprotein-Lösung und 1 ml, 2 ml oder 5 ml Thrombin-Lösung in 1 Doppelkammer - Fertigspritze aus Polypropylen mit Schutzkappe, verpackt in 2 Beuteln mit einem Gerätesatz bestehend aus 2 Anschluss-Stücken, 4 Applikationskanülen und 1 Spritzenkolben.

oder

Packungen mit Doppelspritzen-System

1 ml, 2 ml oder 5 ml Kleberprotein-Lösung und 1 ml, 2 ml oder 5 ml Thrombin-Lösung in 1 vorgefüllten Doppelspritzen-System aus Polypropylen mit Schutzkappe, verpackt in 2 Beuteln mit einem Gerätesatz bestehend aus 2 Anschluss-Stücken und 4 Applikationskanülen.

Packungsgrößen:

TISSEEL ist in folgenden Packungsgrößen erhältlich: 1 x 2 ml (1 ml+1ml), 1 x 4 ml (2ml+2ml) und 1 x 10 ml (5ml+5ml)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Weiteres Zubehör für die Applikation des Produkts kann über BAXTER bezogen werden.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeines

- Vor der Anwendung von TISSEEL alle Körperteile außerhalb der zu behandelnden Fläche abdecken, um eine Gewebeadhäsion an einer unerwünschten Stelle zu vermeiden.
- Um zu verhindern, dass TISSEEL an OP-Handschuhen oder Instrumenten anhaftet, diese vor dem Kontakt mit Kochsalzlösung befeuchten.
- Als Richtlinie zur Klebung von Flächen gilt: 1 Packung von TISSEEL 2 ml (d. h. 1 ml Kleberprotein-Lösung plus 1 ml Thrombinlösung) reicht für eine Fläche von mindestens 10 cm².
- Die erforderliche Dosis hängt von der Größe der zu klebenden Oberfläche ab.
- Die beiden Komponenten von TISSEEL NICHT separat anwenden. Beide Komponenten müssen zusammen angewendet werden.
- TISSEEL eine Temperatur von 37 °C NICHT überschreiten lassen. NICHT in der Mikrowelle erwärmen.
- Das Produkt nicht in den Händen haltend auftauen.
- TISSEEL NICHT verwenden, bevor es vollständig aufgetaut ist und sich auf 33 °C bis 37 °C erwärmt hat.
- Die Schutzkappe der Spritze nur entfernen, wenn es vollständig aufgetaut und aufgewärmt ist.

PRIMA-Spritze: Um das Entfernen des Nadelschutzes von der Spritze zu erleichtern, den Nadelschutz vor- und zurückbewegen und die Schutzkappe dann von der Spritze ziehen.

- Die gesamte Luft aus der Spritze drücken und die Anschluss-Stücke und die Applikationskanülen verbinden.

Hinweise für die Handhabung und Vorbereitung

Kleberprotein-Lösung und Thrombin-Lösung befinden sich in einer Fertigspritze/n. Das Produkt wurde unter aseptischen Bedingungen in zwei sterilen Beuteln verpackt. Der innere Beutel und dessen Inhalt sind steril, solange die äußere Verpackung unbeschädigt ist. Unter Anwendung eines sterilen Verfahrens den sterilen inneren Beutel und den Inhalt in den sterilen Bereich bringen.

Das Auftauen und ERWÄRMEN der Fertigspritze/n kann nach einer der folgenden Methoden vorgenommen werden:

1. **Schnelles Auftauen/Erwärmen (steriles Wasserbad) –Empfohlene Methode**
2. Auftauen/Erwärmen in einem nicht sterilen Wasserbad

3. Auftauen/Erwärmen im Inkubator
4. Die Fertigspritze kann auch bei Raumtemperatur (nicht mehr als 25 °C) über einen Zeitraum von 72 Stunden aufgetaut werden. Sie muss vor der Anwendung erwärmt werden.

