

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tisseel – oppløsning til vevslim

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Komponent 1: Tetningsproteinoppløsning

Humant fibrinogen (som koagulerbart protein) 91 mg¹/ml
Aprotinin (syntetisk) 3000 KIU²/ml

Hjelpestoff(er) med kjent effekt
Polysorbat 80 0,6–1,9 mg/ml

Komponent 2: Trombinoppløsning

Humant trombin 500 IE³/ml
Kalsiumkloriddihydrat 40 µmol/ml

1, 2 eller 5 ml tetningsproteinoppløsning (med syntetisk aprotinin) og 1, 2 eller 5 ml trombinoppløsning (med kalsiumkloriddihydrat) kombinert, gir totalt 2, 4 eller 10 ml bruksklar oppløsning av fibrin vevslim.

Etter blanding	1 ml	2 ml	4 ml	10 ml
Komponent 1: Tetningsproteinoppløsning				
Humant fibrinogen (som koagulerbart protein)	45,5 mg	91 mg	182 mg	455 mg
Syntetisk aprotinin	1500 KIU	3000 KIU	6000 KIU	15000 KIU
Komponent 2: Trombinoppløsning				
Humant trombin	250 IE	500 IE	1000 IE	2500 IE
Kalsiumkloriddihydrat	20 µmol	40 µmol	80 µmol	200 µmol

Tisseel inneholder human faktor XIII renset sammen med humant fibrinogen, i en utstrekning på 0,6-5 IE/ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Oppløsning til vevslim

De fryste oppløsningene er fargeløse til blekt gule, opalesente.
Etter tining er de fargeløse til blekt gule.

¹ Som innhold i en total proteinkonsentrasjon på 96–125 mg/ml

² 1 EPU (European Pharmacopoeia Unit) tilsvarer 1800 KIU (Kallidinogenase Inactivator Unit)

³ Trombinaktivitet beregnes ved bruk av den gjeldende WHO-standard for trombin.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Støttende behandling i tilfeller der kirurgiske standardprosedyrer er utilstrekkelige (se pkt. 5.1):

- For å fremme hemostase.
- Som vevslim for å fremme sårtilheling eller som suturstøtte i karkirurgi og ved gastrointestinale anastomoser.
- Til vevsliming, for å fremme adhesjon av separert vev (f.eks. vevslapper, transplantater, hudtransplantater [mesh graft], fiksering av subkutan implantert lettvektsnett).

Dokumentert effekt ved fullt hepariniserte pasienter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Bruken av Tisseel skal begrenses til erfarne kirurger som har fått opplæring i bruken av Tisseel.

Dosering

Mengden Tisseel som skal appliseres og hyppigheten av applikasjon skal alltid vurderes opp mot de underliggende kliniske behovene hos pasienten.

Dosen som appliseres, styres av variabler, blant annet type kirurgisk inngrep, størrelsen på det berørte området og den tiltenkte applikasjonsmåten samt antallet applikasjoner.

Applikasjonen av produktet må tilpasses individuelt av behandlende lege. I kliniske forsøk har de individuelle dosene typisk vært mellom 4 og 20 ml. For noen prosedyrer (f.eks. levertraume eller behandling av store brente overflater) kan det være nødvendig med større volumer.

Den innledende mengden av produktet som skal appliseres på et valgt anatomisk sted eller måloverflate, må være tilstrekkelig til å dekke det tiltenkte applikasjonsområdet helt. Applikasjonen kan om nødvendig gjentas. Unngå imidlertid gjentatt applikasjon av Tisseel på et pre-eksisterende, polymerisert lag av Tisseel, da Tisseel ikke vil feste seg til et polymerisert lag.

Følgende kan regnes som retningsgivende for liming av overflater: 1 pakning Tisseel 2 ml (dvs. 1 ml Tisseel-oppløsning pluss 1 ml trombinoppløsning) vil være tilstrekkelig for et område på minst 10 cm².

Når Tisseel appliseres ved spraying, vil den samme mengden være tilstrekkelig til å dekke betydelig større områder, avhengig av den spesifikke indikasjonen og det enkelte tilfellet.

Det anbefales å applisere et så tynt lag som mulig med Tisseel for å unngå at det dannes ekstra granulasjonsvev og for å sikre en gradvis absorpsjon av fibrin vevslimet som har hardnet.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt ved bruk av Tisseel hos barn har ikke blitt fastslått.

Administrasjonsmåte

Bruk på skadet område.

For å sikre optimal sikker bruk av Tisseel ved påføring med spray skal følgende anbefalinger følges:

Ved åpen sårkirurgi – skal en trykkreguleringsenhet som leverer et maksimaltrykk som ikke overstiger 2,0 bar (28,5 psi) benyttes.

Ved minimalt invasive prosedyrer/laparoskopiske prosedyrer – skal en trykkreguleringsenhet som leverer et maksimaltrykk som ikke overstiger 1,5 bar (22 psi) og kun benytter karbondioksidgass, benyttes.

Før Tisseel påføres såroverflaten, må såret tørkes med standard teknikker (f.eks. periodisk påføring av kompresser, vattpinner, bruk av sugearrater). Ikke bruk luft eller gass under trykk for å tørke overflaten.

Tisseel må kun sprayes på synlige applikasjonssteder.

Tisseel skal rekonstitueres og administreres kun i henhold til instruksjonene og med utstyret som er anbefalt for dette produktet (se pkt. 6.6).

For påføring med spray se pkt. 4.4 og 6.6 for spesifikke anbefalinger om riktig trykk og avstand fra vev per kirurgisk prosedyre og lengde på applikatorspiss.

I kirurgiske prosedyrer som krever bruk av minimale volumer av fibrin vevslim, er det anbefalt å trykke ut og kaste de første få dråpene av preparatet.

4.3 Kontraindikasjoner

Applikasjon av Tisseel alene er ikke indisert for behandling av massiv og frisk arteriell eller venøs blødning.

Tisseel er ikke indisert til å erstatte hudsuturer beregnet for å lukke kirurgiske sår.

Tisseel skal aldri appliseres intravaskulært. Intravaskulær applikasjon kan føre til livstruende tromboemboliske hendelser.

