

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Tisseel lösningar till vävnadslim

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Komponent 1 (Proteinlösning till vävnadslim):

Humant fibrinogen (koagulerbart protein)	91 mg ¹ /ml
Humant faktor XIII	0,6 – 10 IE/ml
Syntetiskt aprotinin	3 000 KIE ² /ml

Komponent 2 (Trombinlösning):

Humant trombin	500 IE ³ /ml
Kalciumkloriddihydrat	40 µmol/ml

¹ Total proteinkoncentration 110,5 mg/ml

² 1 EPU (European Pharmacopoeia Unit) motsvarar 1 800 KIU (Kallidinogenase Inactivator Unit)

³ Trombinaktiviteten beräknas enligt den aktuella internationella WHO-standarden för trombin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

1 ml, 2 ml resp. 5 ml djupfryst komponent 1 (vävnadsproteinlösning med aprotinin) och 1 ml, 2 ml resp. 5 ml djupfryst komponent 2 (trombinlösning med kalciumkloriddihydrat). Detta ger en total volym om 2 ml, 4 ml resp. 10 ml färdig lösning vid applicering.

3 LÄKEMEDELSFORM

Lösningar till vävnadslim.

Färglösa till ljusst gula och klara till lätt ogenomskinliga lösningar.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Stödjande behandling när kirurgisk standardteknik inte är tillräcklig (se avsnitt 5.1):

- för att förbättra hemostas. Kliniska fördelar har visats också vid submukös (perilesional) injektion via endoskop för att uppnå hemostas vid blödande ulcus.
- som vävnadslim för att främja tätning eller som suturstöd vid kirurgiska ingrepp inklusive vaskulära ingrepp, gastrointestinala anastomoser, neurokirurgi och kirurgiska ingrepp där kontakt med cerebrospinalvätska eller dura mater kan uppstå (t.ex. ENT-, oftalmisk och spinalkirurgi)
- som vävnadslim för att främja vidhäftning av transplanterat (t.ex. hud, lambåer, nät)

Effektivitet har påvisats även hos heparinbehandlade patienter.

4.2 Dosering och administreringssätt

Användningen av Tisseel begränsas till erfarna kirurger som fått utbildning i användningen av Tisseel.

Dosering

Mängden Tisseel som appliceras och appliceringsfrekvensen ska alltid anpassas till patientens underliggande kliniska behov.

Dosen som appliceras styrs av variabler som, men inte begränsat till, typ av kirurgiskt ingrepp, storlek på området, avsedd applikationsmetod och antal appliceringar.

Applicering av produkten måste individualiseras av ansvarig läkare. Vid kliniska prövningar har individuella doser i typfallet legat mellan 4 och 20 ml. För vissa ingrepp (t.ex. leverskador eller tätning av stora brännskador), kan större mängder behövas.

Den initiala mängden av produkten som ska appliceras på utvald anatomisk plats eller ytområde ska vara tillräcklig för att helt täcka det avsedda appliceringsområdet. Appliceringen kan upprepas, om nödvändigt. Undvik dock att upprepa applicering på ett redan polymeriserat lager Tisseel eftersom Tisseel inte fäster på ett polymeriserat lager. Applicering av de två komponenterna separat, i följd, ska undvikas.

Som riktmärke vid limning av ytor, räcker 1 förpackning Tisseel 2 ml (d.v.s. 1 ml komponent 1 plus 1 ml komponent 2) till ett område på minst 10 cm².

När Tisseel appliceras med sprayteknik, räcker samma mängd för att täcka betydligt större områden, beroende på specifik indikation och det individuella fallet.

Iakttag försiktighet om Tisseel appliceras med hjälp av tryckluft eller trycksatt gas. Instruktioner och försiktighetsåtgärder i användarmanualen för spraytillbehöret ska följas (se även avsnitt 4.4).

Produkter som innehåller oxiderad cellulosa kan minska effekten hos Tisseel och ska inte användas som hjälpmedel vid applicering.

Applicering utanför avsett område ska undvikas.

För att undvika bildning av granulationsvävnad i överskott och för att säkerställa gradvis absorption av det stelade fibrinlimmet, ska endast ett tunt lager av Tisseel appliceras.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Tisseel för barn har inte fastställts.

Administreringssätt

För epileсионell användning.

För att säkerställa optimal säker användning av Tisseel genom sprayning ska följande rekommendationer följas:

Vid öppen kirurgi – en tryckregulator som kan ge ett tryck på högst 2,0 bar (28,5 psi) ska användas.

Vid minimalt invasiva/laparoskopiska ingrepp – en tryckregulator som kan ge ett tryck på högst 1,5 bar (22 psi) och som använder endast koldioxidgas får användas.

Innan Tisseel appliceras måste sårets ytområde torkas med standardteknik (t.ex. upprepad applicering av kompresser eller bomullspinnar, eller med hjälp av suganordningar). Använd inte tryckluft eller trycksatt gas för att torka området.

Tisseel skall endast sprayas på områden som är synliga.

Tisseel ska endast rekonstitueras och administreras i enlighet med instruktionerna och tillsammans med de apparater som rekommenderas för denna produkt (se avsnitt 6.6).

Angående applicering med spray, se avsnitt 4.4 och 6.6 för specifika rekommendationer gällande nödvändigt tryck och avstånd från vävnaden för respektive kirurgiskt ingrepp, samt längd på applikatorspetsar.

Förbered lösningarna enligt beskrivningen i avsnitt 6.6.

För att säkerställa adekvat blandning av komponent 1 och komponent 2 bör de första dropparna av produkt från applikationskanylen tryckas ut och kasseras omedelbart före användning.

4.3 Kontraindikationer

Tisseel får inte appliceras intravaskulärt.