1) Schnelles Auftauen/Erwärmen (steriles Wasserbad) –Empfohlene Methode

Es wird empfohlen, die beiden Kleberkomponenten in einem sterilen Wasserbad bei 33 - 37 °C aufzutauen und zu erwärmen.

- Das Wasserbad darf eine Temperatur von 37 °C nicht überschreiten. Um den vorgegebenen Temperaturbereich zu überwachen, die Wassertemperatur mit einem Thermometer kontrollieren und gegebenenfalls das Wasser wechseln.
- Wird ein steriles Wasserbad für das Auftauen und Erwärmen verwendet, die Fertigspritze aus den Beuteln nehmen, bevor sie in das sterile Wasserbad gelegt wird..

Anweisungen:

Den inneren Beutel in den sterilen Bereich bringen, die Fertigspritze/n aus dem inneren Beutel nehmen und direkt in das sterile Wasserbad legen. Sicherstellen, dass der Inhalt der Fertigspritze/n vollständig in das Wasser eingetaucht ist.

Tabelle 1: Mindestauftau- und Mindesterwärmungszeiten bei Verwendung eines sterilen Wasserbads

Packungsgröße	Mindestauftau-/Mindesterwärmungszeiten 33°C – 37°C im sterilen Wasserbad (Produkt ohne Beutel)		
	PRIMA Spritze	AST Spritze	Doppelspritzen-System
2 ml	5 Minuten	5 Minuten	8 Minuten
4 ml	5 Minuten	5 Minuten	9 Minuten
10 ml	10 Minuten	12 Minuten	13 Minuten

2) Auftauen/Erwärmen in einem nicht-sterilen Wasserbad

Anweisungen:

Die Fertigspritze/n in beiden Beuteln belassen und für die entsprechende Dauer in ein Wasserbad außerhalb des sterilen Bereichs legen (siehe Tabelle 2). Sicherstellen, dass die Beutel während der gesamten Auftaudauer in dem Wasser untergetaucht bleiben. Nach dem Auftauen aus dem Wasserbad nehmen, den äußeren Beutel abtrocknen und den inneren Beutel mit der/den Fertigspritze/n in den sterilen Bereich bringen.

Tabelle 2: Mindestauftau- und Mindesterwärmungszeiten bei Verwendung eines nicht-sterilen Wasserbads

Packungsgröße	Mindestauftau-/Mindesterwärmungszeiten 33°C – 37°C im nicht-sterilen Wasserbad (Produkt in Beuteln)		
	PRIMA Spritze	AST Spritze	Doppelspritzen-System
2 ml	15 Minuten	30 Minuten	31 Minuten
4 ml	20 Minuten	40 Minuten	46 Minuten

10 ml	35 Minuten	80 Minuten	64 Minuten
-------	------------	------------	------------

3) Auftauen/Erwärmen im Inkubator

Anweisungen:

Die Fertigspritze in beiden Beuteln belassen und für die entsprechende Dauer in einen Inkubator außerhalb des sterilen Bereichs legen (siehe Tabelle 3). Nach dem Auftauen/Erwärmen die Beutel aus dem Inkubator nehmen, den äußeren Beutel entfernen und den inneren Beutel mit der Fertigspritze in den sterilen Bereich bringen.

Tabelle 3: Mindestauftau- und Mindesterwärmungszeiten im Inkubator

Packungsgröße	Mindestauftau-/Mindesterwärmungszeiten 33°C – 37°C im Inkubator (Produkt in Beuteln)		
	PRIMA Spritze	AST Spritze	Doppelspritzen-System
2 ml	40 Minuten	40 Minuten	62 Minuten
4 ml	50 Minuten	85 Minuten	77 Minuten
10 ml	90 Minuten	105 Minuten	114 Minuten

4) Auftauen bei Raumtemperatur (nicht über 25°C) VOR dem Erwärmen

Anweisungen:

Die Fertigspritze in beiden Beuteln belassen und für die entsprechende Dauer bei Raumtemperatur außerhalb des sterilen Bereichs auftauen (siehe Tabelle 4). Nach dem Auftauen das Produkt zum Erwärmen für den Gebrauch im äußeren Beutel in einem Inkubator erwärmen.