Tisseel må ikke brukes ved overfølsomhet for de aktive substansene eller for noen av hjelpestoffene.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kun for bruk på skadet område. Må ikke brukes intravaskulært.

Livstruende tromboemboliske komplikasjoner kan forekomme ved utilsiktet intravaskulær administrasjon.

Forsiktighet må utvises når fibrin vevslim appliseres ved bruk av gass under trykk. Enhver applisering ved bruk av gass under trykk er assosiert med en potensiell risiko for luft- eller gassemboli, vevsruptur eller gasslomme med trykk, som kan være livstruende.

Påfør Tisseel som et tynt lag. For stor koagulasjonstykkelse kan virke negativt inn på produktets effektivitet og tilhelingsprosessen for såret.

Det har forekommet livstruende/dødelig luft- eller gassemboli ved bruk av sprayutstyr med trykkregulator til å administrere fibrinvevslim. Det virker som slike hendelser er knyttet til bruk av sprayutstyr med høyere trykk enn det som er anbefalt, og/eller bruk nær vevsoverflaten. Det virker som risikoen er høyere når fibrinvevslim blir sprayet med luft sammenlignet med CO₂, og den kan derfor ikke utelukkes når Tisseel blir sprayet ved åpen sårkirurgi.

Når Tisseel påføres med sprayutstyr, må det benyttes et trykk innenfor trykkområdet som anbefales av produsenten av sprayutstyret (se tabellen i pkt. 6.6 for trykk og avstander).

Påføring av Tisseel med spray skal kun benyttes hvis det er mulig å bedømme spraydistansen nøyaktig slik den anbefales av produsenten. Ikke spray nærmere enn avstanden som anbefales.

Når Tisseel sprayes på, skal endringer i blodtrykk, puls, oksygenmetning og endetidal-CO₂ overvåkes, da det kan forekomme luft- eller gassemboli (se også pkt. 4.2).

Tisseel må ikke brukes med Easy Spray/ Spray-sett systemer i lukkede kroppsområder.

Før Tisseel administreres, skal alle omkringliggende områder beskyttes/dekkes godt til for å hindre vevsadhesjon på uønskede steder.

Dersom fibrin vevslim appliseres på avgrensede områder, f.eks hjernen eller ryggmargen, skal risikoen for kompressive komplikasjoner tas i betraktning.

For å sikre tilstrekkelig blanding av tetningsproteinkomponenten og trombinkomponenten, bør de første få dråpene av preparatet fra applikasjonskanylen trykkes ut og kastes umiddelbart før bruk.

Som for ethvert produkt som inneholder protein, er allergiske overfølsomhetsreaksjoner mulige.

Intravaskulær applikasjon kan øke sannsynligheten for, og alvorlighetsgraden av, akutte overfølsomhetsreaksjoner hos mottakelige pasienter.

Overfølsomhet og anafylaktiske reaksjoner (også fatale, inkludert anafylaktisk sjokk) er blitt rapportert med Tisseel. Tegn på overfølsomhetsreaksjoner kan inkludere elveblest, generell urtikaria, tetthet i brystet, hvesing og hypotensjon. Hvis disse symptomene forekommer, skal administrasjonen avbrytes straks og gjeldende standardtiltak for behandling av sjokk skal iverksettes. Gjenværende produkt må fjernes fra applikasjonsstedet.

Tisseel inneholder et syntetisk protein (aprotinin). Selv ved streng lokal applikasjon, er det en risiko for anafylaktisk reaksjon knyttet til nærværet av aprotinin. Risikoen synes å være høyere i tilfeller hvor det tidligere har vært eksponering, selv om toleransen den gang var god. All bruk av aprotinin eller produkter som inneholder aprotinin skal derfor noteres i pasientens journal.

Siden syntetisk aprotinin er strukturelt identisk med bovint aprotinin, skal bruk av Tisseel til pasienter som er allergiske mot bovine proteiner evalueres nøye.

I to retrospektive, ikke-randomiserte studier i koronar bypasskirurgi ble det påvist en statistisk signifikant forhøyet mortalitetsrisiko hos pasienter som fikk fibrin vevslim. Selv om disse studiene ikke dokumenterer noen kausal sammenheng, kan det ikke utelukkes at det er en sammenheng mellom den økte risikoen og applikasjonen av Tisseel hos disse pasientene. For å unngå utilsiktet intravaskulær applikasjon av dette preparatet må det derfor utvises stor grad av forsiktighet.

Injisering på nesens slimhinner må unngås siden tromboemboliske komplikasjoner kan forekomme i området for *arteria ophthalmica*.

Injeksjon av Tisseel i vev medfører risiko for lokal vevsskade.

Tisseel skal kun appliseres i et tynt lag. Et for tykt lag kan virke negativt inn på legemidlets effekt og sårtilhelingprosessen.

Polysorbat 80 kan føre til lokale hudirritasjoner, som kontaktdermatitt.

Standardtiltak for å hindre infeksjoner som skyldes bruk av legemidler som er fremstilt fra humant blod eller plasma, omfatter valg av donorer, screening av individuelle donasjoner og plasmapooler for spesifikke markører for infeksjoner samt inkludering av effektive produksjonstrinn for deaktivering/fjerning av virus. Til tross for dette kan man når legemidler som er fremstilt fra humant blod eller plasma blir administrert, ikke helt utelukke muligheten for overføring av infeksjonsstoffer. Dette gjelder også ukjente eller nye virus og andre patogener.

Tiltakene som gjøres er vurdert som effektive for innkapslede virus som humant immunsviktvirus (HIV), hepatitt B-virus (HBV) og hepatitt C-virus (HCV) og for det ikke-innkapslede hepatitt A-viruset (HAV).

Tiltakene som gjøres kan være av begrenset verdi mot ikke-innkapslede virus som parvovirus B19.

Infeksjon med parvovirus B19 kan være alvorlig for gravide kvinner (fosterinfeksjon) og for personer med immunsvikt eller økt erytropoese (f.eks. hemolytisk anemi).

Hensiktsmessig vaksinasjon (hepatitt A og B) bør vurderes for pasienter som regelmessig/gjentatte ganger får fibrin vevslim derivert fra humant plasma.

