

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TİSSEEL 10 mL Çözelti İçeren Kullanıma Hazır Enjektör
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bileşen 1 : Yapıştırıcı protein çözeltisi

- İnsan fibrinojeni (pıhtılaşabilir protein) 91 mg⁽¹⁾/mL
- Aprotinin (sentetik) 3000 KIU⁽²⁾/mL

Bileşen 2 : Trombin çözeltisi

- İnsan trombini 500 IU⁽³⁾/mL
- Kalsiyum klorür dihidrat 40 µmol/mL

⁽¹⁾ 96-125 mg/mL toplam konsantrasyondaki protein içinde

⁽²⁾ 1 EPU (Avrupa Farmakope Ünitesi), 1800 KIU (Kallidinogenaz İnaktivatör Ünitesi) ne karşılık gelir.

⁽³⁾ Trombin aktivitesi, trombin için geçerli WHO Uluslararası Standardı kullanılarak hesaplanmıştır.

Çift bölmeli enjektör, bölmelerden birinde derin dondurulmuş 5 mL yapıştırıcı protein çözeltisi (sentetik aprotininli), diğerinde ise derin dondurulmuş 5 mL trombin çözeltisi (kalsiyum klorür dihidratlı) içerir. Bölmeler içerisindeki çözeltiler karıştırıldığında 10 mL kullanıma hazır çözelti oluşur.

Kullanıma hazır 10 mL çözeltinin bileşimi aşağıdaki şekildedir:

- İnsan fibrinojeni (pıhtılaşabilir protein) 455 mg
- Sentetik aprotinin 15000 KIU
- İnsan trombini 2500 IU
- Kalsiyum klorür dihidrat 200 µmol

TİSSEEL 0.6-5 IU/mL kadar insan fibrinojeni ile birlikte saflaştırılmış insan faktör XIII'ü içerir.

Yardımcı madde(ler):

- Polisorbat 80 (Tween 80) 0.6-1.9 mg/mL

Yardımcı maddeler için, bkz. 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Fibrin doku yapıştırıcılar

Derin dondurulmuş

Derin dondurulmuş durumdaki görünümü: Renksiz ya da soluk sarı renkli ve donmuş opak çözeltiler

Çözünmüş durumdaki görünümü: Renksiz ya da soluk sarı renkli berrak çözeltiler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar



Standart cerrahi tekniklerin yetersiz kaldığı şu durumların destekleyici tedavisinde endikedir (Bkz. Bölüm 5.1):

- Hemostazın iyileştirilmesinde.
- Vasküler cerrahide, gastrointestinal anastomozlarda, beyin omurilik sıvısı veya dura mater ile temasın oluşabileceği beyin cerrahisinde doku yapıştırıcısı olarak, yara iyileşmesini güçlendirmek ya da sütürleri desteklemekte.
- Ayrılmış dokuların (örn., doku flepleri, greftler, kısmi deri greftleri, fitik onarımında kullanılan meş greftler) yapışmasını güçlendirmek için doku yapıştırırma.

Tam heparinize (heparinle tedavi edilmiş) hastalarda etkinliği kanıtlanmıştır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

TİSSEEL sadece epilezyonel (topikal) kullanım içindir, enjekte edilmemelidir.

TİSSEEL damar içine uygulanmamalıdır.

TİSSEEL, yalnızca TİSSEEL kullanımı konusunda eğitim almış deneyimli cerrahlar tarafından kullanılmalıdır.

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

Uygulanacak TİSSEEL miktarı ve uygulama sıklığı hastanın klinik gereksinimine göre bireysel olarak belirlenmelidir.

Uygulanacak doz, cerrahi girişim türü, etkilenen bölge boyutu, tasarlanan uygulama modu ve uygulamaların sayısı gibi birtakım değişkenlere bağlıdır.

Ürünün uygulanma şekli, tedaviyi uygulayan hekim tarafından hastaya göre, bireysel olarak belirlenmelidir. Klinik çalışmalarda bireysel dozlar genellikle 4 ile 20 mL arasında değişmektedir. Bazı prosedürler (örn., karaciğer travması ya da geniş yanık alanlarının örtülmesi) için daha büyük hacimler gerekebilir.

Seçilen anatomik alana veya hedef yüzeye uygulanacak ürünün başlangıç miktarı, belirlenen uygulama alanını tamamen kaplamaya yetmelidir. Gerekirse uygulama tekrarlanabilir. Ancak TİSSEEL polimerize olmuş bir tabakaya yapışmayacağından, daha önceden polimerize olmuş bir TİSSEEL tabakası üzerine yeniden uygulanmasından kaçınılmalıdır.

Yüzeylerin yapıştırılmasına yönelik bir kılavuz olarak, 2 mL'lik 1 paket TİSSEEL (1 mL TİSSEEL solüsyonu artı 1 mL trombin çözeltisi) en az 10 cm²'lik bir alan için yeterli olacaktır.

TİSSEEL spreyleme (püskürtme) yöntemi ile uygulandığında, bu miktarlar olgunun bireysel özelliklerine ve spesifik endikasyonlara göre çok daha geniş yüzeyleri kaplamak için yeterli olacaktır.

Aşırı granülasyon dokusunun oluşmasından kaçınmak ve katılaşmış fibrin yapıştırıcının kademeli absorpsiyonunu sağlamak için, TİSSEEL'in olabildiğince ince bir katman olarak uygulanması önerilir.

Doku yapıştırıcı olarak kullanılıyorsa, ilk uygulamanın amaçlanan tüm uygulama alanını kapsaması önerilir.

TİSSEEL, meş fiksasyonu için kullanıldığında, cerrahın tercihine bağlı olarak, damlatma yöntemiyle ve/veya bir spre tekniği ile uygulanabilir. Cerrahlar genellikle TİSSEEL'i damlatma yöntemiyle rutin olarak meşin fikse olduğu zımba tellerinin üzerine uygulamaktadırlar. Ancak spreyle püskürtme yönteminde bir tabaka halinde meş yüzeyine uygulanan fibrin yapıştırıcı meşin tamamının büzülme ve katlanma olmadan fiksasyonunu sağlar.



Meş fiksasyonu için gerekli TISSEEL miktarı seçilen meş boyutuna bağlıdır ve farklı uygulama teknikleri için önerilen miktar aynıdır. Örneğin, ince bir tabaka olarak uygulanan 2-4 ml çözündürülmüş TISSEEL, yaklaşık 10 x 15 cm'lik standart boyutlu bir ağı yeterli şekilde sabitlemek için uygundur.

Damlatma yöntemi kullanırken cerrahlar, meşin sabitlenmesi için kilit noktalara (örneğin kasık fitiği onarımında pubik tüberkül) ve meşin kenarlarına TISSEEL uygulamalıdır. Sprey ile uygulama, tek başına veya damlatma kombinasyonu ile, meşi ince bir tabaka halinde ve eşit şekilde kaplamalıdır.

Kasık fitiği onarımında damar yapılarını ve sinirleri örten meş, tek başına kullanıma hazır TISSEEL ile damlatma yöntemi ve/veya sprey kullanılarak sabitlenebilir.

Uygulama şekli:

Yalnızca epilezyonel kullanım içindir.

Sprey uygulama yoluyla TISSEEL'in optimal güvenli kullanımını sağlamak için, aşağıdaki önerilere uyulmalıdır:

Açık yara cerrahisinde – en fazla 2.0 bar (28.5 psi) basınç uygulayan bir basınç düzenleyici cihaz kullanılmalıdır.

