

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TISSEEL 2 ml
TISSEEL 4 ml
TISSEEL 10 ml

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**Komponente 1: Kleberprotein-Lösung**

Humanes Fibrinogen
(als gerinnungsfähiges Protein) 91 mg¹/ml
Aprotinin (synthetisch) 3.000 KIE²/ml

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Polysorbat 80 0,6–1,9 mg/ml

Komponente 2: Thrombin-Lösung

Humanes Thrombin 500 I.E.³/ml
Kalziumchlorid 40 µmol/ml

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

Siehe oben stehende Tabelle

TISSEEL enthält 0,6–5 I.E./ml humanen Faktor XIII, der zusammen mit humanem Fibrinogen herausgereinigt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Lösungen für Fibrinkleber

Die gefrorenen Lösungen sind farblose bis leicht gelbliche, opaleszierende, gefrorene Lösungen;

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 [Meshgrafts]).

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.

¹ Enthalten in einer Gesamtproteinkonzentration von 96–125 mg/ml.

² 1 EPU (Europäische Pharmakopöe-Einheit) entspricht 1800 KIE (Kallicidinogenase-Inaktivator-Einheiten).

³ Die Thrombin-Aktivität wurde unter Verwendung des aktuellen WHO-Standards für Thrombin bestimmt.

Nach dem Mischen	1 ml	2 ml	4 ml	10 ml
Komponente 1: Kleberprotein-Lösung				
Humanes Fibrinogen (als gerinnungsfähiges 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				
Humanes Thrombin	250 I.E.	500 I.E.	1.000 I.E.	2.500 I.E.
Kalziumchlorid	20 µmol	40 µmol	80 µmol	200 µmol

Dosierung

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

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

Die Verabreichung des Produktes muss individuell durch den behandelnden Arzt festgelegt werden. Bei klinischen Prüfungen wurden in der Regel 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 verwendete Produktmenge sollte der anatomischen Struktur bzw. der Größe der zu behandelnden Fläche entsprechen und ausreichen, um den betreffenden Bereich vollständig abzudecken. Die Anwendung kann bei Bedarf wiederholt werden. Eine Re-Applikation von TISSEEL auf einer bestehenden Schicht soll vermieden werden, da TISSEEL nicht auf einer 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 pädiatrischen Patienten ist nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Zur epiläsionalen Anwendung.

Um die größtmögliche 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. Zum Trocknen der Oberfläche keine Druckluft und kein Gas verwenden.

TISSEEL darf nur auf sichtbare Applikationsstellen aufgesprüht 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 sehr 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 ist nicht angezeigt zum Ersatz von Hautnähten beim Verschluss chirurgischer Wunden.

TISSEEL darf niemals intravaskulär angewendet werden. Die intravaskuläre 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 Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nur zum epiläsionalen Gebrauch. Nicht für die intravaskuläre Anwendung.

Bei versehentlicher, intravaskulärer Verabreichung können lebensbedrohliche, thromboembolische Komplikationen auftreten.

Wenn Fibrinkleber mit Hilfe von Druckgas angewendet werden, ist Vorsicht geboten.

Jede Anwendung von Druckgas birgt das Risiko einer möglichen Luft- oder Gasembolie, einer Gewebsruptur oder von Gasein-

TISSEEL 2 ml/4 ml/10 ml

Baxter

schließen mit nachfolgender Kompression, die lebensbedrohlich sein können.

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 Sprüheräten 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 Sprüheräts 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 EasySpray/Spray Set in umschlossenen Körperbereichen angewendet werden.

Vor der Anwendung von TISSEEL ist darauf zu achten, dass das Gebiet außerhalb der zu klebenden Fläche ausreichend geschützt/abgedeckt wird, um eine Geweheadhäsion an nicht-erwünschten Stellen 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 Produkts 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. Wenn diese Symptome auftreten, muss die Anwendung sofort abgebrochen und die geeignete medizinische Schockbehandlung eingeleitet werden. Bereits appliziertes Produkt soll von der Operationsstelle entfernt werden.

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

Da das synthetische Aprotinin strukturell identisch mit dem bovinen Aprotinin ist, sollte die Anwendung von TISSEEL bei Patienten mit einer Allergie gegen Rinder-eiweiß sorgfältig abgewogen werden.

In zwei retrospektiven, nicht randomisierten Studien in der koronaren Bypass-Chirurgie zeigten die 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. Es ist daher besondere Vorsicht geboten, um eine unerwünschte intravaskuläre Verabreichung dieses Produkts zu vermeiden.