Tabelle 4: Mindestauftauzeiten bei Raumtemperatur außerhalb des sterilen Bereichs und zusätzliche Erwärmungszeiten im Inkubator auf 33°C bis 37°C.

Packungsgröße	Mindestauftauzeiten bei Raumtemperatur (nicht über 25°C) gefolgt von einem zusätzlichen Erwärmen vor Gebrauch im Inkubator bei 33°C bis maximal 37°C (Produkt in Beuteln)					
	PRIMA Spritze		AST Spritze		Doppelspritzen-System	
	Auftauzeiten bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C)	Erwärmen im Inkubator (33-37°C)	Auftauzeiten bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C)	Erwärmen im Inkubator (33-37°C)	Auftauzeiten bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C)	Erwärmen im Inkubator (33-37°C)
2 ml	80 Minuten	+11 Minuten	60 Minuten	+ 15 Minuten	82 Minuten	+ 28 Minuten
4 ml	90 Minuten	+13 Minuten	110 Minuten	+ 25 Minuten	117 Minuten	+ 30 Minuten
10 ml	160 Minuten	+25 Minuten	160 Minuten	+ 35 Minuten	167 Minuten	+ 44 Minuten

Nach dem Auftauen bei Raumtemperatur muss das Produkt innerhalb von 72 Stunden nach dem Entnehmen aus dem Gefrierschrank verwendet werden.

Haltbarkeit nach dem Auftauen

Nach dem **Auftauen und Erwärmen** (bei Temperaturen zwischen 33°C - 37°C, Methode 1, 2 und 3) wurde die chemische und physikalische Stabilität des Produkts für 12 Stunden bei 33°C - 37°C nachgewiesen.

Die chemische und physikalische Stabilität des bei Raumtemperatur aufgetauten Produktes im ungeöffneten Beutel (Methode 4) wurde für 72 Stunden bei Temperaturen bis maximal +25 °C nachgewiesen. Unmittelbar vor Anwendung auf 33 °C bis 37 °C erwärmen.

Aus mikrobiologischer Sicht soll das Produkt unverzüglich nach dem Erwärmen auf 33 °C bis 37 °C verwendet werden, außer die Auftaumethode schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.

Wird TISSEEL nicht unverzüglich verwendet, liegen Lagerbedingungen und -zeit in der Verantwortung des Anwenders.

Nach Beginn des Auftauens nicht wieder einfrieren oder im Kühlschrank lagern.

Handhabung nach dem Auftauen/vor der Anwendung

Um eine optimale Vermischung der beiden Lösungen und eine optimale Verfestigung des Fibrinklebers zu erzielen, müssen die beiden Kleberkomponenten bis zur Anwendung auf 33 °C bis 37 °C gehalten werden.

Die Kleberprotein- und die Thrombinlösungen sollten klar bis leicht opaleszent sein. Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen aufweisen, nicht verwenden. Das aufgetaute Produkt sollte vor der Anwendung visuell auf Partikel, Verfärbung oder sonstige Veränderungen im Aussehen überprüft werden. Bei Auftreten eines der oben genannten müssen die Lösungen verworfen werden.

Die aufgetaute Kleberprotein-Lösung sollte flüssig, aber leicht viskös sein. Wenn die Lösung die Konsistenz eines verfestigten Gels aufweist, muss davon ausgegangen werden, dass sie (möglicherweise aufgrund einer Unterbrechung der Kühlkette oder durch Überhitzung beim Erwärmen) denaturiert ist. TISSEEL dann AUF KEINEN FALL mehr verwenden.