Minimal invaziv/laparoskopik prosedürlerde; en fazla 1.5 bar (22 psi) basınç uygulayan ve yalnızca karbondioksit gazı kullanılan bir basınç düzenleyici cihaz kullanılmalıdır.

TISSEEL uygulanmadan önce, yaranın yüzey alanı standart teknikler kullanılarak (örn. aralıklı olarak kompres, gazlı bez uygulaması, aspirasyon cihazları kullanımı) kurutulmalıdır.

Alanı kurutmak için basınçlı hava veya gaz kullanılmamalıdır.

TISSEEL sadece görünen uygulama alanlarına püskürtülmelidir.

TISSEEL, bu ürün için önerilen (bkz. bölüm 6.6) cihazlarla ve talimatlara uygun olarak çözülmeli ve uygulanmalıdır.

Sprey uygulaması için, cerrahi prosedüre göre dokuya olan mesafe ve basınç ile uygulayıcı ucu uzunluğuna dair özel önerilere yönelik bölüm 4.4 ve 6.6'ya bakınız.

Amaçlanan alan dışında uygulamadan kaçınılmalıdır.

Uygulamaya ara verilirse kanülden hemen tıkanma meydana gelir. Uygulama kanülünü yalnızca uygulamaya devam etmeden hemen önce yenisiyle değiştirin. Bağlantı parçasının (Y konektörü) kanüle bakan açıklığı tıkalıysa, pakette verilen yedek bağlantı parçasını kullanın.

Minimal hacimde fibrin doku yapıştırıcı kullanımının yeterli olduğu cerrahi girişimlerde, ilk birkaç damla TISSEEL'i kullanmayın. Yapıştırıcı protein bileşeni ve trombin bileşeninin yeterli miktarda karışmasını sağlamak için, kullanımdan hemen önce uygulama kanülünden ürünün ilk birkaç damlası çıkarılmalı ve atılmalıdır.

Alkol, iyodin veya ağır metal iyonu içeren çözeltiler (dezenfektanlar veya antiseptikler) yapıştırıcı protein ve trombin solüsyonunu denatüre edebilir. Bu maddelerden herhangi bir-



yara bölgesini temizlemek için kullanılmışsa, TİSSEEL uygulamasından önce uygulanacak bölge iyice durulanmalıdır.

TİSSEEL uygulandıktan sonra, yeterli polimerizasyon elde etmek için en az 2 dakika bekleyin. Bu süre içerisinde kullanım şekline bağlı olarak sızdırmaz kısımların sabitlenmesi veya istenilen pozisyonda tutulması gerekebilir.

Oksitlenmiş selüloz içeren müstahzarlar, TİSSEEL'in etkinliğini azaltabilir bu yüzden taşıyıcı materyal olarak kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 6.2).

TİSSEEL hastaya her uygulandığında, hasta ile ürün partisi arasında bir bağlantı sağlamak için ürünün adının ve parti numarasının kaydedilmesi şiddetle tavsiye edilmektedir.

Daha ayrıntılı talimatlar için (bkz. Bölüm 6.6).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

Lokal olarak etki göstermek amacıyla geliştirilmiştir. Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozaj ayarlamasına yönelik bir çalışma bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Ürünün güvenlik ve etkililiği pediyatrik hastalarda değerlendirilmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda doz erişkinlerdeki gibi cerrahi girişimin şekli, alanın büyüklüğü, uygulama tipi ve sayısına göre uygulamayı yapacak hekim tarafından belirlenmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- TİSSEEL masif ve aktif arteriyel veya venöz kanamalarda tek başına endike değildir.
- TİSSEEL, cerrahi yara kapamaya yönelik cilt sütürlerinin yerine kullanılmak üzere tasarlanmamıştır.
- TİSSEEL, asla intravasküler olarak uygulanmamalıdır. İntravasküler uygulama, yaşamı tehdit edebilecek boyutta tromboembolik olaylarla sonuçlanabilir.
- TİSSEEL etkin maddelerine veya yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Sadece epilezyonel kullanım içindir. İntravasküler uygulamayınız.

TİSSEEL'i dokuya enjekte etmek, lokal doku hasarı riski taşımaktadır.

Preparatın kazayla intravasküler olarak uygulanması durumunda yaşamı tehdit eden tromboembolik olaylar gelişebilir.

İntravasküler uygulama, intravasküler pıhtılaşmaya yol açabilir ve yaşamı tehdit eden tromboembolik olaylara neden olabilir ve duyarlı hastalarda aşırı duyarlılık reaksiyonlarının görülme riskini ve şiddetini arttırabilir.



TİSSEEL, örneğin koroner baypas cerrahisinde olduğu gibi intravasküler uygulama riskini en aza indirmek için dikkatle uygulanmalıdır. Damar içi enjeksiyon riski nedeniyle, ürün ayrıca nazal mukoza gibi yüksek derecede vaskülarize dokulara da enjekte edilmemelidir.

Koroner arter bypass cerrahisine yönelik randomize olmayan iki retrospektif çalışmada, fibrin yapıştırıcı uygulanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı artmış mortalite riski gözlenmiştir. Bu çalışmalarda her ne kadar belirli bir neden-sonuç ilişkisi gösterilememiş olsa da, TİSSEEL kullanımı ile artmış risk göz ardı edilememektedir. Bu nedenle ürünün kazayla intravasküler uygulanmaması için azami çaba gösterilmelidir.

Yapıştırıcı protein ve/veya trombin çözeltisinin enjeksiyonu, anafilaktoid reaksiyon riski taşır. İntravasküler ve intraventriküler uygulama, ek bir tromboembolik komplikasyon riski taşır. Her iki komplikasyon da yaşamı tehdit edebilir. Bu nedenle yapıştırıcı protein ve/veya trombin çözeltisinin sadece topikal olarak uygulanmasına özen gösterilmelidir.

Fibrin yapıştırıcıları basınçlı gaz ile kullanırken dikkatli olunmalıdır.

Basınçlı gaz kullanılarak yapılan herhangi bir uygulamada yaşamı tehdit edebilecek boyutlarda hava veya gaz embolisi, doku yırtılması veya kompresyona neden olan gaz sıkışması riski bulunmaktadır.

Virüs güvenliği

TİSSEEL, insan plazmasından elde edilmektedir. İnsan plazmasından elde edilen ilaçlar, virüsler ve teorik olarak Varyant Creutzfeldt-Jacob (v-CJD) gibi, çeşitli hastalıklara yol açabilen enfeksiyon yapıcı ajanlar içerebilirler. TİSSEEL’de Varyant Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski teorik olarak minimumken, klasik Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski hiçbir kanıtla desteklenmez. Alınan önlemlere rağmen, bu tür ürünler halen potansiyel olarak hastalık bulaştırabilir.

Bu tip ürünlerin enfeksiyon yapıcı ajanları bulaştırma riski, plazma verenlerin belirli virüslere önceden maruz kalıp kalmadığının izlenmesi, belirli virüs enfeksiyonlarının halihazırda varlığının test edilmesi ve belirli virüslerin yok edilmesi ve/veya inaktivasyonu ile azaltılmıştır. Bütün bu önlemlere rağmen, bu ürünler hala potansiyel olarak hastalık bulaştırabilirler. Ayrıca, henüz bilinmeyen enfeksiyon yapıcı ajanların bu ürünlerin içerisinde bulunma ihtimali mevcuttur.