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 die Wirksamkeit des Produkts und die Wundheilung negativ beeinflussen.

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

Standardmaßnahmen zur Vorbeugung von Infektionen, die sich aus der Anwendung von Arzneimitteln ergeben, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt sind, schließen die Auswahl der Spender und das Screening der einzelnen Spenden und Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker sowie effektive Schritte zur Inaktivierung/Abtrennung von Viren im Herstellungsverfahren ein. Dennoch kann bei der Verabreichung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Blutplasma die Übertragung von Krankheitserregern nicht völlig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für bislang unbekannte oder neu auftretende Viren und andere Pathogene.

Diese ergriffenen Maßnahmen gelten als wirksam für umhüllte Viren wie das humane Immundefizienzvirus (HIV), das Hepatitis B-Virus (HBV) und das Hepatitis C-Virus HCV sowie für das nicht-umhüllte Hepatitis A-Virus (HAV).

Diese Maßnahmen können bei nicht-umhüllten Viren, wie dem Parvovirus B19, nur eingeschränkt wirksam sein. Eine Parvovirus B19-Infektion kann schwerwiegende Folgen bei Schwangeren (fötale Infektion) sowie bei Personen mit Immundefekt oder einer gesteigerten Erythropoese (z. B. hämolytische Anämie) haben.

Für Patienten, die regelmäßig oder wiederholt Fibrinkleber aus menschlichem Plasma erhalten, sollten entsprechende Impfungen (Hepatitis A und B) in Betracht gezogen werden.

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von TISSEEL die Bezeichnung des Produktes und die Chargennummer zu notieren, um einen Zusammenhang zwischen dem Patienten und der verwendeten Charge herzustellen.

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 andere, vergleichbare Präparate oder Thrombin-Lösungen 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 Präparats weitestgehend entfernt werden. Siehe auch 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 fötaler Entwicklung, hinsichtlich des Schwangerschaftsverlaufs sowie hinsichtlich der peri- und postnatalen Entwicklung zu beurteilen.

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

Siehe Abschnitt 4.4 zur Informationen über Parvovirus B19-Infektionen.

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 Fibrinklebern/Hämostatika behandelt werden, Überempfindlichkeits- oder allergische Reaktionen auftreten (z. B. Angioödem, Brennen und Stechen an der Applikationsstelle, Bradykardie, Bronchospasmus, Schüttelfrost, Atembeschwerden, Flush, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Juckreiz, Ruhelosigkeit, Parästhesien, Tachy-

kardie, Engegefühl in der Brust, Kribbeln, Erbrechen und Stenoseatmung). Es wurden auch über anaphylaktische Reaktionen und anaphylaktischen Schock mit tödlichem Ausgang berichtet.

In Einzelfällen sind diese Reaktionen bis zur schweren Anaphylaxie fortgeschritten. 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 Anwendung 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, intravaskuläre Injektion kann zu thromboembolischen Ereignissen und DIC führen. Zudem besteht das Risiko einer anaphylaktischen Reaktion (siehe Abschnitt 4.4).

Zur Sicherheit vor übertragbaren Erregern siehe Abschnitt 4.4.

Die in diesem Abschnitt angeführten Nebenwirkungen wurden im Rahmen von klinischen Prüfungen der Sicherheit und Wirksamkeit von TISSEEL und im Rahmen von Anwendungsbeobachtungen von Baxter-Fibrinklebern berichtet (in der rechts dargestellten Nebenwirkungstabelle mit a^p gekennzeichnet). In diesen 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 Entfernung axillärer Lymphknoten, die Klebung von Colonanastomosen und die Duraklebung in der Fossa posterior. Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen, die im Rahmen von Anwendungsbeobachtungen aufgetreten sind, können nicht abgeschätzt werden. Wann immer möglich wurde der obere Grenzwert mit einem 95%igen Konfidenzintervall berechnet, indem die „Rule of Three“ in der nachfolgend dargestellten Weise angewendet wurde: $3/1146 = 0.0026$ oder 0.26% , bedeutet „gelegentlich“ (wobei 1146 die Anzahl aller Patienten darstellt, die TISSEEL in klinischen Prüfungen erhalten hat. Diese Daten sind in die Fachinformation eingegangen).