Det anbefales sterkt at navn og batchnummer for preparatet registreres hver gang Tisseel administreres til pasienten, slik at det opprettholdes en forbindelse mellom pasienten og batchen av preparatet.

Preparater som inneholder oksydert cellulose skal ikke brukes med Tisseel (se pkt 6.2, Uforlikeligheter).

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet journalføres.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført. I likhet med sammenlignbare produkter eller trombinoppløsninger kan produktet bli denaturert etter eksponering for oppløsninger som inneholder alkohol, jod eller tungmetaller (f.eks. antiseptiske oppløsninger). Slike stoffer skal fjernes i størst mulig grad før produktet appliseres. Se også pkt 6.2.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Sikkerheten for fibrin vevslim/hemostatika ved bruk under graviditet eller ved amming er ikke fastslått i kontrollerte kliniske forsøk. Dyrestudier er utilstrekkelige til å vurdere sikkerheten når det gjelder reproduksjon, utviklingen av embryo eller fetus, forløpet av svangerskapet og perinatal og postnatal utvikling.

Produktet skal derfor administreres til gravide og ammende kvinner bare når det er klart behov for det.

For informasjon om infeksjon med parvovirus B19, se pkt. 4.4.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Hypersensitivitet eller allergiske reaksjoner (som kan omfatte, men som ikke er begrenset til, angioedem, brenning og stikking på applikasjonsstedet, bradykardi, bronkospasmer, frysninger, pustevanskeligheter, forbigående erytem ("rødhet"), generell urtikaria, hodepine, elveblest, hypotensjon, letargi, kvalme, pruritus, rastløshet, parestesi, takykardi, tetthet i brystet, kribling, brekninger og hvesing) kan forekomme i sjeldne tilfeller hos pasienter som blir behandlet med fibrin vevslim/hemostatika, anafylaktiske reaksjoner og anafylaktisk sjokk har inkludert dødelige utfall.

I isolerte tilfeller har disse reaksjonene utviklet seg til alvorlig anafylakse. Slike reaksjoner kan spesielt observeres hvis oppløsningen appliseres gjentatte ganger eller administreres til pasienter med kjent overfølsomhet overfor aprotinin (se pkt. 4.4.) eller noen andre innholdsstoffer i produktet.

Selv om gjentatt behandling med Tisseel tålt godt, kan en påfølgende administrasjon av Tisseel eller systemisk administrasjon av aprotinin resultere i alvorlige anafylaktiske reaksjoner.

I sjeldne tilfeller kan antistoffer mot komponenter i fibrin vevslim/hemostatika forekomme.

Utsiktet intravaskulær injisering kan føre til tromboemboliske hendelser og DIC. I tillegg er det risiko for en anafylaktisk reaksjon (se pkt. 4.4).

Når det gjelder sikkerhet for overførbare agens, se pkt. 4.4.

Bivirkningene angitt i dette avsnittet er rapportert fra kliniske studier som undersøker sikkerheten og effekten av Tisseel og fra erfaring med fibrin vevslim fra Baxter etter markedsføring (markert med en ^P i bivirkningstabellen nedenfor. I de kliniske studiene ble Tisseel administrert for tilleggshemostase ved hjertekirurgi, vaskulær kirurgi og kirurgi der hoftedeled ble skiftet ut og ved kirurgi i lever og milt. Andre kliniske studier inkluderte forsegling av lymfatiske blodårer hos pasienter som gjennomgikk aksillær lymfeknutefjerning, forsegling av kolon-anastomose og ved duraforsegling i posterior fossa. Ettersom hyppigheten av bivirkninger observert etter markedsføring ikke kan beregnes, blir den øvre grensen av konfidensintervallet på 95 % beregnet, så fremt det er mulig, ved bruk av «regelen om 3» på følgende måte: $3/1146 = 0,0026$ eller 0,26 som er «Mindre vanlig» (der '1146' er totalt antall individer som har mottatt Tisseel i de kliniske utprøvingene som preparatomtalen inneholder data fra).

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $<1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til <1000)

Svært sjeldne ($<1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke fastslås ut ifra tilgjengelige data)

Organklasser	Foretrukket MedDRA Term	Hyppighet
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Postoperativ sårinfeksjon	Vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Økt forekomst av fibrin nedbrytningsprodukter	Mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhetsreaksjoner* ^P	Mindre vanlige
	Anafylaktiske reaksjoner* ^P	Mindre vanlige
	Anafylaktisk sjokk* ^P	Mindre vanlige
	Parestesi ^P	Mindre vanlige
	Bronkospasme ^P	Mindre vanlige
	Hvesing ^P	Mindre vanlige
	Pruritus ^P	Mindre vanlige
	Erytem ^P	Mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer	Sensorisk forstyrrelse	Vanlige
Hjertesykdommer	Bradykardi ^P	Mindre vanlige
	Takykardi ^P	Mindre vanlige
Karsykdommer	Aksillær venetrombose**	Vanlige
	Hypotensjon	Sjeldne
	Hematom (NOS) ^P	Mindre vanlige
	Arteriell emboli ^P	Mindre vanlige
	Luftemboli*** ^P	Ikke kjent
	Cerebral arteriell emboli ^P	Mindre vanlige

	Cerebralt infarkt ** ^P	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspnè ^P	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Mindre vanlige
	Intestinal obstruksjon ^P	Mindre vanlige
Hud-og underhudssykdommer	Utslett	Vanlige
	Urtikaria ^P	Mindre vanlige
	Hemmet tilheling ^P	Mindre vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Smerte i en ekstremitet	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Smerter	Vanlige
	Økt kroppstemperatur	Vanlige
	Rødhet ^P	Mindre vanlige
	Ødem ^P	Mindre vanlige
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Smerter under prosedyren	Mindre vanlige
	Serom	Svært vanlige
	Angioødem ^P	Mindre vanlige

*anafylaktiske reaksjoner og anafylaktisk sjokk har inkludert tilfeller med fatal utgang.

** som resultat av intravaskulær applikasjon inn i superior petrosal sinus.

*** som for andre fibrin vevslim har det oppstått livstruende/fatal luft- eller gaseemboli ved bruk av utstyr med luft eller gass under trykk. Denne hendelsen ser ut til å være relatert til uriktig bruk av sprayutstyr, (f.eks ved et høyere trykk enn anbefalt og i tett nærhet til vevsoverflaten).

^P bivirkninger observert etter markedsføring

Klassereaksjoner

Andre bivirkninger assosiert med typen fibrin vevslim/hemostatika inkluderer:

Overfølsomhetsreaksjoner som kan manifestere seg som irritasjon på applikasjonsstedet, ubehag i brystet, frysninger, hodepine, letargi, rastløshet og brekninger.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Lokale hemostatika, kombinasjoner, ATC-kode: B02B C30; midler til sammenføyning av vev, ATC-kode: V03AK

Fibrinadhesjonssystemet imiterer den siste fasen av fysiologisk blodkoagulering. Omdanning av fibrinogen til fibrin skjer ved oppdeling av fibrinogen til fibrinmonomerer og fibrinopeptider. Fibrinmonomerene aggregerer og danner et fibrinkoagel. Faktor XIII aktiveres til faktor XIIIa ved hjelp av trombin og kalsiumioner, og stabiliserer koagellet ved kryssbinding av fibrinfibre.

Etter hvert som sårtilhelingsprosessen skrider frem, blir økt fibrinolytisk aktivitet indusert av plasmin og nedbryting av fibrin til fibrin nedbrytningsprodukter starter. Proteolytisk nedbrytning av fibrin blir hemmet av antifibrinolytika. Aprotinin finnes i Tisseel som et antifibrinolytisk middel for å hindre prematur nedbrytning av koagelet.

For å bevise effekt, ble det utført *in vivo* studier med fire dyremodeller som imiterte pasientsituasjonen så nært som mulig. Tisseel var effektiv med hensyn til primær og sekundær hemostase samt sårtilheling.

Kliniske studier som viser hemostase og suturstøtte ble utført hos totalt 213 pasienter (120 med Tisseel, 93 med kontrollprodukt) som gjennomgikk karkirurgi med ePTFE graft, hos totalt 70 pasienter (35 med Tisseel, 35 med kontrollprodukt) som gjennomgikk partiell leverreseksjon og hos totalt 317 pasienter (157 med Tisseel, 160 med en tidligere formulering av produktet med enkel virusinaktivering som kontroll) som gjennomgikk hjertekirurgi med en kardiopulmonær-bypass og median sternotomi.

Effekt av Tisseel som et supplement til konvensjonelle kirurgiske metoder ved forsegling av kolon-anastomoser hos traumepasienter som gjennomgår lukking av midlertidige kolostomier, har blitt dokumentert i en randomisert, kontrollert, prospektiv, enkeltcenterstudie gjennomført i 1986, for totalt 120 pasienter (61 med Tisseel, 59 med kontroll).

Effekten av Tisseel brukt for fiksering av sukutant implantert lettvektsnett har blitt bekreftet i en randomisert, kontrollert, multisenter studie gjennomført i årene 2009-2012. Sammenliknet med primær suturer (PS) som kontrollgruppe ble Tisseel brukt til å fikse lettvektsnett både onlay (OMR, N=188, $p=0,0016$ vs PS) og sublay posisjonert (SMR, N=185, $p=0,05$ vs PS) for å forsterke vevet og forebygge forekomst av insisjonshernier i pasientgruppe med høy risiko. Det var ingen forskjell mellom OMR og SMR ($p=0,31$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Tisseel er kun beregnet for bruk på skadet område. Intravaskulær administrasjon er kontraindisert. Følgelig er det ikke utført intravaskulære farmakokinetiske studier hos mennesker.

Farmakokinetiske studier i ulike arter av laboratoriedyr er ikke utført.

Fibrin vevs slim/hemostatika metaboliseres på samme måte som endogent fibrin, ved fibrinolyse og fagocytose.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Både på grunn av produktets natur samt dets spesielle applikasjonsmetode (vanligvis enkel, bare i eksepsjonelle tilfeller gjentatt applikasjon av noen få milliliter) og virkemåte (lokal effekt uten systemisk effekt eller distribusjon til andre organer og vev) er ingen prekliniske sikkerhetsdata tilgjengelige for Tisseel når det gjelder kronisk toksisitet, karsinogenisitet, reproduktiv og utviklingsmessig toksisitet eller immunstimulering.

Toksisitetsstudier ved enkel applikasjon på rotter og kaniner indikerte ingen akutt toksisitet for Tisseel. Videre ble det ikke observert noen tegn på mutagenisitet i aktuelle *in vitro*-forsøk. Tetningsproteinopløsningen ble også tolerert godt *in vitro* av humane fibroblastkulturer som demonstrerte utmerket cellulær kompatibilitet og ikke-cytotoksitet. Basert på en detaljert litteraturgjennomgang kan enhver negativ innvirkning eller toksisitet som skyldes residuale oppløsnings-/detergentreagenser på Tisseel utelukkes.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Komponent 1: Tetningsproteinoppløsning:

Humant albumin
L-histidin
Niacinamid
Natriumsitratdihydrat
Polysorbat 80 (Tween 80)
Vann til injeksjonsvæsker

Komponent 2: Trombinoppløsning:

Humant albumin
Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Preparater som inneholder oksydert cellulose skal ikke brukes sammen med Tisseel, fordi den lave pH-verdien påvirker trombinets aktivitet.

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares og transporteres nedfrosset (ved ≤ -20 °C) uten avbrudd før applikasjon.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Det uåpnede produktet, tint ved opptil 25 °C, kan oppbevares ved høyst 25 °C i opptil 72 timer. Hvis oppløsningen ikke brukes innen 72 timer etter tining, skal Tisseel destrueres.

Når oppløsningen er tint, skal den ikke under noen omstendighet fryses ned igjen eller settes tilbake i kjøleskap.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Innhold i pakning med PRIMA-sprøyte:

- 1 ml, 2 ml eller 5 ml tetningsproteinoppløsning og 1 ml, 2 ml eller 5 ml trombinoppløsning i en ferdigfylt tokammersprøyte (polypropylen), lukket med en beskyttelseshette, pakket i to poser og med et utstyr med 2 forbindelsesstykker og 4 applikasjonskanyler.

Eller

Innhold i pakning med AST-sprøyte:

- 1 ml, 2 ml eller 5 ml tetningsproteinoppløsning og 1 ml, 2 ml eller 5 ml trombinoppløsning i en ferdigfylt tokammersprøyte (polypropylen), lukket med en beskyttelseshette, pakket i to poser og med et utstyr med 2 forbindelsesstykker, 4 applikasjonskanyler og et dobbelt sprøytetempel.

Eller

Innhold i pakning med Duo Syringe System:

- 1 ml, 2 ml eller 5 ml tetningsproteinoppløsning og 1 ml, 2 ml eller 5 ml trombinoppløsning i to ferdigfylte sprøyter (polypropylen), lukket med en beskyttelseshette, pakket i to poser og med et utstyr med 2 forbindelsesstykker og 4 applikasjonskanyler.

Pakningsstørrelser:

Tisseel er tilgjengelig i følgende pakningsstørrelser: 1x2 ml (1 ml + 1 ml), 1x4 ml (2 ml + 2 ml) og 1x10 ml (5 ml + 5 ml).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Andre hjelpemidler for applikasjon av produktet kan skaffes fra Baxter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**Generelt**

Før Tisseel administreres, skal alle omkringliggende områder dekkes godt til for å hindre vevsadhesjon på uønskede steder.

Hansker og instrumenter fuktes med natriumkloridoppløsning før kontakt for å hindre at Tisseel fester seg til disse.

Veiledning for liming av overflater: En pakning Tisseel 2 ml (dvs. 1 ml tetningsproteinoppløsning pluss 1 ml trombinoppløsning) er tilstrekkelig for en overflate på minst 10 cm².

Dosen som kreves, avhenger av størrelsen på overflaten som skal limes.

IKKE appliser de to komponentene i Tisseel separat. Begge komponentene må appliseres sammen.

IKKE eksponer Tisseel for temperaturer over 37 °C. IKKE benytt mikrobølgeovn.

IKKE tin produktet ved å holde det i hendene dine.

IKKE bruk Tisseel før det er helt tint og varmet til 33 °C – 37 °C.

Fjern beskyttelseshetten på sprøyten først når tiningen og oppvarmingen er ferdig.

For PRIMA-sprøyte: Den enkleste måten å fjerne beskyttelseshetten fra sprøyten på er å vippe den frem og tilbake og deretter dra beskyttelseshetten av sprøyten.

Trykk ut all luft fra sprøyten og fest deretter forbindelsesstykket og applikasjonskanylen.

Håndtering og tilberedning

Både tetningsproteinoppløsningen og trombinoppløsningen befinner seg i en bruksklar sprøyte. Preparatet er pakket under aseptiske forhold i to sterile poser. Den indre posen og dens innhold er sterilt så lenge den ytre emballasjen er intakt. Overfør den sterile indre posen og innholdet til det sterile området ved bruk av steril teknikk.

Den bruksklare sprøyten kan tines OG varmes opp ved å bruke en av de følgende metodene:

1. **Rask tining/oppvarming (sterilt vannbad) – anbefalt metode**
2. Tining/oppvarming i usterilt vannbad
3. Tining/oppvarming i inkubator
4. Den ferdigfylte sprøyten kan også tines og oppbevares ved romtemperatur (ikke over 25 °C) i opptil 72 timer. Den må varmes opp før bruk.

1) Rask tining/oppvarming (sterilt vannbad) – anbefalt metode

Det anbefales å tine og varme opp begge vevslimkomponentene i et sterilt vannbad ved en temperatur på 33–37 °C.

- Temperaturen i vannbadet må ikke overskride 37 °C. Kontroller det angitte temperaturområdet ved å overvåke vanntemperaturen med et termometer, og bytt vannet om nødvendig.
- Når et sterilt vannbad brukes til tining og oppvarming, skal den ferdigfylte sprøyten tas ut av posene før den plasseres i det sterile vannbadet.

Instruksjoner:

Ta den indre posen inn i det sterile området, ta den ferdigfylte sprøyten ut av den indre posen og

plasser den direkte i det sterile vannbadet. Vær sikker på at innholdet i den ferdigfylte sprøyten er fullstendig nedsunket i vann.

Tabell 1: Minimum tining- og oppvarmingstider ved bruk av et sterilt vannbad

Paknings- størrelse	Minimum tining-/oppvarmingstider 33 °C til 37 °C sterilt vannbad Preparat uten poser		
	PRIMA-sprøyte	AST-sprøyte	Duo Syringe System
2 ml	5 minutter	5 minutter	8 minutter
4 ml	5 minutter	5 minutter	9 minutter
10 ml	10 minutter	12 minutter	13 minutter

2) Tining/oppvarming i et usterilt vannbad

Instruksjoner:

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten inne i begge posene og plasser den i et vannbad utenfor det sterile området i tilstrekkelig lang tid (se tabell 2). Vær sikker på at posene forblir nedsunket i vannet under hele tiningstiden. Etter tining fjernes posene fra vannbadet, tørk den ytre posen og ta den indre posen med den ferdigfylte sprøyten inn i det sterile området.

Tabell 2: Minimum tining- og oppvarmingstider ved bruk av et usterilt vannbad

Paknings- størrelse	Minimum tining-/oppvarmingstider 33 °C til 37 °C ikke-sterilt vannbad Preparat i poser		
	PRIMA-sprøyte	AST-sprøyte	Duo Syringe System
2 ml	15 minutter	30 minutter	31 minutter
4 ml	20 minutter	40 minutter	46 minutter
10 ml	35 minutter	80 minutter	64 minutter

3) Tining/oppvarming i inkubator

Instruksjoner:

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten inne i begge posene og plasser den i en inkubator utenfor det sterile området i tilstrekkelig lang tid (se tabell 3). Etter tining/oppvarming ta posene ut av inkubatoren, fjern den ytre posen og ta den indre posen med den ferdigfylte sprøyten inn i det sterile området.

Tabell 3: Minimum tining- og oppvarmingstider i en inkubator

Paknings- størrelse	Minimum tining-/oppvarmingstider 33 °C til 37 °C, inkubator Preparat i poser		
	PRIMA-sprøyte	AST-sprøyte	Duo Syringe System
2 ml	40 minutter	40 minutter	62 minutter
4 ml	50 minutter	85 minutter	77 minutter
10 ml	90 minutter	105 minutter	114 minutter

4) Tining ved romtemperatur (ikke over 25 °C) FØR oppvarming

Instruksjoner:

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten inne i begge posene og tin den ved romtemperatur utenfor det sterile området i tilstrekkelig lang tid (se tabell 4). Når det er tint, varmes produktet opp for bruk ved å

varme det i den ytre posen i en inkubator.

Tabell 4: Minimum tiningstider ved romtemperatur utenfor det sterile området og tilleggstid for oppvarming i en inkubator til 33°C til 37 °C

Paknings- størrelse	Minimum tiningstider for preparat ved romtemperatur (høyst 25 °C) etterfulgt av tilleggstid for oppvarming før bruk, i en inkubator ved 33 °C til maksimalt 37 °C Preparat i poser					
	PRIMA-sprøyte		AST		Duo Syringe System	
	Tining ved romtemperat- ur	Oppvarmin- g i inkubator	Tining ved romtemperat- ur	Oppvarmin- g i inkubator	Tining ved romtemperat- ur	Oppvarming i inkubator (33-37 °C)
2 ml	80 minutter	+11 minutter	60 minutter	+ 15 minutter	82 minutter	+ 28 minutter
4 ml	90 minutter	+13	110 minutter	+ 25	117 minutter	+ 30 minutter
10 ml	160 minutter	+25	160 minutter	+ 35	167 minutter	+ 44 minutter

Etter tining ved romtemperatur må produktet brukes innen 72 timer etter at det ble tatt ut av fryseren.

Stabilitet etter tining

Etter tining og oppvarming (ved temperaturer mellom 33 °C og 37 °C, metode 1, 2 og 3) har kjemisk og fysisk produktstabilitet blitt demonstrert i 12 timer ved 33 °C til 37 °C.

For produkt **tint** ved romtemperatur i uåpnet pose (metode 4) har kjemisk og fysisk produktstabilitet blitt demonstrert i 72 timer, ved temperaturer som ikke overstiger 25 °C. Varm opp til 33 °C til 37 °C umiddelbart før bruk.

Produktet skal brukes umiddelbart etter oppvarming til 33 °C til 37 °C sett fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre metoden som er benyttet under åpning/tining utelukker risiko for mikrobiell kontaminering.

Hvis det ikke brukes umiddelbart er lagringstid og –forhold under bruk brukerens ansvar.

Skal ikke fryses på nytt eller settes tilbake i kjøleskap når tining er påbegynt.

Håndtering etter tining / før applikasjon

Hold de to vevslimkomponentene ved 33 °C - 37 °C frem til bruk, for optimal blanding av de to oppløsningene og optimal stivning av fibrin vevslimet.

Tetningsprotein- og trombinoppløsningene bør være klare eller svakt opalesente. Ikke bruk oppløsninger som er uklare eller som har utfellinger. Kontroller visuelt det tinte produktet før bruk for partikler, misfarging eller andre forandringer i dets utseende. Dersom et av de ovennevnte inntreffer, skal oppløsningene destrueres.

Den tinte tetningsproteinoppløsningen skal være flytende, men lett viskøs. Hvis oppløsningen har konsistens som en gel i fast form, må det antas at den er blitt denaturert (muligens på grunn av brudd i kjeden med kald lagring eller ved høy temperatur under oppvarming). Hvis dette er tilfellet, skal Tisseel IKKE under noen omstendighet brukes.

- Ta sprøyten ut av posene kort tid før bruk.
- Bruk Tisseel kun når det er fullstendig tint og oppvarmet (væske-konsistens).
- Fjern beskyttelseshetten fra sprøyten umiddelbart før bruk.

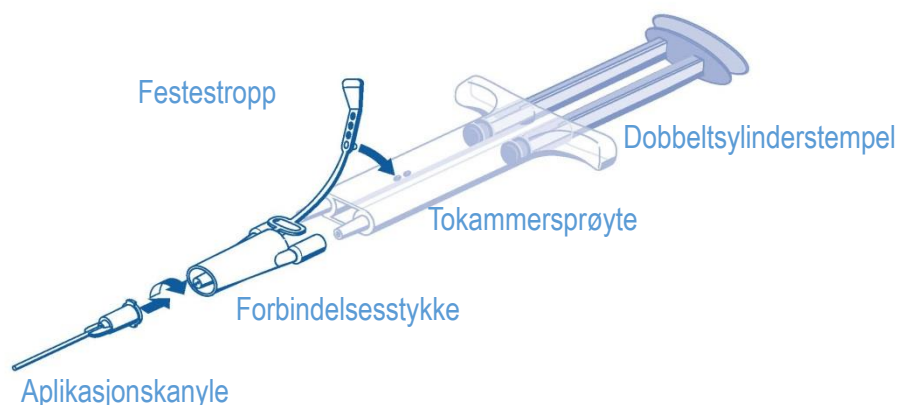
For PRIMA-sprøyte: Den enkleste måten å fjerne beskyttelseshetten fra sprøyten på er å vippe den frem og tilbake og deretter dra beskyttelseshetten av sprøyten.

Administrasjon med PRIMA-sprøyte:

For applikasjon, koble den ferdigfylte tokammersprøyten med tetningsproteinoppløsningen og

trombinoppløsningen til et forbindelsesstykke og en applikasjonskanyle. Begge delene finnes i det medfølgende settet med applikasjonsutstyr. Det felles stempelet for den ferdigfylte tokammersprøyten, sørger for at like volumer av de to vevslimkomponentene blir ført gjennom forbindelsesstykket og inn i applikasjonskanylen der de blir blandet og sprøytet ut.

Bruksanvisning for PRIMA-sprøyte



- Trykk ut all luft fra sprøyten før en påføringsenhet festes.
- Plasser forbindelsesstykket og fest det til siden av sprøyten ved å putte stroppen på festepunktet.
- Koble munnstykkene på den ferdigfylte tokammersprøyten til forbindelsesstykket. Kontroller at de sitter godt.
 - Fest forbindelsesstykket til den ferdigfylte tokammersprøyten med festestroppen.
 - Hvis festestroppen slites av, brukes reserveforbindelsesstykket som finnes i settet.
 - Hvis et reserveforbindelsesstykke ikke er tilgjengelig, kan systemet likevel brukes hvis det sikres at forbindelsen er godt festet og ikke lekker.
 - IKKE trykk ut luften som er igjen i forbindelsesstykket.
- Sett en applikasjonskanyle på forbindelsesstykket.
 - IKKE trykk ut luften som er igjen i forbindelsesstykket og i applikasjonskanylen før den egentlige administrasjonen starter, siden kanyleåpningen ellers kan bli tett.

Administrasjon

Før Tisseel påføres såroverflaten, må såret tørkes med standard teknikker (f.eks. periodisk påføring av kompresser, vattpinner, bruk av sugeapparater). Ikke bruk luft eller gass under trykk for å tørke overflaten.

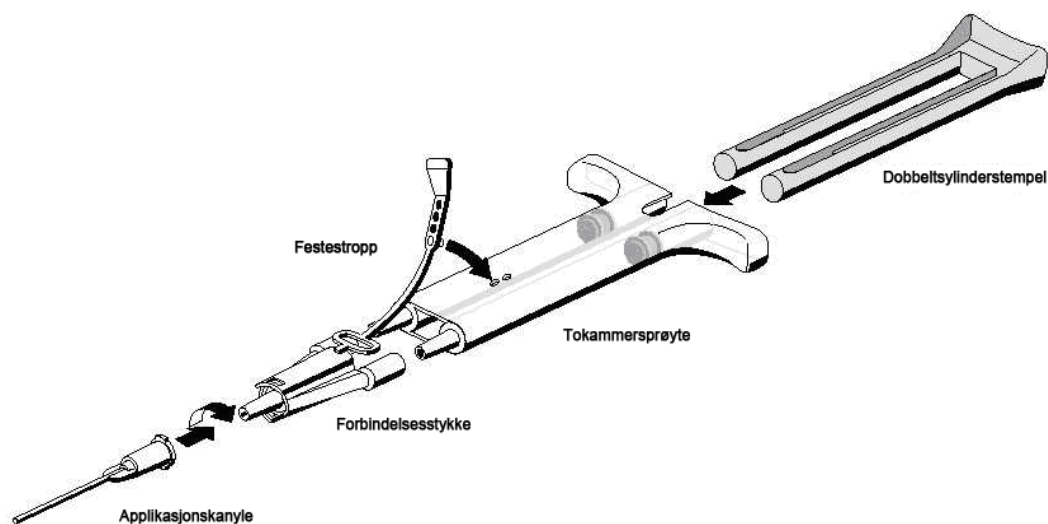
- Appliser den blandede tetningsprotein-trombin-oppløsningen på overflaten som skal behandles eller på overflatene på delene som skal limes ved å trykke langsomt på baksiden av dobbeltsylinderstempelet.
- I kirurgiske prosedyrer som krever bruk av minimale volumer av fibrin vevslim, er det anbefalt å trykke ut og kaste de første få dråpene av preparatet.
- Etter applisering av Tisseel bør det gå minst 2 minutter for å oppnå tilstrekkelig polymerisering.

Eller

Administrasjon med AST sprøyte:

For applikasjon, koble den ferdigfylte tokammersprøyten med tetningsproteinoppløsningen og trombinoppløsningen til et forbindelsesstykke og en applikasjonskanyle. Begge delene finnes i det medfølgende settet med applikasjonsutstyr. Det felles stempelet for den ferdigfylte tokammersprøyten, som også finnes i settet med applikasjonsutstyr, sørger for at like volumer av de to vevslimkomponentene blir ført gjennom forbindelsesstykket før de blir blandet i applikasjonskanylen og sprøytet ut.

Bruksanvisning for AST-sprøyte



- Trykk ut all luft fra sprøyten før en påføringsenhet festes.
- Plasser forbindelsesstykket og fest det til siden av sprøyten ved putte stroppen på festepunktet.
- Koble munnstykkene på den ferdigfylte tokammersprøyten til forbindelsesstykket. Kontroller at de sitter godt.
 - Fest forbindelsesstykket til den ferdigfylte tokammersprøyten med festestroppen.
 - Hvis festestroppen slites av, brukes reserveforbindelsesstykket som finnes i settet.
 - Hvis et reserveforbindelsesstykke ikke er tilgjengelig, kan systemet likevel brukes hvis det sikres at forbindelsen er godt festet og ikke lekker.
 - IKKE trykk ut luften som er igjen i forbindelsesstykket.
- Sett en applikasjonskanyle på forbindelsesstykket.
 - IKKE trykk ut luften som er igjen i forbindelsesstykket og i applikasjonskanylen før den egentlige administrasjonen starter, siden kanyleåpningen ellers kan bli tett.

Administrasjon

Før Tisseel påføres såroverflaten, må såret tørkes med standard teknikker (f.eks. periodisk påføring av kompresser, vattpinner, bruk av sugeapparater). Ikke bruk luft eller gass under trykk for å tørke overflaten.

- Appliser den blandede tetningsprotein-trombin-oppløsningen på overflaten som skal behandles eller på overflatene på delene som skal limes ved å trykke langsomt på baksiden av dobbeltsylinderstempelet.
- I kirurgiske prosedyrer som krever bruk av minimale volumer av fibrin vevslim, er det anbefalt å trykke ut og kaste de første få dråpene av preparatet.