HIV, HBV, HCV gibi zarflı virüsler ve HAV gibi zarflı olmayan virüsler için etkili önlemlerin alınmasına dikkat edilmelidir. Parvovirüs B19 gibi zarflı olmayan virüslere karşı alınan tedbirler sınırlı sayıda olabilir. Parvovirüs B19 enfeksiyonu, gebelikte (fetal enfeksiyon) ve immün yetmezlik ya da kırmızı kan hücre üretiminde artış olan hastalarda tehlikeli olabilir (hemolitik anemi gibi).

Doktor, bu ilacı hastaya reçete etmeden veya uygulamadan önce hastası ile risk ve yararlarını tartışmalıdır.

Ayrıca; TİSSEEL kullanılması gerekiyorsa hekim tarafından, hastalık yapıcı etkenlerin hastaya bulaşmasını önlemek için uygun aşılardan (Hepatit A, Hepatit B vb.) yaptırılması önerilebilir.

Hastalar açısından TİSSEEL her uygulandığında, hastayla ürünün seri numarası arasındaki bağlantının korunabilmesi için, ürünün adı ve seri numarası kaydedilmelidir.

TİSSEEL’i ince bir tabaka oluşturacak şekilde uygulayınız. Fazla pıhtı kalınlığı ürünün etkinliğini ve yara iyileşme sürecini olumsuz etkileyebilir.



Fibrin yapıştırıcıların uygulanması için basınç düzenleyici içeren sprey cihazlarının kullanımı ile yaşamı tehdit edici/ölümcül hava veya gaz embolisi meydana gelmiştir. Bu olay, sprey cihazının önerilen basınçların çok üzerinde ve/veya doku yüzeyine yakın mesafede kullanımıyla ilişkili görünmektedir. Bu riskin fibrin yapıştırıcıların CO₂ yerine hava ile spreylendiğinde daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla TİSSEEL açık vara cerrahisinde spreyleme yöntemi ile uygulandığında bu risk göz ardı edilemez.

TİSSEEL'i sprey cihazı kullanarak uygularken, kullanılacak basınç düzeyi sprey cihazı üreticisi tarafından önerilen basınç aralığı dahilindeki olmalıdır (basınç ve mesafeler için Bölüm 6.6'daki tabloya bakınız).

TİSSEEL sprey uygulaması sadece, üreticinin önerdiği sprey mesafesini tam olarak belirlemek mümkünse kullanılmalıdır. Sprey tavsiye edilenden daha yakın mesafelerde kullanılmamalıdır.

TİSSEEL'i spreyle uygularken, kan basıncı, nabız, oksijen satürasyonu ve soluk sonu karbondioksit (end tidal CO₂) değerlerindeki değişimler, muhtemel hava veya gaz embolisi yönünden (ayrıca Bkz. Bölüm 4.2) takip edilmelidir.

TİSSEEL kapalı vücut boşlukları içinde Easy Sprey/Sprey Seti sistemleri ile kullanılmamalıdır.

TİSSEEL'in uygulanmasından önce, istenmeyen bölgelerde doku yapışmasını önlemek için belirlenen uygulama alanı dışında kalan vücut bölgelerinin yeteri şekilde korunmasına / örtülmesine dikkat edilmelidir.

Fibrin yapıştırıcıların beyin ve omurilik gibi kapalı alanların içinde uygulandığı durumlarda basınca bağlı komplikasyon riski dikkate alınmalıdır.

Protein içeren diğer ürünlerde de olduğu gibi, alerjik tipte aşırı duyarlılık reaksiyonları mümkündür.

TİSSEEL kullanımıyla aşırı duyarlılık ve anafilaktik reaksiyonlar (ve ayrıca anafilaktik şok dahil ölümcül reaksiyonlar) bildirilmiştir. Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının belirtileri arasında kurdeşen, yaygın ürtiker, göğüste sıkışma hissi, hırıltılı solunum ve hipotansiyon bulunur. Bu semptomlar ortaya çıkarsa uygulama derhal durdurulmalı ve şok tedavisi için geçerli mevcut standart önlemler alınmalıdır. Uygulama alanında kalan ürün temizlenmelidir.

İntravasküler uygulama, duyarlı hastalarda aşırı akut duyarlılık reaksiyonlarının olasılığını ve şiddetini arttırabilir. TİSSEEL'e karşı gözlemlenen aşırı duyarlılık reaksiyonlarının belirtileri arasında şunlar yer alır: Bradikardi, taşikardi, hipotansiyon, kızarma, bronkospazm, hırıltılı solunum, dispne, bulantı, ürtiker, anjiyoödem, kaşıntı, eritem, parestezi. TİSSEEL ile anafilaktik şok da dahil olmak üzere ölümcül anafilaktik reaksiyonlar da bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Aşırı duyarlılık reaksiyonunun ilk belirtisi veya semptomunda, TİSSEEL uygulaması durdurulmalı ve tıbbi müdahale yapılmalıdır. Kalan ürün uygulama bölgesinden kaldırılmalıdır.

Oftalmik arter bölgesinde tromboembolik komplikasyonlara neden olabileceğinden nazal mukozaya enjeksiyonundan kaçınılmalıdır.



TİSSEEL'in dokuya enjekte edilmesi, lokal doku hasarı riski taşır.

TİSSEEL sentetik protein (aprotinin) içermektedir. Aprotinin varlığına bağlı olarak lokal uygulamada dahi anaflaktik reaksiyon riski vardır. Daha önceki uygulamalarda iyi tolere edilmiş olsa bile tekrarlayan uygulamalarda risk daha yüksektir. Bu nedenle, aprotinin veya aprotinin içeren ürün uygulamaları hastanın dosyasına (kayıtlarına) işlenmelidir.

Sentetik aprotinin yapısal olarak bovin (sığır) aprotinin ile aynı olduğundan, TİSSEEL'in bovin proteinlerine alerjisi olan hastalarda kullanımı dikkatle değerlendirilmelidir.

Şok durumunda, şok için standart tıbbi müdahale yapılmalıdır.

Fibrin yapıştırıcılar kapalı alanlarda uygulanıyorsa, kompresif komplikasyon riski dikkate alınmalıdır.

TİSSEEL sadece ince bir tabaka olarak uygulanmalıdır. Fazla pıhtı kalınlığı ürünün etkinliğini ve yara iyileşmesi sürecini olumsuz etkileyebilir.

İnsan kanı veya plazmasından üretilen tıbbi ürünlerin kullanımından kaynaklanan enfeksiyonları önlemeye yönelik standart tedbirler, donör seçimini, enfeksiyonun özgül (spesifik) belirteçlerine karşı plazma havuzlarının ve bireysel bağışların incelenmesi ile virüslerin inaktivasyonuna/yok edilmesine yönelik etkin üretim adımlarının dâhil edilmesini içermektedir. Bu tedbirlere rağmen, insan kanı veya plazmasından hazırlanan tıbbi ürünler verildiğinde, enfeksiyöz ajanların bulaşması ihtimali tamamen ortadan kaldırılamaz. Bu, bilinmeyen veya yeni ortaya çıkan virüsler ve diğer patojenler için de geçerlidir.

Alınan tedbirlerin, insan immün yetmezliği virüsü (HIV), hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) gibi zarflı virüsler ve zarfsız hepatit A virüsü (HAV) için etkili olduğu düşünülmektedir.