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)

Siehe rechts stehende Tabelle

Klassenreaktionen

Andere Nebenwirkungsreaktionen, die bei der Produktklasse der Fibrinkleber/Hämostatika auftreten, schließen ein: Überemp-

Systemorganklasse	Bevorzugter Begriff in der MedDRA	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Postoperative Wundinfektion	Häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anstieg 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
Erkrankungen des Nervensystems	Erythem ^p	Gelegentlich
	Sensorische Missempfindungen	Häufig
Herzerkrankungen	Bradykardie ^p	Gelegentlich
	Tachykardie ^p	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Axillarvenenthrombose ^{**}	Häufig
	Blutdruckabfall	Selten
	Hämatome (NNB) ^p	Gelegentlich
	Arterielle Embolie ^p	Gelegentlich
	Luftembolien ^{***}	Nicht bekannt
	Embolie der Zerebralarterien ^p	Gelegentlich
	Hirnfarkt ^{**p}	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des 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
	Flüchtige Hautrötungen ^p	Gelegentlich
	Ödeme	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 sind lebensbedrohliche/tödliche Luft- oder Gasembolien beim Einsatz von Medizinprodukten mit Druckluft oder Gas aufgetreten; diese Ereignisse scheinen im Zusammenhang mit einer unkorrekten Anwendung des Sprühsystems zu stehen (d.h. höherer Druck als empfohlen, zu geringer Gewebsabstand)

^p Nebenwirkungen, die im Rahmen von Anwendungsbeobachtungen beobachtet wurden.

findlichkeitsreaktionen, einschließlich Irritationen an der Auftragsstelle, Brustbeschwerden, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Lethargie, Ruhelosigkeit und Erbrechen ein.

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 dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51-59, 63225 Langen, Telefon +49 6 10 37 70,

Telefax: +49 61 03 77 12 34, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lokale Hämostatika, ATC-Code: B02BC; Gewebekleber, ATC-Code: V03AK

Das Fibrinklebesystem imitiert die letzte Phase der physiologischen Blutgerinnung. Fibrinogen wird durch Aufspaltung in Fibrin-

TISSEEL 2 ml/4 ml/10 ml

Baxter

monomere und Fibrinopeptide in Fibrin umgewandelt. Die Fibrinmonomere bilden durch Aggregation ein Fibringerinnsel. Faktor XIIIa, der durch die gemeinsame Wirkung von Thrombin und Kalziumionen aus Faktor XIII gebildet wird, stabilisiert das Gerinnsel durch Quervernetzung der Fibrinfasern.

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 Gerinnels zu verhindern.

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

Klinische Studien zum Nachweis der Hämostase und der Unterstützung der Naht wurden bei einer Gesamtzahl von 213 Patienten (120 in der TISSEEL-Gruppe und 93 in der Kontroll-Gruppe) durchgeführt. Es wurden gefäßchirurgische Eingriffe mit Gefäßprothesen unter Verwendung von gerecktem Polytetrafluoräthylen vorgenommen und zwar bei insgesamt 70 Patienten (35 in der TISSEEL-Gruppe und 35 in der Kontroll-Gruppe). Weiterhin wurden bei einer Gesamtzahl von 317 Patienten Leber-Teilresektionen durchgeführt (135 in der TISSEEL-Gruppe und 160 Patienten, behandelt mit einem einmal-virusinaktiviertem Vorgängerprodukt als Kontrolle). Es wurden auch herzchirurgische Eingriffe mit kardiopulmonalem Bypass und medianer Sternotomie durchgeführt.

Die Wirksamkeit von TISSEEL als Unterstützung bei konventionellen chirurgischen Methoden wurde in einer randomisierten, kontrollierten, prospektiven, Einzelzentrums-Studie beim Verkleben von Kolonanastomosen an Trauma-Patienten mittels temporärem Kolostomie-Verschluss nachgewiesen. Es wurden dabei im Jahre 1986 eine Gesamtzahl von 120 Patienten (61 in der TISSEEL-Gruppe und 59 in der Kontroll-Gruppe) behandelt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

TISSEEL ist nur zum epiläsionalen Gebrauch indiziert. Eine intravasculäre Verabreichung ist kontraindiziert. Folglich wurden keine pharmakokinetischen Studien zur intravasculären Anwendung beim Menschen durchgeführt.

Pharmakokinetikstudien an Labortieren verschiedener Spezies wurden nicht durchgeführt.

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

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 weni-

ger 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.