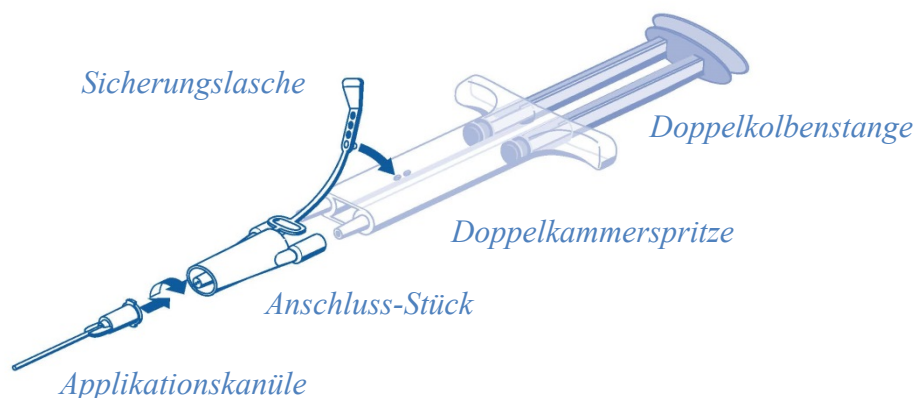
- Die Spritze kurz vor der Verwendung aus den Beuteln nehmen.
- TISSEEL erst verwenden, wenn es vollständig aufgetaut und erwärmt ist (flüssige Konsistenz).
- Die Schutzkappe der Spritze/n unmittelbar vor der Anwendung entfernen.
PRIMA-Spritze: Um das Entfernen des Nadelschutzes von der Spritze zu erleichtern, den Nadelschutz vor- und zurückbewegen und die Schutzkappe dann von der Spritze ziehen.

Anwendung mit der PRIMA-Spritze

Für die Applikation die Doppelkammer-Fertigspritze mit der Kleberprotein- und der Thrombin-Lösung an ein Anschluss-Stück und eine Applikationskanüle anschließen, die im Set mit dem Applikationszubehör mitgeliefert wurden. Die Doppelkolbenstange der

Doppelkammer-Fertigspritze stellt sicher, dass gleiche Mengen der beiden Kleberkomponenten über das Anschluss-Stück in die Applikationskanüle gelangen, wo sie gemischt und anschließend aufgetragen werden.

Handhabungshinweise der PRIMA-Spritze



- Die gesamte Luft aus der Spritze drücken, bevor Applikationshilfen angeschlossen werden.
- Das Anschluss-Stück ausrichten und seitlich an der Spritze am Loch für die Sicherungslasche befestigen.
- Die Konusse der Doppelkammer-Fertigspritze mit dem Anschluss-Stück verbinden. Dabei auf festen Halt achten.
 - Das Anschluss-Stück mit der Sicherungslasche an der Doppelkammer-Fertigspritze fixieren.
 - Sollte die Sicherungslasche reißen, das im Kit enthaltene Ersatz-Anschluss-Stück verwenden.
 - Sollte kein Ersatz-Anschluss-Stück vorhanden sein, kann das System trotzdem verwendet werden, sofern sorgfältig darauf geachtet wird, dass die Verbindung fest sitzt und dicht ist.
 - Die zurückbleibende Luft im Anschluss-Stück NICHT herausdrücken.
- Eine Applikationskanüle auf das Anschluss-Stück aufsetzen.
 - Die Luft im Anschluss-Stück und in der Applikationskanüle ERST bei der eigentlichen Applikation mit herausdrücken, da sonst möglicherweise die Applikationskanüle verstopfen könnte.

Verabreichung

Vor dem Aufbringen von TISSEEL muss die Wundoberfläche mittels Standardtechniken (z. B. intermittierende Anwendung von Kompressen, Tupfern, Anwendung von Saugern) getrocknet werden. Druckluft oder Druckgas darf nicht zum Trocknen der Oberfläche verwendet werden.

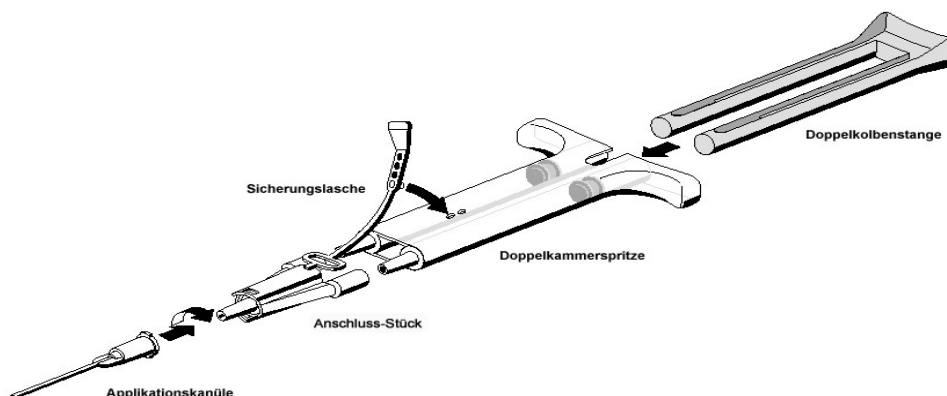
- Die gemischte Kleberprotein-Thrombinlösung auf die zu behandelnde Oberfläche oder auf die Flächen der zu verklebenden Teile auftragen, indem die Doppelkolbenstange langsam von hinten hinunter gedrückt wird.
- Bei operativen Eingriffen, welche die Anwendung eines minimalen Volumens eines Fibrinklebers erfordern, wird empfohlen, die ersten Tropfen des Produktes herauszudrücken und zu verwerfen.
- Nach Auftragen von TISSEEL mindestens 2 Minuten vergehen lassen, um eine ausreichende Polymerisation zu erzielen.

oder

Anwendung mit der AST-Spritze

Für die Applikation die Doppelkammer-Fertigspritze mit der Kleberprotein- und der Thrombin-Lösung an ein Anschluss-Stück und eine Applikationskanüle anschließen, die im Set mit dem Applikationszubehör mitgeliefert wurden. Die Doppelkolbenstange der Doppelkammer-Fertigspritze, die im Set mit den Applikationshilfen ebenfalls enthalten ist, stellt sicher, dass gleiche Mengen der beiden Kleberkomponenten über das Anschluss-Stück in die Applikationskanüle gelangen, wo sie gemischt und anschließend aufgetragen werden.

Handhabungshinweise der AST-Spritze



- Die gesamte Luft aus der Spritze drücken, bevor Applikationshilfen angeschlossen werden.
- Das Anschluss-Stück ausrichten und seitlich an der Spritze am Loch für die Sicherungslasche befestigen.
- Die Konusse der Doppelkammer-Fertigspritze mit dem Anschluss-Stück verbinden. Dabei auf festen Halt achten.
 - Das Anschluss-Stück mit der Sicherungslasche an der Doppelkammer-Fertigspritze fixieren.
 - Sollte die Sicherungslasche reißen, das im Kit enthaltene Ersatz-Anschluss-Stück verwenden.
 - Sollte kein Ersatz-Anschluss-Stück vorhanden sein, kann das System trotzdem verwendet werden, sofern sorgfältig darauf geachtet wird, dass die Verbindung fest sitzt und dicht ist.
 - Die zurückbleibende Luft im Anschluss-Stück NICHT herausdrücken.

- Eine Applikationskanüle auf das Anschluss-Stück aufsetzen.
 - Die Luft im Anschluss-Stück und in der Applikationskanüle ERST bei der eigentlichen Applikation mit herausdrücken, da sonst möglicherweise die Applikationskanüle verstopfen könnte.

Verabreichung

Vor dem Aufbringen von TISSEEL muss die Wundoberfläche mittels Standardtechniken (z. B. intermittierende Anwendung von Kompressen, Tupfern, Anwendung von Saugern) getrocknet werden. Druckluft oder Druckgas darf nicht zum Trocknen der Oberfläche verwendet werden.