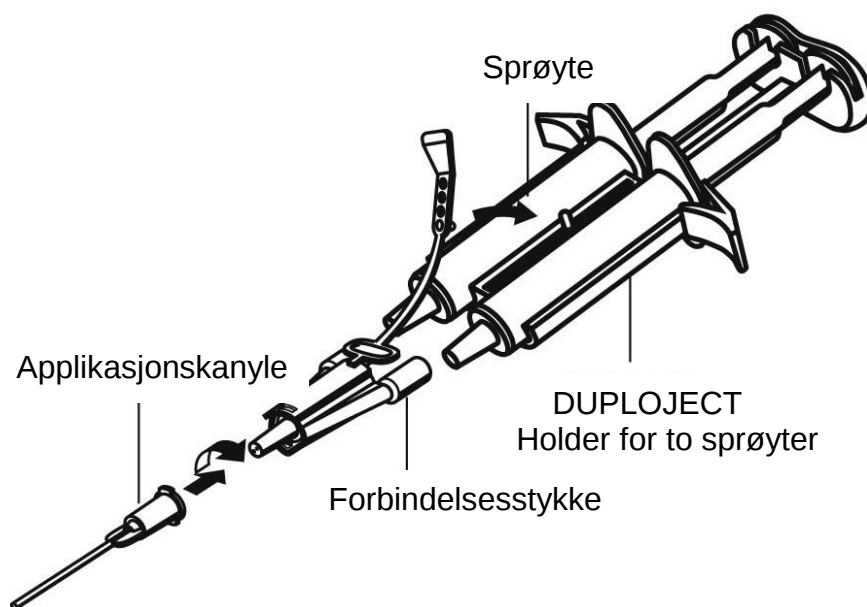
- Etter applisering av Tisseel bør det gå minst 2 minutter for å oppnå tilstrekkelig polymerisering.

Eller

Administrasjon med Duo Syringe System:

For applikasjon, koble de to engangssprøytene med tetningsproteinoppløsning og med trombinoppløsning til et forbindelsesstykke og en applikasjonskanyle slik vedlagt i det medfølgende applikasjonsutstyret (DUPLOJECT COMBI). Det felles stempelet i 'DUPLOJECT Holder for to sprøyter' sørger for at like volumer blir ført gjennom forbindelsesstykket og inn i applikasjonskanylen hvor de blandes og deretter sprøytes ut.

Bruksanvisning for Duo Syringe System



- Trykk ut all luft fra sprøyten før en påføringsenhet festes.
- Plasser forbindelsesstykket og fest det til siden av sprøyten ved å putte stroppen på festepunktet.
- Koble munnstykkene på Duo Syringe Systemet til forbindelsesstykket. Kontroller at de sitter godt.
 - Fest forbindelsesstykket ved å feste festestroppen til 'DUPLOJECT Holder for to sprøyter'.
 - Hvis festestroppen slites av, brukes reserveforbindelsesstykket som finnes i settet.
 - Hvis et reserveforbindelsesstykke ikke er tilgjengelig, kan systemet likevel brukes hvis det sikres at forbindelsen er godt festet og ikke lekker.
 - IKKE trykk ut luften som er igjen i forbindelsesstykket.
- Sett en applikasjonskanyle på forbindelsesstykket.
 - IKKE trykk ut luften som er igjen i forbindelsesstykket og applikasjonskanylen før den egentlige administrasjonen starter, siden kanyleåpningen ellers kan bli tett.

Administrasjon

Før Tisseel påføres såroverflaten, må såret tørkes med standard teknikker (f.eks. periodisk påføring av kompresser, vattpinner, bruk av sugeapparater). Ikke bruk luft eller gass under trykk for å tørke overflaten.

- Appliser den blandede tetningsprotein-trombin-oppløsningen på overflaten som skal behandles eller på overflatene på delene som skal limes ved å trykke langsomt på baksiden av dobbeltsylinderstempelet.
- I kirurgiske prosedyrer som krever bruk av minimale volumer av fibrin vevslim, er det anbefalt å trykke ut og kaste de første få dråpene av preparatet.
- Etter applisering av Tisseel bør det gå minst 2 minutter for å oppnå tilstrekkelig polymerisering.

Merk:

Hvis applikasjonen av de fibrine vevslimkomponentene blir avbrutt, kan kanylen bli tett. Bytt applikasjonskanylen med en ny umiddelbart før applikasjonen fortsettes. Hvis åpningene i forbindelsesstykket tettes, brukes reserveforbindelsesstykket som finnes i pakken.

Den høye konsentrasjonen av trombin (500 IE/ml) fører til at fibrin vevslimet stivner i løpet av sekunder etter at vevslimkomponentene er blandet.

Fibrin vevslimet kan også appliseres med andre hjelpemidler som leveres av Baxter, og som er spesielt egnet for f.eks. endoskopisk bruk, minimalt invasiv kirurgi eller applikasjon på store områder eller på områder der det er vanskelig å komme til. Når slike applikasjonshjelpemidler brukes, må bruksanvisningen følges nøye.

Ved visse applikasjoner brukes biokompatibelt materiale slik som kollagenduk, som støtte- eller forsterkningsmateriale.

Påføring av spray

Når Tisseel påføres med sprayutstyr, må det benyttes et trykk og en avstand fra vev som er innenfor områdene som anbefales av produsenten, som følger:

Anbefalt trykk, avstand og utstyr for påføring av Tisseel med spray					
Kirurgi	Spraysett som skal brukes	Applikatorspisser som skal brukes	Trykkregulator som skal brukes	Anbefalt avstand fra målvev	Anbefalt spraytrykk
Åpent sår	Tisseel-/Artiss-spraysett	ikke relevant	EasySpray	10–15 cm	1,5–2,0 bar (21,5–28,5 psi).
	Tisseel-/Artiss-spraysett 10-pakning	ikke relevant	EasySpray		
Laparoskopiske/ minimale invasive prosedyrer	ikke relevant	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 Endoskopisk Applikator med Snap Lock			
		Spray Set 360 Endoskopisk Applikator med festestropp (Tether)			
		Utskiftbar spiss			

Når Tisseel sprayeres på, skal endringer i blodtrykk, puls, oksygenmetning og endetidal-CO₂ overvåkes, da det kan forekomme luft- eller gaseemboli (se pkt. 4.2 og 4.4).

Når Tisseel appliseres på avgrensede områder i toraks og mage, anbefales det å bruke Duplospray MIS applikator og regulatorsystem. Vennligst les bruksanvisningen til Duplospray MIS utstyret.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxter Medical AB
Box 63
SE-164 94 Kista
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

09-6772

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12.03.2010

Dato for siste fornyelse: 19.12.2012

10. OPPDATERINGSDATO

21.08.2020