Einzeldosis-Toxizitätsstudien an Ratten und Kaninchen haben keine akute Toxizität von TISSEEL ergeben. Weiterhin 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 Literatur-recherchen kann jeglicher negative Einfluss oder Toxizität durch Rückstände der S/D-Reagenzien ausgeschlossen werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Komponente 1: Kleberprotein-Lösung:

Humanalbumin
L-Histidin
Niacinamid
Natriumzitat-Dihydrat
Polysorbat 80 (Tween 80)
Wasser für Injektionszwecke

Komponente 2: Thrombin-Lösung:

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

Gefroren lagern und transportieren (bei $\leq -20^\circ\text{C}$) ohne Unterbrechung bis zur Anwendung.

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

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

Nach dem Auftauen die Lösung auf keinen Fall wieder einfrieren oder im Kühlschrank lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Doppelspritzen-System: 1 ml, 2 ml oder 5 ml Kleberprotein-Lösung und 1 ml, 2 ml oder 5 ml Thrombin-Lösung in zwei Einzelspritzen zum Einmalgebrauch (Polypropylen), verschlossen mit einer Schutzkappe, verpackt in 2 Beuteln zusammen mit einem

Medizinprodukt, bestehend 2 Anschluss-Stücken und 4 Applikationskanülen.

Packungsgrößen:

TISSEEL ist in folgenden Packungsgrößen erhältlich: $1 \times 2 \text{ ml}$ ($1 \text{ ml} + 1 \text{ ml}$), $1 \times 4 \text{ ml}$ ($2 \text{ ml} + 2 \text{ ml}$) und $1 \times 10 \text{ ml}$ ($5 \text{ ml} + 5 \text{ ml}$).

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 sorgfältig abdecken, um eine Gewebehäufung 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 Thrombin-Lösung) reicht für eine Fläche von mindestens 10 cm^2 .

Die Dosis hängt von der Größe der zu klebenden Oberfläche ab.

Eine separate, sequentielle Applikation der beiden TISSEEL-Komponenten muss vermieden werden.

TISSEEL darf eine Temperatur von 37°C nicht überschreiten und darf nicht in der Mikrowelle erwärmt werden.

Hinweise für die Handhabung und Vorbereitung:

Die Kleberprotein-Lösung und die Thrombin-Lösung befinden sich jeweils in einer Fertigspritze. 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.

Das Auftauen der Fertigspritze kann nach einer der folgenden Methoden vorgenommen werden:

Es wird empfohlen, die beiden Kleberkomponenten in einem sterilen Wasserbad bei $33\text{--}37^\circ\text{C}$ 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 Fertigspritzen aus den Beuteln nehmen.) Die Schutzkappen der Spritzen erst nach vollständigem Auftauen entfernen, und die Applikationskanüle sofort aufsetzen. TISSEEL nicht vor dem vollständigen Auftauen anwenden.

1) Schnelles Auftauen (steriles Wasserbad)

Den inneren Beutel in den sterilen Bereich bringen, die Fertigspritzen aus dem inneren

Beuteln nehmen und direkt in das sterile Wasserbad legen. Sicherstellen, dass der Inhalt der Fertigspritzen vollständig in das Wasser eingetaucht ist.

Siehe Tabelle 1

2) Auftauen in einem nicht-sterilen Wasserbad

Alternativ kann das Produkt außerhalb des sterilen Bereichs in einem nicht-sterilen Wasserbads aufgetaut werden.

Hierzu die Fertigspritzen in beiden Beuteln belassen und für die entsprechende Dauer in ein Wasserbad außerhalb des sterilen Bereiches legen. Sicherstellen, dass die Beutel während der gesamten Auftauzeit

in dem Wasser untergetaucht bleiben. Die Beutel nach dem Auftauen aus dem Wasserbad nehmen, den

äußeren Beutel abtrocknen und den inneren Beutel mit den Fertigspritzen in den sterilen Bereich bringen.

Siehe Tabelle 2

3) Auftauen in einem Inkubator

Als dritte Alternative können die Kleberkomponenten auch in einem Inkubator bei 33 °C bis maximal 37 °C aufgetaut und erwärmt werden.

Die Auftau- und Erwärmungszeiten im Inkubator sind in Tabelle 3 angegeben. Die Angaben beziehen sich auf das Produkt in Beuteln.

4) Auftauen bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C)

Das Produkt kann bei Raumtemperatur aufgetaut werden. Die in Tabelle 4 angeführten Zeitangaben sind Mindestzeiten für das Auftauen bei Raumtemperatur. Nach dem Auftauen ist das Produkt bei Raumtemperatur zu lagern und muss innerhalb von 72 Stunden verwendet werden.