Tisseel får inte appliceras vid överkänslighet mot de aktiva innehållsämnen eller mot något hjälpämne (se även avsnitt 4.4. Varningar och försiktighet).

4.4 Varningar och försiktighet

Enbart för epileсионell användning. Applicera ej intravaskulärt. Injektion av Tisseel i mjukdelar kan medföra anafylaktisk reaktion och/eller lokal vävnadsskada.

Livshotande anafylaktiska reaktioner och/eller tromboemboliska komplikationer kan uppstå om preparatet oavsiktligt appliceras intravaskulärt.

I två retrospektiva icke-randomiserade studier inom coronar by pass-kirurgi där vävnadslim har använts under operation visade patienterna en statistiskt signifikant ökad risk för mortalitet. Trots att ett kausalsamband inte kunnat fastställas i dessa studier, kan en ökad risk bland dessa patienter vid användning av Tisseel inte uteslutas.

Åtgärder ska vidtas för att undvika oavsiktlig intravaskulär administrering av denna produkt. På grund av risken för intravaskulär administrering ska produkten inte injiceras i rikt vaskulariserad vävnad t.ex. nässlemhinnan.

Applicera Tisseel som ett tunt lager. Alltför tjockt lager kan påverka produktens effektivitet och sår läkningsprocessen negativt.

Livshotande/dödlig luft- eller gasembolism har förekommit i samband med användning av sprayset som använder en tryckregulator för att administrera fibrinvävnadslim. Detta verkar vara förknippat med användning av spraysetet vid ett högre tryck än vad som rekommenderas och/eller nära vävnadssytan. Risker verkar vara större när fibrinvävnadslim sprayas med luft jämfört med CO₂ och kan därför inte uteslutas för Tisseel när denna sprayas vid öppen kirurgi.

Vid applicering av Tisseel med hjälp av ett sprayset, var noga med att använda ett tryck som ligger inom det tryckintervall som rekommenderas av tillverkaren av spraysetet (uppgifter om tryck och avstånd finns i tabellen i avsnitt 6.6).

Applicering av Tisseel med hjälp av ett sprayset, ska endast användas om det är möjligt att noga kunna avgöra sprayningsavståndet som rekommenderas av tillverkaren. Spraya inte på närmare avstånd än vad som rekommenderas.

När Tisseel sprayas på ska förändringar i blodtryck, puls, syremättnad och sluttidal CO₂ övervakas med tanke på risken för luft- eller gasembolism (se även avsnitt 4.2).

Enbart Tisseel är inte indicerat för behandling av stora och häftiga arteriella eller venösa blödningar.

Tisseel ska generellt inte användas med sprayset-system på inneslutna kroppsytor. DuploSpray MIS applikator med regulator är enda hjälpmedlet utformat för applicering av Tisseel i inneslutna områden i bröst och buk. Instruktioner och varningar i bruksanvisningen för DuploSpray MIS måste följas noggrant.

Om vävnadslim appliceras på inneslutna kroppsytor ska risken för kompressionskomplikationer beaktas.

Som med alla proteinprodukter finns en risk för allergiska reaktioner och överkänslighet. Tecken på överkänslighet är utslag, allmän urtikaria, tryck över bröstet, andningssvårigheter, hypotoni. Om dessa symptom uppkommer måste behandlingen omedelbart avbrytas och applicerad produkt avlägsnas. Chock behandlas i enlighet med gällande rutin. Fatale anafylaktiska reaktioner, inklusive anafylaktisk shock, har rapporterats för Tisseel.

Tisseel innehåller syntetiskt protein (aprotinin). Även vid strikt lokal applicering finns en risk för anafylaktisk reaktion, på grund av förekomsten av aprotinin. Risker tycks vara högre vid tidigare exponering för produkten, även om toleransen då var god. Därför ska all användning av aprotinin eller produkter som innehåller aprotinin noteras i patientens journal. Användning av Tisseel till patienter som är allergiska mot bovin aprotinin ska utvärderas noga eftersom syntetiskt aprotinin och bovin aprotinin är strukturellt identiska.

Humant fibrinogen, faktor XIII och trombin tillverkas av human plasma. Standardåtgärder för att förhindra att infektioner överförs från läkemedel som är tillverkade av humant blod eller plasma inkluderar urval av givare, test av individuella donationer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer samt att effektiva tillverkningssteg för inaktivering/eliminering av virus är en del av tillverkningsprocessen. Trots det kan risken för överföring av infektiösa agens inte helt uteslutas när läkemedel framställda av humant blod eller human plasma administreras. Detta gäller även nya, hittills okända virus samt andra patogener.

De åtgärder som vidtagits anses effektiva mot höljeförsedda virus som humant immunbristvirus (HIV), hepatit B-virus (HBV) och hepatit C-virus (HCV) och mot det icke höljeförsedda viruset hepatit A-virus (HAV).

Åtgärderna kan vara av begränsat värde mot icke höljeförsedda virus som parvovirus B19.

Infektion av parvovirus B19 kan vara allvarligt för gravida kvinnor (infektion av foster) och för personer med nedsatt immunförsvar eller ökad produktion av röda blodkroppar (t.ex. hemolytisk anemi).

Det rekommenderas bestämt att produktens namn och satsnummer noteras varje gång en patient får Tisseel för att upprätthålla en koppling mellan patienten och produktens satsnummer.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. I likhet med andra jämförbara produkter eller trombinlösningar kan produkten denatureras vid exponering för lösningar som innehåller alkohol, jod eller tungmetaller (t.ex. antiseptiska lösningar). Sådana ämnen bör i möjligaste mån avlägsnas innan produkten appliceras.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Vävnadslimmets säkerhet vid användning under graviditet och amning har inte fastställts i kontrollerade kliniska studier. Experimentella djurstudier är otillräckliga för att utvärdera säkerheten vad gäller fortplantning, embryonal- och fosterutveckling, havandeskapsprocess samt peri- och postnatal utveckling. P.g.a. detta ska produkten ges till gravida eller ammande kvinnor endast då ett uttalat behov föreligger. För information om parvovirus B19 infektion, se avsnitt 4.4.