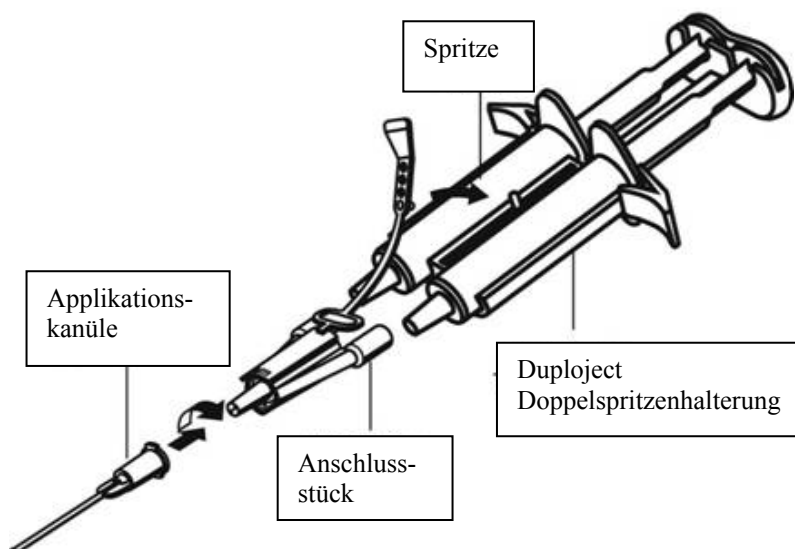
- Die gemischte Kleberprotein-Thrombinlösung auf die zu behandelnde Oberfläche oder auf die Flächen der zu verklebenden Teile auftragen, indem die Doppelkolbenstange langsam von hinten hinunter gedrückt wird.
- Bei operativen Eingriffen, welche die Anwendung eines minimalen Volumens eines Fibrinklebers erfordern, wird empfohlen, die ersten Tropfen des Produktes herauszudrücken und zu verwerfen.
- Nach Auftragen von TISSEEL mindestens 2 Minuten vergehen lassen, um eine ausreichende Polymerisation zu erzielen.

oder

Anwendung mit dem Doppelspritzen-System

Für die Applikation die beiden Fertigspritzen mit der Kleberprotein- und der Thrombin-Lösung an ein Anschluss-Stück und eine Applikationskanüle anschließen, die im Set mit dem Applikationszubehör (DUPLOJECT COMBI) mitgeliefert wurden. Die Doppelkolbenstange der DUPLOJECT-Doppelspritzenhalterung stellt sicher, dass gleiche Mengen der beiden Kleberkomponenten über das Anschluss-Stück in die Applikationskanüle gelangen, wo sie gemischt und anschließend aufgetragen werden.

Handhabungshinweise des Doppelspritzen-Systems



- Die gesamte Luft aus der Spritze drücken, bevor Applikationshilfen angeschlossen werden.
- Das Anschluss-Stück ausrichten und seitlich an der Spritze Befestigungspunkt für die Sicherungslasche befestigen.
- Die Konusse des Doppelspritzen-Systems mit dem Anschluss-Stück verbinden. Dabei auf festen Halt achten.
 - Das Anschluss-Stück mit der Sicherungslasche an der DUPLOJECT-Doppelspritzenhalterung fixieren.
 - Sollte die Sicherungslasche reißen, das im Kit enthaltene Ersatz-Anschluss-Stück verwenden.
 - Sollte kein Ersatz-Anschluss-Stück vorhanden sein, kann das System trotzdem verwendet werden, sofern sorgfältig darauf geachtet wird, dass die Verbindung fest sitzt und dicht ist.
 - Die zurückbleibende Luft im Anschluss-Stück NICHT herausdrücken.
- Eine Applikationskanüle auf das Anschluss-Stück aufsetzen.
 - Die Luft im Anschluss-Stück und in der Applikationskanüle ERST bei der eigentlichen Applikation mit herausdrücken, da sonst möglicherweise die Applikationskanüle verstopfen könnte.