Wenn das Auftauen bei Raumtemperatur erfolgt, muss das Produkt kurz vor Gebrauch zusätzlich auf 33 °C bis maximal 37 °C erwärmt werden. Die entsprechenden Erwärmungszeiten sind ebenfalls in Tabelle 4 angegeben.

Haltbarkeit nach dem Auftauen

Nach dem schnellen Auftauen (bei Temperaturen zwischen 33 °C und 37 °C) wurde die chemische und physikalische Gebrauchsfähigkeit über 12 Stunden bei 33 °C bis 37 °C demonstriert.

Für das bei Raumtemperatur aufgetaute Produkt im ungeöffneten Beutel wurde die chemische und physikalische Stabilität über 72 Stunden bei maximal +25 °C demonstriert.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt unmittelbar verwendet werden, außer die beim Öffnen/Auftauen verwendeten Methoden schließen das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.

Wenn das Produkt nicht sofort verbraucht wird, liegt die Verantwortung für die Lagerungszeit und die Lagerungstemperatur beim Anwender.

Nicht wieder in den Kühlschrank zurückbringen.

Tabelle 1: Auftau- und Erwärmungszeiten im sterilen Wasserbad bei 33 °C bis maximal 37 °C

Packungsgröße	Auftau-/Erwärmungszeiten im sterilen Wasserbad mit 33 °C–37 °C Produkt ohne Beutel
2 ml	8 Minuten
4 ml	9 Minuten
10 ml	13 Minuten

Tabelle 2: Auftau- und Erwärmungszeiten außerhalb des sterilen Bereichs im nicht-sterilen Wasserbad bei 33 °C bis maximal 37 °C

Packungsgröße	Auftau-/Erwärmungszeiten im nicht-sterilen Wasserbad mit 33 °C–37 °C Produkt in Beuteln
2 ml	31 Minuten
4 ml	46 Minuten
10 ml	64 Minuten

Tabelle 3: Auftau- und Erwärmungszeiten im Inkubator bei 33 °C bis maximal 37 °C

Packungsgröße	Auftau-/Erwärmungszeiten im Inkubator mit 33 °C–37 °C Produkt in Beuteln
2 ml	62 Minuten
4 ml	77 Minuten
10 ml	114 Minuten

Tabelle 4: Auftau- und Erwärmungszeiten bei Raumtemperatur (= RT), gefolgt von einem zusätzlichen Erwärmen vor Gebrauch im Inkubator bei 33 °C bis maximal 37 °C

Packungsgröße	Auftauzeiten bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) gefolgt von einem zusätzlichen Erwärmen vor Gebrauch im Inkubator mit 33 °C bis maximal 37 °C Produkt in Beuteln	
	Auftauzeiten bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C)	Erwärmen im Inkubator (33–37 °C)
2 ml	82 Minuten	+28 Minuten
4 ml	117 Minuten	+30 Minuten
10 ml	167 Minuten	+44 Minuten

Hinweis: Von einem Auftauen in der Hand ist abzusehen!

TISSEEL nicht in die Mikrowelle legen.

Das Produkt nach dem Auftauen auf keinen Fall 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 unmittelbar vor der Anwendung auf 33 °C bis 37 °C erwärmt werden.

Die Kleberprotein- und die Thrombin-Lösungen sollten klar bis leicht opaleszierend 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. Beim Auftreten einer der oben genannten Eigenschaften müssen die Lösungen verworfen werden.

Die aufgetaute Kleberprotein-Lösung sollte flüssig, aber leicht viskos 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 Fertigspritzen erst kurz vor der Verwendung aus den Beuteln nehmen. Die Schutzkappen der Spritzen erst kurz vor der Anwendung entfernen. TISSEEL erst verwenden, wenn es aufgetaut und vollständig erwärmt ist (flüssige Konsistenz).

Zu weiteren Anweisungen für die Vorbereitung bitte das zuständige medizinische Fachpersonal oder den Arzt befragen.

Anwendung mit dem Doppelspritzen-System:

Für die Anwendung die beiden Einzelspritzen zum 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. Der gemeinsame Kolben der DUPLOJECT-Doppelspritzenhalterung stellt sicher, dass

TISSEEL 2 ml/4 ml/10 ml

Baxter

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

Handhabungshinweise zum Doppelspritzen-System:

Siehe Abbildung rechts

- 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 Ersatz-Anschluss-Stück verwenden. Sollte keines vorhanden sein, kann das System trotzdem verwendet werden, sofern sorgfältig darauf geachtet wird, dass die Verbindung fest sitzt und dicht ist.
- Eine Applikationskanüle auf das Anschluss-Stück stecken. Die Luft im Anschluss-Stück und in der Applikationskanüle erst bei der eigentlichen Applikation mit herausdrücken, da sonst möglicherweise die Applikationskanüle verstopfen könnte.
- Die gemischte Kleberprotein-Thrombin-Lösung auf die zu behandelnde Oberfläche oder auf die Flächen der zu verklebenden Teile auftragen.