Effekterna av Tisseel på fertilitet har inte fastställts

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Överkänslighet eller allergiska reaktioner (så som angioödem, brännande och stickande känsla vid appliceringen, bronkospasm, frossa, värmevallningar, urtikaria, huvudvärk, utslag, hypotension, letargi, illamående, rastlöshet, takykardi, tryck över bröstet, sveda, kräkningar, andningssvårigheter) kan i sällsynta fall uppstå hos patienter som behandlats med fibrinlim/hemostatika.

I enskilda fall har dessa reaktioner utvecklats till allvarlig anafylaxi. Sådana reaktioner kan speciellt uppstå om preparatet appliceras upprepade gånger, eller ges till patienter som har konstaterats överkänsliga mot aprotinin (se avsnitt 4.4) eller någon annan av produktens beståndsdelar.

Även om toleransen vid en andra behandling med Tisseel var god, kan fortsatt behandling med Tisseel eller systemisk behandling med aprotinin leda till allvarliga anafylaktiska reaktioner.

Vid överkänslighetsreaktion ska behandlingen avslutas och lämplig behandling sättas in.

Injektion av Tisseel i mjukdelar kan medföra anafylaktisk reaktion och/eller lokal vävnadsskada (se avsnitt 4.4).

I enstaka fall kan antikroppar mot beståndsdelar i fibrinlim/hemostatikaprodukter uppstå. Oavsiktlig intravaskulär injektion kan leda till tromboembolisk händelse och DIC, och det finns även risk för anafylaktisk reaktion (se avsnitt 4.4).

För information om virussäkerhet, se avsnitt 4.4.

Biverkningarna i detta avsnitt har rapporterats från kliniska prövningar som undersökt säkerhet och effekt hos Tisseel, och från marknadserfarenheter av fibrinlim från Baxter. I de kliniska studierna användes Tisseel som stödande behandling vid hjärtkirurgi, kärlkirurgi, höftbyteskirurgi samt för lever- och mjältekirurgi.

Andra kliniska prövningar har inkluderat limning av lymfgångar hos patienter som undergick lymfnoddissektion, limning av kolonanastomos och limning av dura i fossa posterior. I dessa studier fick totalt 1146 patienter fibrinlim från Baxter.

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organklass	MedDRA-term	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	Ökad mängd nedbrytningsprodukter från fibrin	Mindre vanliga
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner*	Ingen känd frekvens
	Anafylaktiska reaktioner*	Ingen känd frekvens
	Anafylaktisk chock*	Ingen känd frekvens
	Urtikaria	Ingen känd frekvens
	Parestesier	Ingen känd frekvens
	Bronkospasm	Ingen känd frekvens
	Väsande andning	Ingen känd frekvens
	Pruritus	Ingen känd frekvens
	Erytem	Ingen känd frekvens
	Angioödem	Ingen känd frekvens
	Värmevallning	Ingen känd frekvens
Hjärtat	Bradykardi	Ingen känd frekvens
	Takykardi	Ingen känd frekvens
Blodkärl	Hypotoni	Sällsynta
	Arteriell emboli	Ingen känd frekvens
	Luftemboli***	Ingen känd frekvens
	Cerebral artäremboli	Ingen känd frekvens
	Cerebral infarkt**	Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Illamående	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	Urtikaria	Ingen känd frekvens
	Försämrad läkning	Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Smärta i samband med ingreppet	Mindre vanliga

* anafylaktiska reaktioner och anafylaktisk chock har i vissa fall varit fatale

** resultat av intravaskulär administrering i sinus petrosus superioris

*** i likhet med andra fibrinlim har livshotande/dödlig luft- eller gasembolism förekommit i samband med användning av sprayset med tryckluft eller trycksatt gas. Detta verkar vara förknippat med felaktig användning av spraysetet (t.ex högre tryck än vad som rekommenderas och nära vävnadsytan).

Klassreaktioner

Andra biverkningar som associerats med klassen fibrinlim/hemostatika inkluderar: Överkänslighetsreaktioner som kan visa sig som irritation på appliceringsområdet, obehagskänsla i bröstet, frossa, huvudvärk, letargi, rastlöshet och kräkning.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: lokala hemostatika, ATC-kod: B02BC30 (kombinationer).

Fibrinadhesionssystemet initierar den sista fasen vid fysiologisk blodkoagulation. Omvandlingen av fibrinogen till fibrin sker genom att fibrinogen delas i fibrinmonomerer och fibrinpeptider.

Fibrinmonomererna aggregerar och bildar ett fibrinkoagel. Trombin aktiverar faktor XIII till faktor XIIIa, som i sin tur tvärbinder fibrin. Kalciumjoner krävs för både omvandlingen av fibrinogen och tvärbindningen av fibrin.

Allt eftersom sårläkningsprocessen fortskrider ökar den fibrinolytiska aktiviteten genom plasmin och dekompositionen av fibrin till fibrinbrytningsprodukter inleds. Proteolytisk nedbrytning av fibrin hämmas av antifibrinolytika. Tisseel innehåller aprotinin som är ett antifibrinolytikum.

Kliniska studier avseende hemostas, tätning och vävnadslimning har utförts på minst 4 706 patienter.

Dessa studier utfördes vid en mängd olika kirurgiska specialiteter, kirurgiska ingrepp och med olika appliceringstekniker, inklusive, men inte begränsat till, endoskopisk behandling (n=339), kärlkirurgi (n=483, inklusive kardiovaskulära ingrepp), gastrointestinala anastomoser (n=1 114), neurokirurgi (n=511) och behandling av barn (ålder 4-134 månader: n=14).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Tisseel är enbart avsett för epilesionell användning. Intravaskulär administrering är kontraindicerad. Till följd av detta har intravaskulära farmakokinetiska studier på människa inte utförts.

Fibrinlim/hemostatika metaboliseras på samma sätt som endogent fibrin genom fibrinolys och fagocytos.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

På grund av dess egenskaper så väl som dess speciella appliceringsmetod och verkningsmekanism (vanligen enstaka, i sällsynta fall upprepade applicering av små mängder; lokal verkan), finns inga prekliniska säkerhetsuppgifter tillgängliga för Tisseel vad gäller akut toxicitet, subakut och kronisk toxicitet, karcinogenicitet eller immunstimulering. Varken de proteiner som ingår i Tisseel, kalciumklorid eller något av hjälpämnen (se avsnitt 6.1) har mutagena effekter.

Djurstudier på råttor har visat att Tisseel är säkert med avseende på lokal toxicitet. Höga doser av aprotinin som injicerats intravenöst på dräktiga råttor hade inga embryotoxiska eller teratogena effekter.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Komponent 1:

Humant albumin
L-histidin
Niacinamid
Natriumcitratdihydrat
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

Komponent 2:

Humant albumin
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Produkter som innehåller oxiderad cellulosa kan minska effektiviteten hos Tisseel och ska inte användas som hjälpmedel vid applicering.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Den tinade lösningen kan användas i upp till 72 timmar om den förvaras i oöppnad, oskadad, steril förpackning vid högst 25°C.

Den tinade och uppvärmda lösningen kan användas i upp till 12 timmar om den förvaras i oöppnad, oskadad, steril förpackning vid högst 37°C.

Om Tisseel inte används inom de angivna tidsintervallen ovan efter upptining, måste lösningarna kasseras.

Får ej frysas på nytt eller förvaras kallt efter upptining.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i djupfrys tillstånd (-20°C eller kallare). Fryskedjan får ej brytas före användning. Förvara sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Får ej frysas på nytt eller placeras i kylskåp efter tining

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tisseel tillhandahålls i en av följande förpackningar:

- PRIMA-spruta, en dubbelkammarspruta av polypropen tillsuten med skyddskapsel på mynningen, för engångsbruk

eller

- AST-spruta, en dubbelkammarspruta av polypropen tillsuten med skyddskapsel på mynningen, för engångsbruk
- eller
- Duo-enhet, två sprutor av polypropen som är fixerade i en Duploject-hållare. Båda sprutornas mynningar är tillslutna med skyddskapslar, för engångsbruk.

Innehåll i förpackningen med PRIMA-sprutan:

- En förfylld spruta med två behållare (av polypropen) innehållande 1 ml, 2 ml eller 5 ml komponent 1 och respektive 1 ml, 2 ml eller 5 ml komponent 2. Sprutspetsen är försedd med en skyddskapsel. Sprutan är förpackad i två påsar.
- Ett set applikationstillbehör bestående av 2 huvudmunstycken och 4 applikationskanyler.

2 ml sprutan är graderad från 0,2 till 2 ml i intervall om 0,1 ml. 5 ml sprutan är graderad från 0,2 till 5 ml i intervall om 0,2 ml.

Förpackningsstorlekar:

- 1 eller 10 st Tisseel 2 ml (innehåller 1 ml komponent 1 och 1 ml komponent 2)
- 1 eller 10 st Tisseel 4 ml (innehåller 2 ml komponent 1 och 2 ml komponent 2)
- 1 eller 10 st Tisseel 10 ml (innehåller 5 ml komponent 1 och 5 ml komponent 2).

Innehåll i förpackningen med AST-sprutan:

- En förfylld dubbelkammarspruta som innehåller 1 ml, 2 ml resp. 5 ml djupfryst komponent 1 i ena kammaren och 1 ml, 2 ml resp. 5 ml djupfryst komponent 2 i andra kammaren.
- Ett set applikationstillbehör (DUO Set: 2 huvudmunstycken, 4 applikationskanyler (trubbiga), 1 dubbelkolv).

2 ml sprutan är graderad från 0,2 till 2 ml i intervall om 0,1 ml. 5 ml sprutan är graderad från 0,2 till 5 ml i intervall om 0,2 ml.

Förpackningsstorlekar:

- Tisseel 2 ml (innehåller 1 ml komponent 1 och 1 ml komponent 2)
- Tisseel 4 ml (innehåller 2 ml komponent 1 och 2 ml komponent 2)
- Tisseel 10 ml (innehåller 5 ml komponent 1 och 5 ml komponent 2)

Innehåll i förpackningen med Duo-enheten:

- En förfylld Duo-enhet som innehåller 1 ml, 2 ml resp. 5 ml djupfryst komponent 1 i ena sprutan och 1 ml, 2 ml resp. 5 ml djupfryst komponent 2 i andra sprutan.
- Ett set applikationstillbehör (Duploject Combi: 2 huvudmunstycken, 4 applikationskanyler (trubbiga))

2 ml sprutan är graderad från 0,2 till 2 ml i intervall om 0,2 ml. 5 ml sprutan är graderad från 0,2 till 5 ml i intervall om 0,5 ml.

Förpackningsstorlekar:

- 1 eller 10 st Tisseel 2 ml (innehåller 1 ml komponent 1 och 1 ml komponent 2)
- 1 eller 10 st Tisseel 4 ml (innehåller 2 ml komponent 1 och 2 ml komponent 2)
- 1 eller 10 st Tisseel 10 ml (innehåller 5 ml komponent 1 och 5 ml komponent 2)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Andra tillbehör för applicering av produkten tillhandahålls av Baxter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Allmänt

- När Tisseel har tagits ur frysen får den inte frysas på nytt eller förvaras kallt (komponent 1 bildar gel i kylskåpstemperatur).
- Före applicering av Tisseel ska de delar av kroppen som inte ska behandlas täckas för att förhindra vävnadslimning i oönskade områden.
- För att förhindra Tisseel från att fästa vid handskar och instrument, fukta dessa med saltlösning.
- De två Tisseel-komponenterna får INTE appliceras separat. Båda komponenterna måste appliceras samtidigt.
- Efter att lösningarna har blandats börjar fibrinlimmet stelna inom några sekunder på grund av den höga trombinkoncentrationen (500 IU/ml).
- Den exakta dosen är beroende av hur stor yta som ska limmas.
- Tisseel får INTE utsättas för högre temperaturer än 37°C . Värm INTE produkten i mikrovågsugn.
- Tina INTE produkten genom att hålla den mellan händerna.
- Tisseel får INTE användas förrän produkten har tinat helt och värmts upp till 33 – 37°C.
- Ta inte av skyddskapseln från sprutan förrän produkten har tinats och värmts och är klar för användning.
- Tryck ut all luft från sprutan och montera sedan huvudmunstycket och applikationskanylen.

Om appliceringen av lösningarna avbryts, börjar kanylen direkt att täppas igen. Ersätt applikationskanylen med en ny precis innan appliceringen påbörjas igen. Om huvudmunstyckets öppningar har täppts igen, använd det medföljande reservmunstycket.

Även andra tillbehör från BAXTER som är speciellt anpassade för t.ex. endoskopisk användning, minimal invasiv kirurgi, applicering på stora eller svåråtkomliga områden kan användas. När dessa appliceringstillbehör används ska bruksanvisningarna för tillbehören följas noggrant.

Anvisningar för hantering och beredning

Komponent 1 och komponent 2 tillhandahålls i en spruta för engångsbruk som är färdig att användas. Produkten är förpackad i två sterila påsar under aseptiska förhållanden. Den inre förpackningen och dess innehåll är sterila om inte den yttre förpackningen har skadats. Använd steril teknik för att ta ut den sterila innerpåsen och dess innehåll i operationssalen.

Den förfyllda sprutan kan tinas och värmas på något av följande sätt:

1. **Snabb tining/värmning (sterilt vattenbad) – Rekommenderas**
2. Tining/värmning i ett icke-sterilt vattenbad, öppnad i förpackningpåsar
3. Tining/värmning i inkubator, öppnad i förpackningpåsar
4. Sprutan kan också tinas och förvaras i rumstemperatur (upp till 25°C) i upp till 72 timmar. Produkten måste värmas innan den används.

1) Snabb tining/värmning (sterilt vattenbad) – Rekommenderas

Det rekommenderas att tina och värma de två lösningarna genom att använda ett sterilt vattenbad med en temperatur på 33 – 37° C. Vattenbadet får ej överstiga 37° C. För att kontrollera det specificerade temperaturintervallet ska vattentemperaturen övervakas med termometer och vattnet ska bytas vid behov. Om ett sterilt vattenbad används för tining och värmning ska den förfyllda sprutan tas ut ur förpackningspåsar innan den placeras i vattenbadet. Sprutornas skyddskapslar ska inte tas av förrän tiningen är fullständig och applikationskanylen ska sättas på. Använd inte Tisseel förrän det är fullständigt tinat och varmt. Placera innerpåsen i operationssalen, ta ut den förfyllda sprutan och placera den direkt i det sterila vattenbadet. Kontrollera att allt innehåll i den förfyllda sprutan är helt nedsänkt under vattenytan.

Tider för tining och värmning med sterilt vattenbad visas i Tabell 1 nedan.

Tabell 1: Minimitider för tining och värmning med sterilt vattenbad vid 33°C till max 37°C

Förpackningsstorlek	Minimitid för tining och värmning 33 – 37°C, sterilt vattenbad Produkt utan påsar		
	PRIMA-spruta	AST-spruta	Duo-enhet
2 ml	5 minuter	5 minuter	8 minuter
4 ml	5 minuter	5 minuter	9 minuter
10 ml	10 minuter	12 minuter	13 minuter

2) Tining/värmning i ett icke-sterilt vattenbad, öppnad i förpackningspåsar

Låt den förfyllda sprutan vara kvar i båda förpackningspåsar och placera den i ett vattenbad utanför operationssalen under så lång tid som anges i tabell 2. Var noga med att påsarna förblir nedsänkta i vattnet under hela upptiningstiden. Efter upptining ska påsarna tas bort från vattenbadet, ytterpåsen torkas av och innerpåsen med sprutan som är klar för användning flyttas till operationssalen.

Tabell 2: Minimitider för tining och värmning med icke-sterilt vattenbad vid 33°C till max 37°C

Förpackningsstorlek	Minimitid för tining och värmning 33 – 37°C, icke-sterilt vattenbad Produkt i påsar		
	PRIMA-spruta	AST-spruta	Duo-enhet
2 ml	15 minuter	30 minuter	31 minuter
4 ml	20 minuter	40 minuter	46 minuter
10 ml	35 minuter	80 minuter	64 minuter

3) Tining/värmning i inkubator, öppnad i förpackningspåsar

Alternativt kan lösningarna tinas och värmas i en inkubator mellan 33°C och 37°C. Tiderna för tining och värmning i inkubator visas i Tabell 3 nedan. Tiderna gäller när produkten förvaras i plastförpackningarna. Låt den förfyllda sprutan vara kvar i båda förpackningspåsar och placera den i en inkubator utanför operationssalen under så lång tid som anges i tabell 3. Efter tining/värmning ska påsarna tas ut ur inkubatorn. Ta av den yttre påsen och flytta över innerpåsen med den förfyllda sprutan och kolven till operationssalen.

Tabell 3: Minimitider för tining och värmning i inkubator vid 33°C till max 37°C

Förpackningsstorlek	Minimitid för tining och värmning 33 – 37°C, inkubator Produkt i påsar		
	PRIMA-spruta	AST-spruta	Duo-enhet
2 ml	40 minuter	40 minuter	62 minuter
4 ml	50 minuter	85 minuter	77 minuter
10 ml	90 minuter	105 minuter	114 minuter

4) Tining vid rumstemperatur (maximalt 25°C) FÖRE värmning

Ett fjärde alternativ är att tina produkten i rumstemperatur. Tiderna angivna i tabell 4 är minimitiderna som krävs för tining i rumstemperatur. Den maximala tiden produkten kan förvaras i rumstemperatur är 72 timmar.

När produkten tinats vid rumstemperatur måste den värmas till 33 – 37°C i inkubator strax innan den används. Tider för tining i inkubator anges också i tabell 4.

Låt den förfyllda sprutan vara kvar i båda förpackningspåsarerna och tina upp den vid rumstemperatur utanför operationssalen under så lång tid som anges i tabell 4. När produkten har tinats kan den värmas i en inkubator, utan att tas ut ur ytterpåsen.

Tabell 4: Minimitider för tining vid rumstemperatur utanför operationssalen, samt värmningstid i inkubator (vid 33 – 37°C)

	Minimitid för tining av produkten vid rumstemperatur (vid högst 25°C), följt av uppvärmning i inkubator vid 33-37°C inför användning. Produkt i påsar					
	PRIMA-spruta		AST-spruta		Duo-enhet	
Förpackningsstorlek	Tining i rumstemperatur	Uppvärmning i inkubator (33 – 37°C)	Tining i rumstemperatur	Värmning i inkubator (33°C-37°C)	Tining i rumstemperatur	Värmning i inkubator (33°C-37°C)
2 ml	80 minuter	+ 11 minuter	60 minuter	+ 15 minuter	82 minuter	+ 28 minuter
4 ml	90 minuter	+ 13 minuter	110 minuter	+ 25 minuter	117 minuter	+ 30 minuter
10 ml	160 minuter	+ 25 minuter	160 minuter	+ 35 minuter	167 minuter	+ 44 minuter

Efter tining vid rumstemperatur måste produkten användas inom 72 timmar efter att den först tagits ut ur frysen.

Stabilitet efter upptining

Efter **tining och värmning** (vid temperaturer mellan 33°C och 37°C med metod 1, 2 eller 3) har kemisk och fysikalisk stabilitet påvisats för produkten i 12 timmar vid 33-37 °C.

För produkter som **tinats** vid rumstemperatur i oöppnad förpackning (metod 4) har kemisk och fysikalisk stabilitet påvisats för produkten i 72 timmar vid högst 25°C. Värm till 33 – 37°C omedelbart före användning.

Ur en mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart efter värmning till 33 – 37°C, såvida inte metoden för öppning av förpackningen eller tiningen utesluter risken för mikrobiell kontamination. Om produkten inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden användarens ansvar.

Produkten får inte frysas på nytt eller placeras i kylskåp efter att tining har påbörjats.

Hantering efter upptining/ innan applicering

För att uppnå optimal blandning av de två lösningarna och bästa möjliga solidifiering av fibrinvävnadslimmet **ska de två komponenterna förvaras vid 33 – 37°C tills de appliceras.**

Komponent 1 och komponent 2 ska vara klara och något ogenomskinliga. Använd inte lösningar som är grumliga eller har fällningar. Tinade produkter ska inspekteras visuellt med avseende på främmande partiklar och missfärgning före användning.

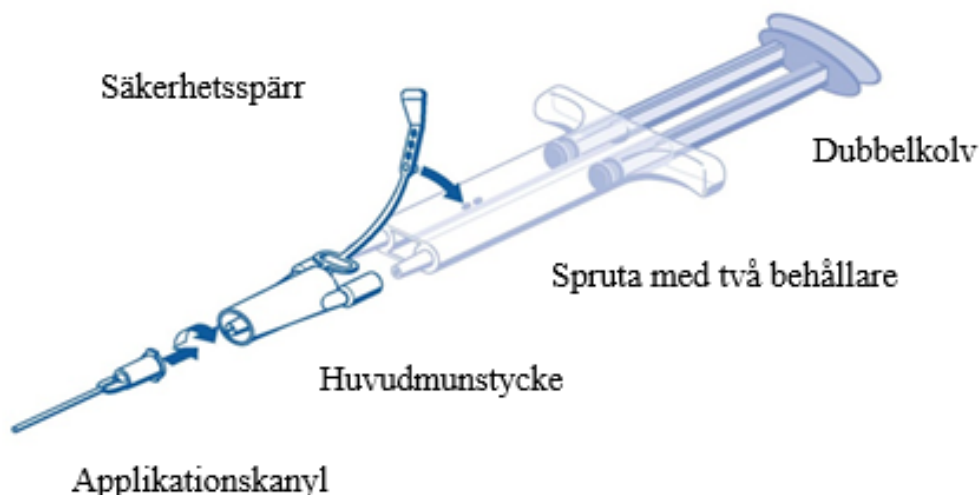
Den tinade komponent 1 ska vara en något trögflytande vätska. Om lösningens konsistens är som en fast gel måste man anta att den blivit denaturerad (t.ex. på grund av avbruten kylkedja eller överhettning vid värmning). Tisseel får då INTE användas under några omständigheter.

För ytterligare information om beredning kontakta ansvarig sjuksköterska eller läkare.

Administrering med PRIMA-sprutan

Inför applicering ska den förfyllda sprutan med två behållare (som innehåller komponent 1 respektive komponent 2) kopplas till ett huvudmunstycke och en applikationskanyl, som finns bland de medföljande tillbehören. Den gemensamma kolven på den förfyllda sprutan med två behållare säkerställer att lika stora volymer av de två vävnadslimkomponenterna pressas genom huvudmunstycket till applikationskanylen, där de blandas för att sedan appliceras.

Bruksanvisning för PRIMA-sprutan:

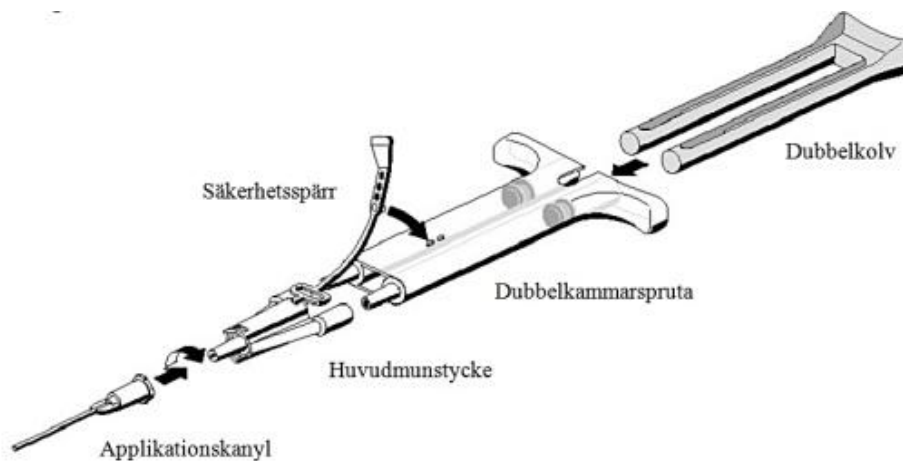


- Ta av skyddskapseln från sprutan genom att försiktigt vicka den fram och tillbaka och sedan dra av den från sprutan.
- Tryck ut all luft från sprutan innan den kopplas till någon applikationsdel. Placera huvudmunstycket och säkerhetsspärren på sidan av sprutan så att hålet i säkerhetsspärren hamnar rätt.
- Koppla samman sprutan med huvudmunstycket och se till att de sitter fast ordentligt.
 - Säkra huvudmunstycket genom att fästa säkerhetsspärren på sprutan.
 - Om säkerhetsspärren går sönder ska det medföljande reservmunstycket användas. Om det inte finns något extra munstycke tillgängligt kan produkten fortfarande användas, men det är viktigt att se till att munstycket sitter fast för att förhindra läckage.
 - Tryck INTE ut den luft som finns kvar inuti huvudmunstycket.
- Fäst en applikationskanyl på huvudmunstycket.
 - Tryck INTE ut den luft som finns kvar i huvudmunstycket och applikationskanylen förrän appliceringen inleds, eftersom det kan göra att applikationskanylen täpps till.
- Applicera den blandade protein- och trombinlösningen på mottagarytan eller ytorna på de områden som ska behandlas genom att långsamt trycka ned den gemensamma kolven.
- Vid kirurgiska ingrepp där minsta möjliga volym av fibrinvävnadslim ska användas bör de första dropparna av produkten kasseras.
- När Tisseel har applicerats, låt minst 2 minuter passera för att uppnå tillräcklig polymerisering.

Administrering med AST-sprutan

Inför applicering ska den förfyllda sprutan med två behållare (som innehåller komponent 1 respektive komponent 2) kopplas till ett huvudmunstycke och en applikationskanyl, som finns bland de medföljande tillbehören. Den gemensamma kolven på den förfyllda sprutan med två behållare, som också finns med bland tillbehören, säkerställer att lika stora volymer av de två vävnadslimkomponenterna pressas genom huvudmunstycket till applikationskanylen, där de blandas för att sedan appliceras.

Bruksanvisning för AST-sprutan

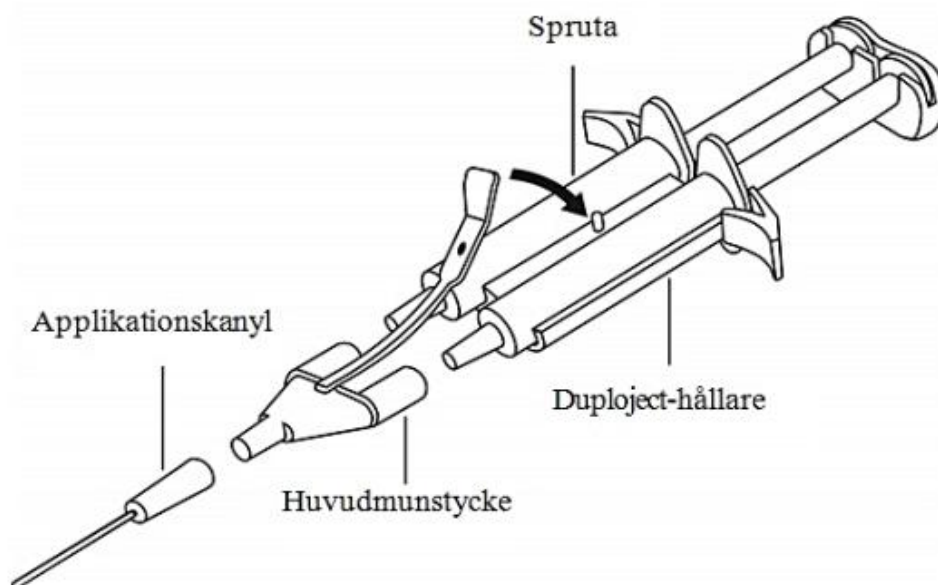


- Tryck ut all luft från sprutan innan den kopplas till någon applikationsdel. Placera huvudmunstycket och säkerhetsspärren på sidan av sprutan så att hålet i säkerhetsspärren hamnar rätt.
- Koppla samman dubbelkammarssprutan med huvudmunstycket och se till att de sitter fast ordentligt.
 - Säkra huvudmunstycket genom att fästa säkerhetsspärren på sprutan.
 - Om säkerhetsspärren går sönder ska det medföljande reservmunstycket användas. Om det inte finns något extra munstycke tillgängligt kan produkten fortfarande användas, men det är viktigt att se till att munstycket sitter fast för att förhindra läckage.
 - Tryck INTE ut den luft som finns kvar inuti huvudmunstycket.
- Fäst en applikationskanyl på huvudmunstycket.
 - Tryck INTE ut den luft som finns kvar i huvudmunstycket eller i applikationskanylen förrän appliceringen inleds eftersom det kan göra att applikationskanylen täpps till.
- Applicera den blandade protein- och trombinlösningen på mottagarytan eller ytorna på de områden som ska behandlas genom att långsamt trycka ned den gemensamma kolven.
- Vid kirurgiska ingrepp där minsta möjliga volym av fibrinvävnadslim ska användas bör de första dropparna av produkten kasseras.
- När Tisseel har applicerats, låt minst 2 minuter passera för att uppnå tillräcklig polymerisering.

Administrering med Duo-enheten

Vid applicering måste Duploject-hållaren med de båda sprutorna innehållandes komponent 1 och komponent 2 kopplas till ett huvudmunstycke och en applikationskanyl som finns bland de medföljande tillbehören. Den gemensamma kolven på Duploject-hållaren säkerställer att lika stora volymer pressas genom huvudmunstycket innan de blandas i applikationskanylen och sprutas ut.

Bruksanvisning för Duo-enhet



- Tryck ut all luft från sprutan innan den kopplas till någon applikationsdel. Placera huvudmunstycket och säkerhetsspärren på sidan av sprutan så att hålet i säkerhetsspärren hamnar rätt.
- Koppla samman de två sprutorna med huvudmunstycket och se till att de sitter fast ordentligt.
 - Säkra huvudmunstycket genom att fästa säkerhetsspärren till Duploject-hållaren.
 - Om säkerhetsspärren skulle gå sönder, använd reservmunstycket. Om det inte finns något extra munstycke tillgängligt kan produkten fortfarande användas, men det är viktigt att se till att munstycket sitter fast för att förhindra läckage.
 - Tryck INTE ut den luft som finns kvar inuti huvudmunstycket.
- Fäst en applikationskanyl på huvudmunstycket.
 - Tryck INTE ut den luft som finns kvar i huvudmunstycket eller i applikationskanylen förrän appliceringen inleds eftersom det kan göra att applikationskanylen täpps till.
- Applicera den blandade protein- och trombinlösningen på mottagarytan eller ytorna på de områden som ska behandlas genom att långsamt trycka ned den gemensamma kolven.
- Vid kirurgiska ingrepp där minsta möjliga volym av fibrinvävnadslim ska användas bör de första dropparna av produkten kasseras.
- När Tisseel har applicerats, låt minst 2 minuter passera för att uppnå tillräcklig polymerisering.

Applicering genom sprayning

Sprayning är komaptibel med alla Tisseel sprutorna. Vid applicering av Tisseel med hjälp av ett sprayset, var noga med att använda ett tryck och ett avstånd från vävnaden som ligger inom det intervall som rekommenderas av tillverkaren enligt följande:

Rekommenderat tryck, avstånd och anordning för sprayning av Tisseel					
Typ av ingrepp	Sprayset som ska användas	Applikatorspetsar som ska användas	Tryckregulator som ska användas	Rekommenderat avstånd från målvävnaden	Rekommenderat spraytryck
Öppna ingrepp	Tisseel/ Artiss sprayset	inte tillämpligt	EasySpray	10-15 cm	1,5-2,0 bar (21,5-28,5 psi).
	Tisseel/	inte tillämpligt	EasySpray		

Rekommenderat tryck, avstånd och anordning för sprayning av Tisseel					
	Artiss sprayset 10 pack				
Laparoskopiska /minimalt invasiva ingrepp	inte tillämpligt	Duplospray MIS a pplikator 20 cm	Duplospray MIS regulator	2 -5 cm	1,2-1,5 bar (18-22 psi)
			Duplospray MIS regulator NIST B11		
		Duplospray MIS a pplikator 30 cm	Duplospray MIS regulator		
			Duplospray MIS regulator NIST B11		
		Duplospray MIS a pplikator 40 cm	Duplospray MIS regulator		
			Duplospray MIS regulator NIST B11		
		Utbytbar spets	Duplospray MIS regulator		
			Duplospray MIS regulator NIST B11		

När Tisseel sprayas på ska förändringar i blodtryck, puls, syremättnad och sluttidsl CO₂ övervakas med tanke på risken för luft eller gasembolism (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Baxter Medical AB
Box 63
164 94 Kista

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25151

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 29 januari 2010
Förnyat godkännande: 29 juli 2014

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2018-10-23