Alınan tedbirler, parvovirüs B19 gibi zarfsız virüslere karşı sınırlı değerde olabilir. Gebe kadınlar (fötal enfeksiyon) için ve immün sistemi zayıflayan ya da artmış eritropoeze sahip (ör. hemolitik anemi) sahip olan kişiler için Parvovirüs B19 enfeksiyonu ciddi olabilir.

İnsan plazması türevli fibrin yapıştırıcıyı düzenli olarak/tekrarlayan şekilde alan hastalar için uygun aşılama (hepatit A ve B) düşünülmelidir.

TİSSEEL hastaya her uygulandığında, hasta ile ürün partisi arasında bir bağlantı oluşturabilmek amacıyla ürünün adı ve üretim partisi numarasının kaydedilmesi kesinlikle önerilmektedir.

Polisorbat 80 dermatiti gibi lokal olarak sınırlı cilt tahrişlerine neden olabilir.

Okside selüloz içeren preparatlar TİSSEEL ile birlikte kullanılmamalıdır(Bkz. Bölüm 6.2).

Kanama tedavisi veya damar cerrahisi için esnek bir endoskop aracılığıyla uygulamada bu ürünün kullanımını desteklemek için yeterli veri mevcut değildir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Karşılaştırılabilir ürünler veya trombin çözeltilerine benzer olarak ürün alkol, iyot, ya da ağır metal iyonları içeren çözeltilerle (örn. antiseptik çözeltilerle) denatüre olabilir. Bu tür maddeler, ürün uygulanmadan önce mümkün olduğunca temizlenmelidir.

(Ayrıca Bkz. Bölüm 6.2.).



Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

TİSSEEL'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

TİSSEEL'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar gebelik / ve-veya / embriyonal / fetal gelişim / ve-veya / doğum / ve-veya / doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

TİSSEEL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Fibrin yapıştırıcıların/hemostatiklerin insan gebeliği esnasında kullanımına ilişkin güvenliliği, kontrollü klinik çalışmalarda ortaya konulmamıştır. Deneysel hayvan çalışmaları, üreme, embriyo veya fetal gelişimi, gebeliğin ilerleyişi ve doğum öncesi ve sonrası gelişim bakımından güvenliliği değerlendirmek için yeterli değildir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Bu nedenle ürün, hamile ve emziren kadınlarda sadece çok açık şekilde gerekliyse uygulanmalıdır.

Parvovirüs B19 enfeksiyonu açısından bölüm 4.4'e bakınız.

Laktasyon dönemi

Fibrin yapıştırıcıların/hemostatiklerin emzirme esnasında kullanımına ilişkin güvenliliği, kontrollü klinik çalışmalarda ortaya konulmamıştır. Deneysel hayvan çalışmaları, üreme, embriyo veya fetal gelişimi, gebeliğin ilerleyişi ve doğum öncesi ve sonrası gelişim bakımından güvenliliği değerlendirmek için yeterli değildir.

Bu nedenle ürün, emziren kadınlarda sadece çok açık şekilde gerekliyse uygulanmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan üreme çalışmaları yürütülmemiştir. İnsanlardaki üreme yeteneği / fertiliteyi etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerinde bilinen bir etkisi bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Fibrin yapıştırıcılar/hemostatiklerle tedavi edilen hastalarda seyrek olarak aşırı duyarlılık veya alerjik reaksiyonlar (bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla anjiyoödem, uygulama yerinde yanma ve sızı, bradikardi, bronkospazm, titreme, dispne, geçici eritem (flushing (kızarma)), yaygın ürtiker, baş ağrısı, kurdeşen, hipotansiyon, letarji, bulantı, kaşıntı, huzursuzluk, taşikardi, göğüste sıkışma, karıncalanma, kusma, hırıltılı solunum (wheezing) dahil) ortaya çıkabilir, anafilaktik reaksiyonlar ve anafilaktik şok ölümcül sonuçları da içermiştir.



İzole olgularda bu reaksiyonlar ciddi anafilaksiye dönmüştür. Bu reaksiyonlar preparat ile tekrarlanan uygulamalarda ya da aprotinine (bkz. bölüm 4.4) veya diğer herhangi bir bileşenine aşırı duyarlılık gösterdiği bilinen hastalara uygulanıyorsa görülebilir.

TİSSEEL'in tekrar eden uygulaması iyi tolere edilmiş olsa bile, TİSSEEL'in sonraki bir uygulanması ya da sistemik aprotininin uygulanması şiddetli bir anafilaktik reaksiyonla sonuçlanabilir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları durumunda, uygulama derhal durdurulmalıdır.

Seyrek olarak vakalarda fibrin yapıştırıcı/hemostatik ürünlerin bileşenlerine karşı antikor gelişebilir.

Kazayla intravasküler enjeksiyon, tromboembolik olaylara ve dissemine /yaygın intravasküler koagülasyona (DIC) neden olabilir. Dahası anafilaktik reaksiyon riski bulunmaktadır (Bkz. Bölüm 4.4).

Hipersensitivite reaksiyonları olması halinde uygulamaya derhal son verilmelidir.

Bulaşıcı (geçiş gösteren) ajanlar ile ilgili güvenlik için bölüm 4.4'e bakınız.

Bu bölümde sunulan advers reaksiyonlar, TİSSEEL'in güvenliliğini ve etkililiğini araştıran klinik çalışmalardan ve (aşağıdaki advers olay tablosunda p ile belirtilen) Baxter Fibrin Yapıştırıcılar ile olan pazarlama sonrası deneyimden elde edilmiştir. Klinik çalışmalarda, TİSSEEL kardiyak, vasküler ve total kalça replasman cerrahilerinde hemostaza ek olarak uygulanmış ya da karaciğer ve dalak cerrahisinde kullanılmıştır. Diğer klinik çalışmalar arasında aksiller lenf düğümü diseksiyonu uygulanan hastalarda lenf damarlarının sızdırmazlığının sağlanması, kolon anastomozlarında sızdırmazlığın sağlanması ve posterior fossa girişimlerinde duramater sızdırmazlığının sağlanması yer almaktadır. Pazarlama sonrası deneyimde gözlemlenen advers olayların sıklığı hesaplanmadığından, %95 güven aralığının üst limiti, "üç kuralı" kullanılarak aşağıdaki şekilde hesaplanmıştır:

$3/1146=0.0026$ veya %0.26; "Yaygın Olmayan" (buradaki "1146", KÜB'e dâhil edilen verilerin alındığı klinik çalışmalarda TİSSEEL uygulanan olguların toplam sayısıdır)

Sıklık aşağıdaki kriterlere göre değerlendirilmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$),

Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$),

Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$),

Seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$),

Çok seyrek ($< 1/10.000$)

Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sistem organ sınıfı (SOC)/Sıklık	Tercih Edilen MedDRA Terimi	Sıklığı
Enfeksiyon ve enfestasyonlar	Postoperatif yara enfeksiyonu	Yaygın
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Artmış fibrin yıkım ürünleri	Yaygın olmayan
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Hipersensitivite reaksiyonları* ^p Anaflaktik reaksiyonlar* ^p Anaflaktik şok* ^p Parestezi ^p Bronkospazm ^p	Bilinmiyor



	Hırıltılı soluma ^p Kaşıntı ^p Eritem ^p	
Sinir sistemi hastalıkları	Duyusal bozukluklar	Yaygın
Kardiyak hastalıklar	Bradikardi ^p Taşikardi ^p	Bilinmiyor Bilinmiyor
Vasküler hastalıklar	Aksiller ven trombozu ** Hematom (NOS) ^p Arteryel emboli ^p Serebral arter embolisi ^p Serebral enfarktüs** ^p Hipotansiyon Hava embolisi*** ^p	Yaygın Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Seyrek Bilinmiyor
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Dispne ^p	Bilinmiyor
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı Bağırsak tıkanması ^p	Yaygın olmayan Bilinmiyor
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Döküntü Ürtiker ^p İyileşmede gecikme ^p	Yaygın Bilinmiyor
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Bir ekstremitede ağrı	Yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Ağrı Uygulamaya ilişkin ağrı Artmış vücut sıcaklığı Kızarıklık (flushing) ^p Ödem ^p	Yaygın Bilinmiyor
Yaralanma ve zehirlenme	Seroma Anjiyoödem ^p	Çok yaygın Bilinmiyor

* Anafilaktik reaksiyonlar ve anafilaktik şok, fetal sonuçları da içermektedir.

** Süperior petrosal sinüse intravasküler uygulamanın bir sonucu olarak.

*** Diğer fibrin yapıştırıcılarda olduğu gibi basınçlı hava veya gazlı cihazlar kullanırken oluşan yaşamı tehdit edici/ölümcül hava veya gaz embolisi; bu durum, sprey cihazının uygun olmayan (ör. Önerilenden daha yüksek bir basınçta ve doku yüzeyine yakın bir mesafeden) kullanımıyla ilişkili görünmektedir.

^p Pazarlama sonrası deneyimde gözlemlenen advers olaylar.

Sınıf Reaksiyonları

Fibrin yapıştırıcı/hemostatik sınıf ile ilişkili diğer advers reaksiyonlar şunları içerir:

Basınçlı hava veya gazlı cihazları kullanırken hava veya gaz embolisi; bu olay, sprey cihazının önerilenden daha yüksek basınçlarda ve doku yüzeyine yakın bir yerde kullanılmasıyla ilgili görülmektedir.

Uygulama yeri tahrişi, göğüste sıkıntı, üşüme, baş ağrısı, letarji, huzursuzluk ve kusma olarak ortaya çıkabilecek aşırı duyarlılık reaksiyonlarının belirlenmesi.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesini



olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Herhangi bir doz aşımı yakası bildirimi bulunmamaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grubu: lokal hemostatikler, kombinasyonlar
ATC kodu: B02BC30

Fibrin adezyon sistemi, fizyolojik kan pıhtılaşmasının son dönemini taklit eder. Fibrinojenin fibrin monomerleri ve fibrinopeptidlere parçalanmasıyla fibrinojenin fibrine dönüşümü gerçekleşir. Fibrin monomerleri biraraya toplanır ve bir fibrin pıhtısı oluşur. Trombinin ve kalsiyum iyonlarının birlikte etkisiyle faktör XIII'den oluşan faktör XIIIa, fibrin liflerinin çapraz bağlanmasıyla pıhtıyı stabilize eder.

Yarada iyileşme süreci ilerlerken, plazmin uyarısıyla fibrinolitik aktivite artar ve fibrinin fibrin yıkım ürünlerine dönüşümü başlar. Fibrinin proteolitik yıkımı anti-fibrinolitiklerce inhibe edilir. TİSSEEL bileşiminde bulunan aprotinin bir anti-fibrinolitik olarak pıhtının prematür yıkımını önler.

Etkinliği kanıtlamak için gerçekleştirilen *in vivo* çalışmalarda hastaların durumunu mümkün olduğunca yansıtan dört hayvan modeli seçilmiştir. Çalışmalarda TİSSEEL yara iyileşmesinde olduğu kadar primer ve sekonder hemostazın sağlanmasında da etkili olarak bulunmuştur.

Hemostazdaki etkinlik kardiyopulmoner cerrahi, dalak cerrahisi ve beyin cerrahisinde gösterilmiştir.

Yapışmayı/sızdırmazlığı sağlamak için doku yapıştırıcısı olarak veya sütür desteği olarak kullanın: Gastrointestinal anastomozlar ve beyin omurilik sıvısı veya dura mater ile temasın meydana gelebileceği beyin cerrahisi prosedürleri dahil olmak üzere ameliyatlarda etkinlik gösterilmiştir.

En az 4.706 hastada hemostaz, sızdırmazlık ve doku yapışmasını gösteren klinik çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar, hemostaz (n=1300), gastrointestinal anastomozlar (n=1,114), beyin cerrahisi (n=511) dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere çok sayıda cerrahi uzmanlık, cerrahi prosedür ve uygulama tekniğinde gerçekleştirilmiştir.

Çeşitli açık ve laparoskopik tekniklerle inguinal, femoral ve insizyonel herni onarımı sırasında TİSSEEL'in meş fiksasyonunda kullanımını göstermek için 2625 hastada 21 açık ve karşılaştırmalı klinik çalışma da yapılmıştır. TİSSEEL, şu anda tercih edilen tüm cerrahi teknikleri kullanarak inguinal veya femoral herni onarımı sırasında meş fiksasyonunda en az zımba teli, tutturucu veya dikiş kadar etkili olmuştur. TİSSEEL, nüks oranlarına göre değerlendirildiğinde en az insizyonel hernilerin onarımında etkili olmuştur. Ek olarak, kanıtlar, meş sabitleme yöntemleri arasında postoperatif komplikasyonlar açısından hiçbir fark olmadığını göstermiştir. Birkaç çalışmada, TİSSEEL grubunda postoperatif ağrı düzeyi önemli ölçüde daha düşük olarak gerçekleşmiştir.

Çocuklarda kalp cerrahisi sırasında sınırlı deneyim vardır (yaş 4-134 ay: n=14).



TİSSEEL, paralel olarak dizayn edilmiş, prospektif randomize, çift kör, çok merkezli bir klinik çalışmada, kardiyopulmoner baypas ve medyan sternotomi uygulanması gereken 317 kardiyak cerrahi hastasında, ürünün tek virüs inaktivasyon yapılmış eski formülasyonu ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Hastalar, yalnızca konvansiyonel yöntemlerle hemostaz sağlanamadığı durumlarda, TİSSEEL ile ya da kontrol preparatıyla tedavi edilmiştir. Sonlanım noktası olarak hemostazın ilk 5 dakika içinde sağlanması ve yara yerinin cerrahi olarak kapatılmasına kadar devam etmesi alınmıştır.

Tek taraflı %97.5 güvenlik aralığı kullanılarak ölçülen sonuçlara göre, başarıyla tedavi edilenlerde TİSSEEL (çift virüs inaktivasyonu yapılmış), önceki formülasyondan (tek virüs inaktivasyonu yapılmış) daha başarısız bulunmamıştır.

5 dakika içinde oluşan ve yara yerinin cerrahi olarak kapatılmasına kadar devam eden hemostaz		
	TİSSEEL (çift virüs inaktivasyonu yapılmış)	Fibrin doku yapıştırıcı (tek virüs inaktivasyonu yapılmış)
Tedavi başlangıcında analiz	127/144 (%88.2)	129/144 (%89.6)
Protokolden sonraki analiz	108/123 (%87.8)	122/135 (%90.4)

TİSSEEL'in kalça eklem replasmanında postoperatif kan kaybı için kullanıldığı bir çalışma ile aksiller bölge lenf düğümü diseksiyonunda aksiller drenaj süresini kısaltmak için kullanıldığı bir çalışmada, TİSSEEL almayan kontrol grubuyla arasında bir fark bulunamamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

TİSSEEL sadece epilezyonel kullanıma yöneliktir. İntravasküler uygulanması kontrendikedir. Dolayısıyla insanda intravasküler farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır.

Değişik tür laboratuvar hayvanlarında farmakokinetik çalışmalar gerçekleştirilmemiştir.

Fibrin yapıştırıcılar/hemostatikler endojen fibrin ile aynı yolla fibrinoliz ve fagositoz aracılığıyla metabolize olurlar.

TİSSEEL'den sistemik yararlanım yoktur.

Emilim:

Yerel olarak TİSSEEL uygulanan vücut bölgelerinden vücut sıvı ve dokularına Emilim olmaz.

Dağılım:

Vücutta karaciğerden doğal olarak üretilen fibrinojen en yoğun olarak plazmada bulunur. Kan plazmasının yaklaşık %5'i fibrinojendir. Plazmadaki fibrinojen miktarı yaklaşık olarak 5 g/litre'dir. Fibrinojen sadece kan plazmasında değil, aynı zamanda çeşitli vücut sıvılarında da (lenf sıvısı, iltihabi sıvı birikintileri vb) bulunur.

Kanı pıhtılaştıran bir protein olan trombin normalde vücut sıvılarında bulunmaz. İhtiyaç halinde karaciğerde üretilen protrombinin enzimatik yıkımıyla oluşur ve fibrinojeni fibrine yani suda erimeyen haline dönüştürür.



Aprotinin vücutta doğal olarak üretilmez ve bulunmaz. Sığır kaynaklı aprotinin intravenöz yoldan uygulandığında plazma yarılanma süresinin yaklaşık 150 dakika olduğu ve terminal yarılanma süresinin ise yaklaşık 10 saat olduğu bilinmektedir.

Biyotransformasyon:

Trombinin etkisiyle fibrinojenin fibrine dönüşümü sonucu oluşmuş fibrin monomerleri bir araya toplanır ve fibrin pıhtısı oluşur. Fibrin liflerinin çapraz bağlanmasıyla sabitleşen pıhtıdaki fibrin ise daha sonra yani pıhtıya artık gerek kalmadığı zaman fibrin yıkım ürünlerine dönüşür. Karaciğerde metabolize edilen fibrin yıkım ürünleri ise böbreklerden atılır.

Vücuda dışarıdan uygulanan aprotinin lizozomal enzimler tarafından yavaş bir yıkıma uğrarlar.

Eliminasyon:

Fibrin yıkım ürünleri böbreklerden elimine olmaktadır.

Tek bir intravenöz doz radyoaktif işaretli aprotinin uygulanması sonrası, radyoaktivitenin yaklaşık %25-40 kadarı idrarla elimine edilmiştir. Bir milyon KIU aprotininin 30 dakikada infüzyonu sonrası yaklaşık %2'si, 2 milyon KIU'luk daha yüksek bir doz aprotininin 30 dakikada infüzyonu sonrası ise yaklaşık %9'u idrarla değişmeden atılmaktadır.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Özel uygulama yöntemi (genellikle tek, sadece istisnai durumlarda birkaç ml'lik tekrar eden uygulama) ve etki mekanizmasının (diğer organ ve dokulara sistemik etki ya da dağılım olmaksızın lokal etki) yanı sıra doğası gereği, TİSSEEL'in kronik toksisite, karsinojenite, üreme ve gelişim toksisitesi veya immün stimülasyonu üzerine klinik öncesi güvenlik verisi bulunmamaktadır.

Sıçan ve tavşanlarda yapılan tek doz toksisite çalışmalarında TİSSEEL akut toksisiteye neden olmamıştır. Ayrıca, uygun in vitro testlerde hiçbir mutajenisite kanıtı görülmemiştir. Yapıştırıcı protein çözeltisi de mükemmel hücresel uygunluk ve non-sitotoksikite göstererek in vitro insan fibroblast kültürlerinde iyi tolere edilmiştir. Detaylı literatür incelemesi temel alındığında, çözücü/deterjan kalıntılarının TİSSEEL üzerindeki negatif etkisinin veya toksisitesinin ihmal edilebilir düzeylerde olduğu kabul edilmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Bileşen 1: Yapıştırıcı Protein Çözeltisi:

İnsan Albumini

L-Histidin

Niyasinamid

Polisorbat 80 (Tween 80)

Sodyum Sitrat Dihidrat

Enjeksiyonluk Su



Bileşen 2: Trombin Çözeltisi:

İnsan Albumini

Sodyum Klorür

Enjeksiyonluk Su

6.2. Geçimsizlikler

Düşük pH trombin aktivitesini etkileyebileceğinden, okside selüloz içeren preparatlar TİSSEEL ile birlikte kullanılmamalıdır.

Yapıştırıcı protein ve trombin çözeltisi alkol, iyot veya ağır metaller içeren çözeltilerle temas ederse denatüre olabilir.

Bu tıbbi ürün bölüm 6.6’da bahsedilenlerin dışındaki diğer ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Çocukların göremeyeceği ve erişemeyeceği yerlerde saklayınız.

Dondurucuda (-20°C) saklayınız.

Kullanılincaya kadar soğuk zincir kırılmamalıdır.

Işıktan korumak için TİSSEEL’i kutusu içinde saklayınız.

Bir kez çözöldükten sonra ürün 25°C geçmeyen sıcaklıklarda 72 saat içinde saklanabilir ve bu süre içinde kullanılmalıdır. Bir kez çözöldükten sonra yeniden dondurmayınız ya da buzdolabında saklamayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Hem Yapıştırıcı Protein Çözeltisi, hem de Trombin Çözeltisi tek kullanımlık çift hazneli polipropilen enjektör içinde yer alır.

TİSSEEL ambalajı içinde şu bileşenler bulunmaktadır:

- Bir adet tek kullanımlık çift hazneli polipropilen enjektör (bölmelerden birinde 2 mL derin dondurulmuş Yapıştırıcı Protein Çözeltisi, diğerinde 2 mL derin dondurulmuş Trombin Çözeltisi).
- Bir uygulama cihazı: 2 birleştirme parçası, 4 uygulama kanülü (künt uçlu).

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Genel

TİSSEEL uygulanmasından önce, uygulama istenen alan dışındaki vücut alanının korunarak istenmeyen adezyonların oluşması önlenmelidir.

TİSSEEL’in eldiven ve aletlere yapışmasını önlemek için buralar %0.9’luk sodyum klorür çözeltisi ile ıslatılmalıdır.

Yapıştırılacak yüzeyler için bir rehber olmak üzere 1 kutu TİSSEEL 2 mL (1 mL yapıştırıcı protein çözeltisi artı 1 mL trombin çözeltisi) en az 10 cm²’lik bir alan için yeterli olacaktır.

Kullanılacak doz uygulama alanının genişliğine göre değişir.



TİSSEEL'in iki bileşenini (yapıştırıcı protein çözeltisi ve trombin çözeltisi) ayrı ayrı UYGULAMAYIN. Her iki bileşen birlikte uygulanmalıdır.

TİSSEEL'i, 37°C'nin üzerindeki sıcaklıklara MARUZ BIRAKMAYIN. Çözme/ısıtma için mikrodalga fırın KULLANMAYIN.

Ürünü elleriniz arasında tutarak çözmeye ÇALIŞMAYIN.

Kullanıma hazırlama

Hem yapıştırıcı protein çözeltisi hem de trombin çözeltisi, tek kullanımlık çift hazneli bir enjektörde bulunur. Önceden doldurulmuş çift hazneli enjektörün ağızlıkları bir uç kapağı ile ve enjektörün her bir ucu bir silikon kauçuk tıpa ile kapalıdır. Tüm bileşenler, aseptik koşullar altında iki adet steril torba içine, hava geçirmez şekilde yerleştirilir. Dış ambalaj hazar görmediği sürece, iç torba ve içeriği steril kalır.

Steril teknik kullanarak steril iç torba ve içindekiler steril alana alınmalıdır.

Kullanıma hazır enjektör, aşağıdaki yöntemlerden biri kullanılarak çözülebilir ve ısıtılabilir:

1. Hızlı çözme/ısıtma (steril su banyosu) - Önerilen yöntem

2. Steril olmayan bir su banyosunda çözme/ısıtma
3. Bir inkübatörde çözme/ısıtma
4. Kullanıma hazır enjektör ayrıca oda sıcaklığında (25°C'yi geçmeden) çözülebilir ve 72 saate kadar saklanabilir. Kullanmadan önce ısıtmak gereklidir.

1. Hızlı çözme/ısıtma (steril su banyosunda) - Önerilen yöntem

İki bileşenli yapıştırıcının çözülmesi ve ısıtılması işleminin 33 - 37°C arası sıcaklıkta steril su banyosunda yapılması önerilir.

- Su banyosunun sıcaklığı 37°C'yi geçmemelidir. (Su banyosunun sıcaklığının bu sıcaklıklar arasında tutulması için bir termometre aracılığıyla izlenmeli ve gerektiğinde içindeki su değiştirilmelidir).

- Çözme ve ısıtma için steril su banyosu kullanılırken, önceden doldurulmuş enjektör steril su banyosuna koymadan önce torbalardan çıkarılmalıdır.

Talimatlar

İç torbayı steril ortama getiriniz. Kullanıma hazır enjektörü iç torbasından çıkararak doğrudan steril su banyosuna koyunuz. Kullanıma hazır enjektör içeriğinin tümüyle su içinde kaldığından emin olunuz.

Tablo 1: Steril su banyosu kullanılarak minimum çözme / ısıtma süreleri

ÜRÜN	Steril su banyosunda (33°C - 37°C sıcaklık arasında) minimum çözme ve ısıtma süreleri (torbalardan çıkarılmış ürün)
TİSSEEL 2 mL	5 dakika
TİSSEEL 4 mL	5 dakika
TİSSEEL 10 mL	10 dakika

2. Steril olmayan bir su banyosunda çözme/ısıtma

Talimatlar

Kullanıma hazır enjektörü iç ve dış torbası içinde kalacak şekilde steril olmayan alanda yer alan su banyosunda belirtilen uygun sürelerle tutunuz (Bkz. Tablo 2). Çözme işlemi boyı



torbaların su içinde kaldığından emin olunuz. Çözöldükten sonra torbayı su banyosundan çıkararak dışını kurulayınız ve kullanıma hazır enjektörün bulunduğı iç torbayı steril alana götüöünüz.

Tablo 2: Steril olmayan su banyosu kullanılarak minimum çözme / ısıtma süreleri

ÜRÜN	Steril olmayan su banyosunda (33°C - 37°C sıcaklık arasında) minimum çözme ve ısıtma süreleri (iç ve dış torbalardaki ürün)
TİSSEEL 2 mL	15 dakika
TİSSEEL 4 mL	20 dakika
TİSSEEL 10 mL	35 dakika

3. Bir inkübatörde çözme/ısıtma

Talimatlar

Kullanıma hazır enjektörü iç ve dış torbası içinde kalacak şekilde steril olmayan alanda yer alan bir inkübatörde belirtilen uygun sürelerle tutunuz (Bkz. Tablo 3). Çözme/ısıtma sonrasında torbayı inkübatörden çıkarın, dış torbayı çıkarıp, kullanıma hazır enjektörün bulunduğı iç torbayı steril alana götüöünüz.

Tablo 3: İnkübatörde minimum çözme / ısıtma süreleri

ÜRÜN	İnkübatörde (33°C - 37°C sıcaklık arasında) minimum çözme ve ısıtma süreleri (iç ve dış torbalardaki ürün)
TİSSEEL 2 mL	40 dakika
TİSSEEL 4 mL	50 dakika
TİSSEEL 10 mL	90 dakika

4. Isıtmadan ÖNCE oda sıcaklığında çözme (+25°C'yi aşmayan):

Talimatlar

Kullanıma hazır enjektörü iç ve dış torbası içinde kalacak şekilde uygun süre boyunca (Bkz. Tablo 4) steril olmayan alanda oda sıcaklığında tutun.

Ürün oda sıcaklığında çözöldükten sonra, kullanımdan hemen önce dış torbası içerisinde inkübatörde ısıtılmalıdır.

Tablo 4: Steril olmayan alanda oda sıcaklığında minimum çözölme süreleri ve bir inkübatörde 33°C ila 37°C'ye kadar ek ısıtma süreleri

ÜRÜN	Oda sıcaklığında çözme süreleri (25°C'yi aşmayan)	Oda sıcaklığında çözöldükten sonra inkübatörde ısıtma süreleri (33-37°C sıcaklığa)
TİSSEEL 2 mL	80 dakika	+ 11 dakika
TİSSEEL 4 mL	90 dakika	+ 13 dakika
TİSSEEL 10 mL	160 dakika	+ 25 dakika

Ürün dondurucudan çıkarıldıktan ve oda sıcaklığında çözöldükten sonra 72 saat içinde kullanılmalıdır.

Çözöldükten sonra stabilite



Cözme ve ısıtma yapıldıktan sonra (yani 33 - 37°C arasındaki sıcaklıklarda, 1, 2 ve 3 numaraları yöntemler kullanıldığında) 33 - 37°C'de arasında en fazla 12 saat boyunca kimyasal ve fiziksel olarak stabildir.

TİSSEEL'in açılmamış torbada oda sıcaklığında çözülmesi durumunda (4 numaralı yöntem), 25°C'den fazla olmayan sıcaklıklarda 72 saat boyunca kimyasal ve fiziksel olarak stabildir. Kullanmadan hemen önce 33°C ila 37°C arası sıcaklığa ısıtılmalıdır.

Mikrobiyolojik açıdan, açma/çözme yöntemi mikrobiyal kontaminasyon risklerini ortadan kaldırmıyorsa, ürün 33°C ila 37°C'ye ısıtıldıktan hemen sonra kullanılmalıdır.

Hemen kullanılmadığı takdirde, kullanımdaki saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

Çözme işlemi başladıktan sonra tekrar dondurmamayı veya soğutmamayı.

İki çözeltinin optimal karışımını ve fibrin yapıştırıcısının optimal katılaşmasını sağlamak için, iki yapıştırıcı bileşenini uygulamaya kadar 33°C - 37°C'de tutun.

Uygulama

İki çözeltinin en uygun şekilde karıştırılması için, **her iki bileşenin de kullanımdan hemen önce 33 - 37 °C arası sıcaklığa ısıtılması** gerekmektedir. Yapıştırıcı protein ve trombin çözeltileri berrak ya da hafif opalesan olmalıdır. Bulanık olan ya da partikül içeren çözeltileri kullanmayınız. Çözölmüş ürünlerin kullanmadan önce partikül içerip içermediği, renk değiştirip değiştirmediği ya da görünümünde herhangi bir değişiklik olup olmadığı kontrol edilmelidir. Bunlardan herhangi biri göröldüğünde ürün kullanılmadan atılmalıdır.

Çözölmüş yapıştırıcı protein çözeltisi hafif visköz sıvı halde olmalıdır. Çözeltinin kıvamı katılaşmış jöle gibiyse, denatüre olduğı varsayılmalıdır (örneğin soğuk zincirde olan bir kırılmaya bağılı olarak veya ısıtma sırasında aşırı sıcaklığa maruz kalma sonucu). Bu durumda TİSSEEL kullanılmamalıdır.

– Enjektörü, kullanımdan kısa bir süre önce her iki torbadan çıkarın.

– TİSSEEL'i yalnızca tamamen çözölp ve ısıtıldığında (sıvı kıvamında) kullanın.

– Koruyucu kapağı, uygulamadan hemen önce enjektörden çıkarın.

Uç kapağının enjektörden çıkarılmasını kolaylaştırmak için kapağı ileri-geri hareket ettirerek sallayın, ardından koruyucu kapağı enjektörden çekip çıkarın.

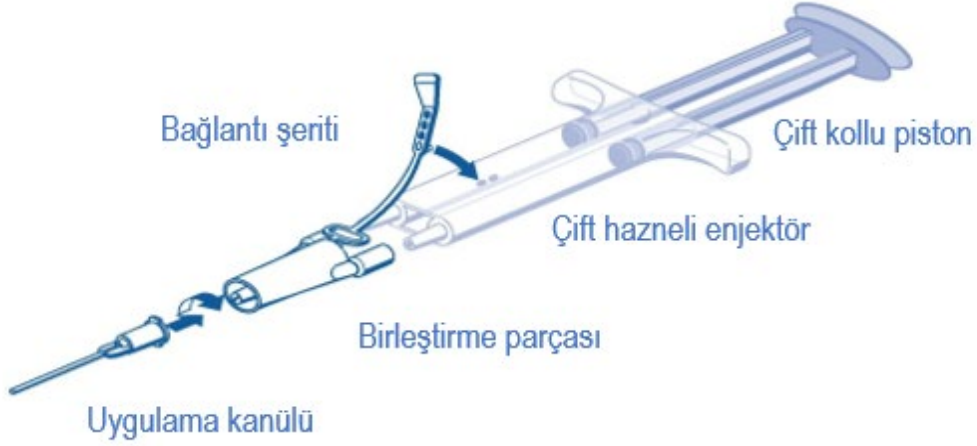
TİSSEEL uygulaması için kullanıma hazır çift bölmeli enjektörü ürünle birlikte verilen aksesuar cihazları ile kullanın.

Uygulama talimatları

Uygulama için ürünle birlikte verilen cihaz seti içindeki birleştirme parçası ve uygulama kanülü, yapıştırıcı protein çözeltisi ve trombin çözeltisi içeren çift hazneli kullanıma hazır enjektöre takılır.

Çift hazneli enjektörün ortak pistonu, iki çözeltinin eşit hacimlerinin birleştirme parçası vasıtasıyla uygulama kanülüne girmesini, burada karıştırılmalarını ve ardından uygulanmalarını sağlar.





- Herhangi bir uygulama cihazını takmadan önce enjektördeki tüm havayı boşaltın.
- Bağlantı parçasını ve ipi enjektörün kenarına bağlama kayışı deliği ile hizalayın.
- Bağlantı şeridi çift hazneli enjektöre iliştirilerek, birleştirme parçası sabitlenir.
 - Bağlantı parçasını çift hazneli kullanıma hazır enjektöre bağlayarak sabitleyin.
 - Şeridin kopması durumunda yedek birleştirme parçası kullanılır.
 - Yedek parçadaki şeridin de kopması durumunda ürün yine de kullanılabilir ama sızıntı olmaması için bağlantının sağlamlığı iyice kontrol edilmelidir.
 - Birleştirme parçasının içinde kalan havayı ÇIKARMAYIN.
- Birleştirme parçasına bir uygulama kanülü yerleştirin.
 - Uygulama kanülünün tıkanmaması için birleştirme parçası ve uygulama kanülü içindeki havayı uygulamaya başlamadan hemen öncesine kadar çıkarmayınız.

TISSEEL uygulanmadan önce yara yüzeyi standart tekniklerle (örn. aralıklı kompres, sürüntü uygulaması, aspirasyon cihazlarının kullanımı) kurutulmalıdır. Alanı kurutmak için basınçlı hava veya gaz kullanmayınız.

- Karıştırılmış yapıştırıcı protein - trombin çözeltisini uygulanacak yüzeye veya yapıştırılacak parçaların yüzeylerine ortak pistonun arkasına yavaşça bastırarak uygulayın.
- Minimal hacimde fibrin yapıştırıcı kullanımı gerektiren cerrahi prosedürlerde, ürünün ilk birkaç damlasının dışarı atılması önerilir.
- TISSEEL uygulandıktan sonra yeterli polimerizasyonun sağlanması için en az 2 dakika bekleyin.

Sprey uygulaması

TISSEEL'i sprej cihazı kullanarak uygularken, sadece aşağıda belirtildiği şekilde cihazın üreticisi tarafından önerilen basınç ve dokuya olan uzaklık aralıkları dahilinde kullandığınıza emin olunuz.

TISSEEL sprej uygulaması için önerilen basınç, mesafe ve cihazlar					
Cerrahi	Kullanılacak sprej seti	Kullanılacak aplikatör uçları	Kullanılacak basınç regülatörü	Hedef dokuya önerilen mesafe	Önerilen sprej basıncı



Açık yara	Tisseel/Artiss Sprey Seti	Geçerli değildir.	EasySpray	10-15 cm	1,5-2,0 bar (21,5-28,5 psi).
	Tisseel/Artiss Sprey Seti 10'lu ambalaj	Geçerli değildir.	EasySpray		
Laparoskopik /minimal invazif prosedürler	Geçerli değildir.	Duplospray MIS Aplikatör 20 cm	Duplospray MIS Aplikatör 1.5 bar	2 - 5 cm	1,2-1,5 bar (18-22 psi)
		Duplospray MIS Aplikatör 30 cm			
		Duplospray MIS Aplikatör 40 cm			
		Sprey Seti 360 endoskopik aplikatörlü kilit			
		Sprey Seti 360 endoskopik aplikatörlü ip			
		Değiştirilebilir uç			

TISSEEL'i sprej cihazı kullanarak uygularken, hava veya gaz embolisi oluşma ihtimali nedeniyle kan basıncı, nabız, oksijen saturasyonu ve solunum sonu (end-tidal) CO2 düzeylerindeki değişimler izlenmelidir (Bkz bölüm 4.2 ve 4.4).

Artan ürünün atılması

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıkların Kontrolü Yönetmeliği”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Baxter Turkey Renal Hizmetler A.Ş.
Sarıyer/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI:

2020/84

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.04.2020

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ