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

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

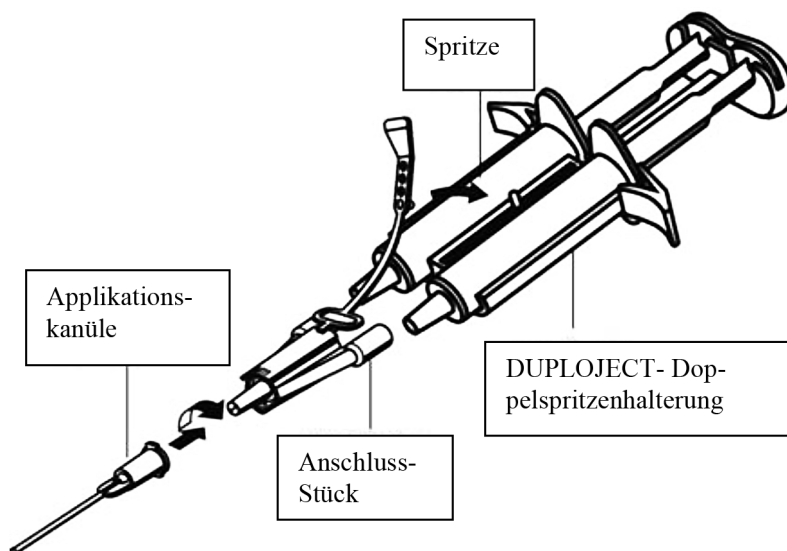
Der Fibrinkleber kann auch mit anderem, von Baxter gelieferten, Zubehör aufgetragen werden, das z.B. speziell für den endoskopischen Einsatz, die minimal invasive Chirurgie oder die Applikation auf große oder schwer zugängliche Flächen geeignet ist. Beim Einsatz solcher Applikationshilfen bitte genau nach Bedienungsanweisung vorgehen.

Nach Auftragen von TISSEEL mindestens 2 Minuten vergehen lassen, um eine ausreichende Polymerisation zu erzielen.

Bei bestimmten Anwendungen wird auch biokompatibles Material wie Kollagenvlies als Träger- oder Verstärkungsmaterial eingesetzt.

Sprühapplikation

Wird TISSEEL mithilfe eines Sprühgeräts aufgetragen, muss sichergestellt werden,



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 Sprühdruck
Offene Operationswunden	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	10–15 cm	
Laparoskopie/ minimal invasive Eingriffe	n. z.	Duplospray MIS Applikator 20 cm	Duplospray MIS Regulator	2–5 cm	1,2–1,5 bar (18–22 psi)
			Duplospray MIS Regulator NIST B11		
		Duplospray MIS Applikator 30 cm	Duplospray MIS Regulator		
			Duplospray MIS Regulator NIST B11		
		Duplospray MIS Applikator 40 cm	Duplospray MIS Regulator		
			Duplospray MIS Regulator NIST B11		
		Austauschbare Spitze	Duplospray MIS Regulator		
			Duplospray MIS Regulator NIST B11		

dass der Druck und der Gewebeabstand innerhalb der folgenden, vom Hersteller empfohlenen Bereiche liegen:

Siehe oben stehende Tabelle

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 Deutschland GmbH
Edisonstraße 4
85716 Unterschleißheim

Telefon.: 089/31701-0
Fax: 089/31701-177
E-Mail: info_de@baxter.com

Baxter

TISSEEL 2 ml/4 ml/10 ml

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Zul.-Nr.: TISSEEL 2 ml: PEI.H.11728.01.1
TISSEEL 4 ml: PEI.H.11728.02.1
TISSEEL 10 ml: PEI.H.11728.03.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG(EN)

22. August 2014

10. STAND DER INFORMATION

März 2015

11. SONSTIGE HINWEISE

Herkunftsländer der zur Produktion verwendeten Plasmen

Deutschland, Finnland, Norwegen, Österreich, Schweden, Schweiz, Tschechien, und Vereinigte Staaten von Amerika.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt