

INFORMACJA O LEKU

NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TISSEEL (*preparat złożony*) Roztwory do sporządzania kleju do tkanek

SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Składnik 1: Roztwór białek klejących

Fibrynogen ludzki (jako białko wykrzepiające) 91 mg¹/ml
Aprotynina (syntetyczna) 3000 KIU²/ml

Substancja (-e) pomocnicza (-e) o znanym działaniu

Polisorbat 80 0,6 – 1,9 mg/ml

Składnik 2: Roztwór Trombiny

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

1, 2 lub 5 ml roztworu białek klejących (z aprotyniną syntetyczną) i 1, 2 lub 5 ml roztworu trombiny (z wapnia chlorkiem dwuwodnym), po połączeniu dostarcza 2, 4 lub 10 ml roztworu gotowego do użycia kleju do tkanek.

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 ChPL

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwory do sporządzenia kleju do tkanek.

Zamrożone roztwory są bezbarwne do koloru bladożółtego, opalizujące.

Po rozmrożeniu roztwory są bezbarwne do koloru bladożółtego.

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

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

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

Wskazania do stosowania

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

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

Skuteczność preparatu potwierdzono również u chorych otrzymujących heparynę.

Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

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

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

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności TISSEEL u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Na zmianę chorobową.

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

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

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

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

TISSEEL wolno rozpylać tylko na powierzchniach, które są widoczne.

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

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

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

Przeciwwskazania

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

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

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

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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosować tylko na zmianę chorobową. Nie podawać donaczyniowo.

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

Należy zachować ostrożność podczas aplikacji kleju fibrynowego przy użyciu sprężonego gazu. Każde zastosowanie sprężonego gazu wiąże się z potencjalnym ryzykiem zatoru spowodowanego przez powietrze lub gaz, pęknięciem tkanki lub uwięzieniem sprężonego gazu, które mogą zagrażać życiu.

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

Podczas stosowania urządzeń rozpylających wyposażonych w regulator ciśnienia w celu nanoszenia fibrynowych klejów do tkanek odnotowano występowanie zagrażających życiu lub powodujących

zgon zatorów powietrznych i gazowych. Wydaje się, że to zdarzenie jest związane ze stosowaniem urządzenia rozpylającego przy ustawieniach ciśnienia większych niż zalecane i (lub) bardzo blisko powierzchni tkanki. Ryzyko wydaje się być większe, gdy fibrynowe kleje do tkanek są rozpylane z powietrzem, niż gdy są rozpylane z CO₂. Z tego powodu nie można wykluczyć wystąpienia takiego zdarzenia wskutek rozpylania produktu TISSEEL na rany otwarte leczone chirurgicznie.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Działania niepożądane

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

W pojedynczych przypadkach reakcje te nasiliły się prowadząc do ciężkich reakcji anafilaktycznych. Reakcje takie mogą być obserwowane, szczególnie przy powtarzanym użyciu preparatu lub przy stosowaniu go u pacjentów uczulonych na aprotyninę (patrz punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) bądź na którykolwiek z pozostałych składników produktu.

Każde kolejne zastosowanie TISSEEL lub ogólne podanie aprotyniny może wywołać ciężkie reakcje anafilaktyczne, nawet, jeśli TISSEEL był dotąd dobrze tolerowany podczas powtarzanych podań.

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

Niezamierzone podanie do światła naczynia może prowadzić do incydentów zakrzepowo-zatorowych oraz zespołu DIC (rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe). Istnieje również ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej (patrz punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Informacje dotyczące bezpieczeństwa w zakresie przenoszenia czynników zakaźnych, patrz punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.

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

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

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

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

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

Bardzo rzadko ($< 1/10000$)

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

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Określenie wg MedDRA	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Pooperacyjne zakażenie rany	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Wzrost produktów degradacji fibryny	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości* ^P	Niezbyt często
	Reakcje anafilaktyczne* ^P	Niezbyt często
	Szok anafilaktyczny* ^P	Niezbyt często
	Parestezje ^P	Niezbyt często
	Skurcz oskrzeli ^P	Niezbyt często
	Świszczący oddech ^P	Niezbyt często
	Świąd ^P	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Rumień ^P	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Zaburzenia czucia	Często
Zaburzenia serca	Bradykardia ^P	Niezbyt często
	Tachykardia ^P	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Zakrzepica żyły pachowej**	Często
	Niedociśnienie	Rzadko
	Krwiak (NOS) ^P	Niezbyt często
	Zator tętniczy ^P	Niezbyt często
	Zator spowodowany powietrzem*** ^P	Nieznana
	Zator tętnicy mózgowej ^P	Niezbyt często
	Zawał mózgu ** ^P	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność ^P	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Niezbyt często
	Niedrożność jelit ^P	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Często
	Pokrzywka ^P	Niezbyt często
	Zaburzenie gojenia ^P	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból w kończynie	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból	Często
	Podwyższona temperatura ciała	Często
	Zaczerwienienie ^P	Niezbyt często
	Obrzęk ^P	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Ból związany z zabiegiem	Niezbyt często
	Miejscowe nagromadzenie płynu surowiczego	Bardzo często
	Obrzęk naczynioruchowy ^P	Niezbyt często

* reakcje anafilaktyczne i szok anafilaktyczny obejmowały przypadki śmiertelne.

** jako wynik podania donaczyniowego do zatoki skalistej górnej.

*** jak w przypadku innych klejów fibrynowych, występowały zagrażające życiu/zakończone zgonem przypadki zatoru spowodowanego powietrzem lub gazem przy stosowaniu urządzeń ze sprężonym

powietrzem lub gazem; to działanie wydaje się być powiązane z nieprawidłowym zastosowaniem urządzenia rozpylającego (np. o wyższym niż zalecane ciśnieniu oraz w bliższej niż zalecana odległości od powierzchni tkanki).

^p działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Reakcje klasy

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

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

Al. Jerozolimskie 181C

PL 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Baxter Polska Sp. z o.o.

ul. Kruczkowskiego 8

00-380 Warszawa

NUMER POZWOLENIA MZ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 16255

KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy stosowany wyłącznie w lecznictwie zamkniętym - Lz