Verabreichung

Vor dem Aufbringen von TISSEEL muss die Wundoberfläche mittels Standardtechniken (z. B. intermittierende Anwendung von Kompressen, Tupfern, Anwendung von Saugern) getrocknet werden. Druckluft oder Druckgas darf nicht zum Trocknen der Oberfläche verwendet werden.

- Die gemischte Kleberprotein-Thrombinlösung auf die zu behandelnde Oberfläche oder auf die Flächen der zu verklebenden Teile auftragen, indem die Doppelkolbenstange langsam von hinten hinunter gedrückt wird.
- Bei operativen Eingriffen, welche die Anwendung eines minimalen Volumens eines Fibrinklebers erfordern, wird empfohlen, die ersten Tropfen des Produktes herauszudrücken und zu verwerfen.
- Nach Auftragen von TISSEEL mindestens 2 Minuten vergehen lassen, um eine ausreichende Polymerisation zu erzielen.

Hinweis: Wird das Auftragen der Fibrinkleberkomponenten unterbrochen, kann es zu einer Verstopfung der Kanüle kommen. Die Applikationskanüle in diesem Fall erst unmittelbar vor der Fortsetzung der Applikation gegen eine neue austauschen. Sollten die Öffnungen des Anschluss-Stücks verstopft sein, das mitgelieferte Ersatz-Anschluss-Stück verwenden.

Wegen der hohen Konzentration der Thrombinlösung (500 IE/ml) setzt die Verfestigung des Fibrinklebers innerhalb von Sekunden nach Vereinigung der Kleberkomponenten ein.

Der Fibrinkleber kann auch mit anderem von Baxter geliefertem Zubehör aufgetragen werden, das sich besonders für beispielsweise den endoskopischen Einsatz, die minimal-invasive Chirurgie oder die Applikation auf große oder schwer zugängliche Flächen eignet. Beim Einsatz solcher Applikationshilfen bitte sorgfältig nach Bedienungsanleitung vorgehen.

Bei bestimmten Anwendungen wird auch biokompatibles Material wie Kollagenvlies als Träger- und Verstärkermaterial mit eingesetzt.

Sprühapplikation

Wird TISSEEL mithilfe eines Sprühgeräts aufgetragen, muss sichergestellt werden, dass der Druck und der Gewebeabstand innerhalb der folgenden, vom Hersteller empfohlenen Bereiche liegen:

Empfohlener Druck, Gewebeabstand und Sprühgeräte für die Applikation von TISSEEL					
Art der Chirurgie	Zu verwendendes Sprühset	Zu verwendende Applikationshilfe	Zu verwendender Druckregler	Empfohlener Abstand vom Zielgewebe	Empfohlener Sprühdruk
Offene Wunde	Tisseel / Artiss Spray Set	n. z.	EasySpray	10-15 cm	1,5-2,0 bar (21,5-28,5 psi)
	Tisseel / Artiss Spray Set 10er-Pack	n. z.	EasySpray		
Laparoskopie / minimal invasive Eingriffe	n. z.	Duplospray MIS Applikator 20 cm	Duplospray MIS Regulator 1,5 bar	2-5 cm	1,2-1,5 bar (18-22 psi)
		Duplospray MIS Applikator 30 cm			
		Duplospray MIS Applikator 40 cm			
		Spray Set 360 Endoskopischer Applikator mit Snap Lock (Schnappverschluss)			
		Spray Set 360 Endoskopischer Applikator mit Sicherheitslasche			
Austauschbare Spitze					

Beim Aufsprühen von TISSEEL sollen Änderungen von Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung und endexpiratorischem CO₂ überwacht werden, da die Möglichkeit einer Luft- oder Gasembolie besteht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Zur Anwendung von TISSEEL im umschlossenen Brust- oder Bauchraum wird das DuploSpray MIS Applikator und Regler System empfohlen. Bitte beachten Sie die Bedienungsanleitung des DuploSpray MIS Applikators.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Baxter Medical Products GmbH, Stella-Klein-Löw-Weg 15, A-1020 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr. 2-00071

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 7. November 1991

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. Dezember 2012

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2020

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten