

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TISSEEL 4 mL Çözelti İçeren Kullanıma Hazır Enjektör

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 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 2 mL yapıştırıcı protein çözeltisi (sentetik aprotininli), diğerinde ise derin dondurulmuş 2 mL trombin çözeltisi (kalsiyum klorürlü) içerir. Bölmeler içerisindeki çözeltiler karıştırıldığında 4 mL kullanıma hazır çözelti oluşur.

Kullanıma hazır 4 mL çözeltinin bileşimi aşağıdaki şekildedir:

- İnsan fibrinojeni (pıhtılaşabilir protein) 182 mg
- Sentetik aprotinin 6000 KIU
- İnsan trombini 1000 IU
- Kalsiyum klorür 80 µmol

TISSEEL 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

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):

- Daha iyi bir hemostaz sağlanmasında.
- Vasküler cerrahide, gastrointestinal anastomozlarda, beyin cerrahisi girişimlerinde ve serebro-spinal sıvı veya dura mater ile temas oluşabilen cerrahi girişimlerde (örn., KBB, göz ve omurilik cerrahisinde) sütür desteği ve yara iyileşmesini kolaylaştırmak için doku yapıştırıcı olarak.
- Ayrılmış dokuların (örn., doku flepleri, greftleri, split skin grefler [mesh greftler]) yapışmasını teşvik ederek doku sızdırmazlığı sağlamak için.

Tam heparizasyon yapılmış hastalarda etkinliği kanıtlanmıştır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

TISSEEL yalnızca bu konuda deneyimli hekimler tarafından kullanılmalıdır.

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

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

Uygulanacak dozu, sadece bunlarla sınırlı olmamakla beraber, cerrahi girişimin şekli, alanın büyüklüğü, uygulama şekli ve sayısı belirler.

Ürünün uygulanma şekli, tedaviyi uygulayan hekim tarafından bireysel olarak belirlenmelidir. Klinik çalışmalarda 4 ile 20 mL arasında değişen bireysel dozlar kullanılmıştır. Bazı prosedürler (örn., karaciğer travması ya da geniş yanık alanlarının sızdırmazlığının sağlanması için yapılanlar) daha yüksek hacimler gerektirebilir.

Tedavi başlangıcında seçilen anatomik alana veya hedef yüzeye uygulanacak ürün miktarı belirlenen alanı tamamen kaplayacak miktarda olmalıdır. Gerekirse uygulama tekrarlanabilir. Ancak TISSEEL polimerize olmuş bir tabakaya yapışmayacağından, daha önceden polimerize olmuş bir TISSEEL tabakası üzerine yeniden uygulanmasından kaçınılmalıdır.

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

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

Aşırı granülasyon dokusunun oluşumunun önlenmesi ve katılaşmış fibrin yapıştırıcının dereceli absorpsiyonun sağlanması için TISSEEL sadece ince bir tabaka halinde uygulanmalıdır.

Uygulama şekli:

Epilezyonel kullanım içindir.

TISSEEL'in spreyleme yöntemi ile optimum güvenli kullanımının sağlanması için, aşağıdaki öneriler dikkate alınmalıdır:

Açık yara cerrahisinde — en fazla 2.0 bar (28.5 psi) basınç uygulayan bir basınç regülatör cihazı kullanılmalıdır.

Minimal invazif/laparoskopik prosedürlerde — en fazla 1.5 bar (22 psi) basınç uygulayan ve yalnızca karbondioksit gazı kullanılan bir basınç regülatör cihazı kullanılmalıdır.

TISSEEL uygulanmadan önce, yaranın yüzey alanı standart teknikler kullanılarak (örn. aralıklı şekilde kompres, eküvyon, aspirasyon cihazları kullanımı) kurutulmalıdır.

TISSEEL talimatlara göre sulandırılmalı ve bu ürün için önerilen cihazlarla uygulanmalıdır (Bkz. bölüm 6.6).

Spreyleme yöntemi için cerrahi prosedüre göre gereken basınç ve doku mesafesine yönelik spesifik öneriler ve aplikatör uçlarının uzunluğu bölüm 4.4 ve 6.6'da sunulmaktadır.

Minimal fibrin yapıştırıcı kullanımının yeterli olacağı cerrahi işlemlerde ürünün ilk birkaç damlasının uygulama kanülünden atılarak kullanılmaması önerilir.

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 güvenlilik ve etkililiği pediyatrik hastalarda değerlendirilmemiştir. Kullanılacaksa doz erişkinlerdeki gibi cerrahi girişimin şekli, alanın büyüklüğü, uygulama tipi ve sayısına göre uygulamayı yapacak hekim tarafından belirlenmelidir.

Geriyatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

- TISSEEL'in konvansiyonel cerrahi tekniklerle kontrol edilemeyen aktif veya basınçlı arteriyel veya venöz kanamalarda tek başına kullanımı kontrendikedir.
- TISSEEL cerrahi yaranın kapatılmasında kullanılan deri sütürlerinin yerine kullanılamaz.
- TISSEEL, hiçbir şekilde intravasküler olarak uygulanmamalıdır. İntravasküler uygulama yaşamı tehdit eden tromboembolik olaylarla sonuçlanabilir.
- TISSEEL, hiçbir şekilde intravasküler olarak uygulanmamalıdır. İntravasküler uygulama yaşamı tehdit eden tromboembolik olaylarla sonuçlanabilir.
- İçeriğindeki aktif veya yardımcı maddelerden herhangi birisine karşı aşırı duyarlılık durumunda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Sadece epilezyonel kullanım içindir. İntravasküler uygulamayınız.

TISSEEL'in kazayla intravasküler olarak uygulanması durumunda yaşamı tehdit eden tromboembolik olaylar gelişebilir.

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.

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

Fibrin yapıştırıcıların uygulanması için basınç regülatörü içeren sprej cihazlarının kullanımı ile yaşamı tehdit edebilecek olan fatal hava veya gaz embolisi meydana gelmiştir. Bu olayların sprej cihazının önerilen basınçlardan daha yüksek basınçta ve/veya doku yüzeyine yakın olarak kullanımıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu riskin fibrin yapıştırıcıların CO₂ yerine hava ile sprejlendiğinde daha yüksek olduğu düşünülmektedir, dolayısıyla TISSEEL açık yara cerrahisinde sprejleme yöntemi ile uygulandığında bu risk göz ardı edilemez.

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

TISSEEL sprej uygulaması yalnızca üretici tarafından önerilen sprej mesafesinin doğru şekilde belirlenmesinin mümkün olduğu durumlarda yapılmalıdır. Önerilen mesafeden daha yakın sprej uygulamayın.

TISSEEL'i sprejle uygularken hava veya gaz embolisi oluşma ihtimali nedeniyle kan basıncındaki değişiklikler, nabız, oksijen saturasyonu ve end tidal CO₂ düzeyleri izlenmelidir (ayrıca Bkz. Bölüm 4.2).

TISSEEL kapalı vücut boşlukları içinde Easy Sprej/Sprej Seti sistemleri ile kullanılmamalıdır.

İstenmeyen vücut bölgelerdeki doku adezyonlarının önlenmesi için, TISSEEL uygulamasından önce uygulama için belirlenen alanın dışındaki vücut bölgelerinin yeteri kadar korunduğundan / örtüldüğünden emin olunmalıdır.

Fibrin yapıştırıcıların beyin ve spinal kord gibi kapalı alanların içinde uygulandığı durumlarda kompresyona bağlı komplikasyon riski dikkate alınmalıdır.

Yapıştırıcı protein bileşeniyle trombin bileşeninin uygun bir şekilde karıştığından emin olmak için ürünün ilk birkaç damlasının kullanımdan hemen önce uygulama kanülünden atılması önerilir.

Herhangi bir protein ürünüde olduğu gibi, alerjik tipte aşırı duyarlılık reaksiyonları mümkündür.

İntravasküler uygulama, duyarlı hastalarda aşırı duyarlılık reaksiyonlarının görülme riskini ve şiddetini artırır.

TISSEEL kullanımıyla aşırı duyarlılık ve ölümcül olabilen anafilaktik şok dahil anaflaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir. Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının belirtileri arasında yerel veya 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.

TISSEEL sentetik bir protein (aprotinin) içermektedir. Aprotinin varlığına bağlı olarak lokal uygulamada dahi anaflaktik reaksiyon riski vardır. İlk uygulama iyi tolere edilmiş olsa bile tekrarlayan uygulamalarda risk daha yüksektir. Bu nedenle aprotinin veya aprotinin içeren ürün uygulamaları hasta kayıtlarına işlenmelidir.

Sentetik aprotinin yapısal olarak sığır aprotinini ile aynı olduğundan, sığır proteinlerine alerjisi olanlarda TISSEEL kullanımı dikkatle değerlendirilmelidir.

Koroner arter bypass cerrahisinde randomize olmayan iki retrospektif çalışmada, fibrin yapıştırıcı uygulanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı artmış mortalite riski

gözlenmiştir. Çalışmalarda her ne kadar belirli bir neden-sonuç ilişkisi gösterilememiş olsa da, TISSEEL kullanımı ile artmış risk göz ardı edilememektedir. Bu nedenle ürünün kazayla intravasküler uygulanmaması için azami çaba gösterilmelidir.

Arteria ophthalmica bölgesinde tromboembolik komplikasyonlara neden olabileceğinden nazal mukozaya enjekte etmekten kaçınılmalıdır.

TISSEEL'in dokuya enjeksiyonu lokal doku hasarı riski içermektedir.

TISSEEL ince bir tabaka oluşturacak şekilde uygulanmalıdır. Fazla pıhtı kalınlığı ürünün etkinliğini ve yara iyileşmesi sürecini olumsuz etkileyebilir.

Polisorbat 80 temas dermatiti gibi yerel deri iritasyonuna neden olabilir.

Okside selüloz içeren preparatlar TISSEEL ile birlikte kullanılmamalıdır.

Virüs güvenilirliği

TISSEEL insan plazmasından üretilmektedir. İnsan plazmasından elde edilen ürünler, virüsler gibi, hastalığa neden olabilecek enfeksiyon etkenlerini içerebilir. İnsan kanı veya plazmasından hazırlanan tıbbi ürünlerin kullanımından kaynaklanan enfeksiyonların önüne geçmek için alınan standart önlemler, donörlerin seçilmesini, münferit kan bağışlarının ve plazma havuzlarının belli enfeksiyon belirteçleri açısından izlenmesini ve virüslerin etkisizleştirilmesi / uzaklaştırılması için etkili üretim basamaklarını kapsamaktadır. Buna karşın, insan kanı veya plazmasından hazırlanan ürünler uygulandığında enfeksiyöz ajanların geçiş olasılığı bertaraf edilememektedir. Bu ürünlerde henüz bilinmeyen hastalık etkenlerinin bulunma olasılığı da mevcuttur. [ör. virüsler ve teorik olarak Creutzfeld-Jacobs hastalığı (CJD) etkeni].

Alınan önlemlerin HIV, HBC, HCV gibi zarflı virüslerle HAV gibi zarfsız virüsler için etkili olduğu düşünülmektedir.

Alınan önlemlerin Parvovirüs B19 gibi bazı zarfsız virüsleri uzaklaştırmak ya da inaktive etmek için etkisi ise kısıtlıdır. Parvovirus B19 virüsü en ciddi olarak gebe kadınları (fetusda enfeksiyona neden olabilmektedir), immün yetmezlikli hastaları veya artmış eritropoezi olan hastaları (örn. hemolitik anemi durumu) etkilemektedir.

TISSEEL her uygulandığında hasta ile ürün serisi arasındaki bağlantının korunabilmesi için, ürünün adı ve seri numarasının kaydedilmesi önemle tavsiye edilmektedir.

Okside selüloz içeren preparatlar TISSEEL ile birlikte kullanılmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

TISSEEL ile 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. TISSEEL uygulamasından önce bölge bu tür maddelerden iyice temizlenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlarda hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

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)

TISSEEL'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Bilinen olumsuz bir etkisi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

TISSEEL'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.

TISSEEL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Parvovirüs B19 enfeksiyonu açısından bölüm 4.4'e bakınız.

Laktasyon dönemi

TISSEEL'in anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Yapıştırıcı protein çözültisi ve trombin çözültisinin insan ya da hayvan sütü ile atılmasına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. Memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da TISSEEL tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken emzirmenin çoktık açısından faydası ve TISSEEL tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

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, solunum zorluğu, yüz ve boyunda kızarma (flushing), yaygın ürtiker, baş ağrısı, ürtiker, hipotansiyon, letarji, bulantı, kaşıntı, huzursuzluk, taşikardi, göğüste baskı hissi, karıncalanma, kusma, hırıltılı solunum dahil) ortaya çıkabilir.

İzole olgularda bu reaksiyonlar ciddi anafilaksiye kadar ilerlemiştir. Bu reaksiyonlar preparat ile tekrarlanan uygulamalarda ya da aprotinine (bölüm 4.4'e bakınız) veya ürünün bileşimdeki diğer maddelerden herhangi birisine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalara uygulandığında özellikle görülebilir.

TISSEEL ile daha önce yapılmış uygulamalar iyi tolere edilmiş olsa bile, TISSEEL'in sonraki uygulanmaları ya da aprotininin sistemik olarak uygulanması ciddi bir anafilaktik reaksiyonla sonuçlanabilir.

Seyrek olarak fibrin yapıştırıcı/hemostatik ürünlerin bileşenlerine karşı gelişen antikorlara reaksiyon oluşabilir.

İstmeden gerçekleşen intravasküler uygulama tromboembolik olaylara ve dissemine intravasküler koagülasyona (DIC) neden olabilir. Dahası intravasküler uygulama anafilaktik reaksiyon riski bulunmaktadır (bölüm 4.4'e bakınız).

Viral bulaş ajanları ile ilgili güvenlik için bölüm 4.4'e bakınız.

Aşağıda listelenmiş istenmeyen etkiler TISSEEL'in güvenlilik ve etkililiğini araştırmak amacıyla yapılan klinik çalışmalardan ve Baxter'in fibrin yapıştırıcılarla olan pazarlama sonrası deneyimden elde edilmiştir. Bu klinik çalışmalarda TISSEEL kardiyak, vasküler ve total kalça replasman cerrahisinde 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 amacıyla kullanımı bulunmaktadır. Klinik çalışmalarda toplam 1146 hastaya Baxter'in fibrin yapıştırıcı ürünleri uygulanmıştır.

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 ($< 1/10.000$)

Enfeksiyon ve enfestasyonlar

Yaygın: Postoperatif yara enfeksiyonu

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Fibrin yıkım ürünlerinde artış

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık reaksiyonları*, anafilaktik reaksiyonlar*, anafilaktik şok*, parestezi, bronkospazm, hırıltılı solunum, kaşıntı, eritem

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Duyusal bozukluklar

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Bradikardi, taşikardi

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Aksiller yen trombozu**

Seyrek: Hipotansiyon

Bilinmiyor: Hematom, arteriyel emboli, serebral arter embolisi, serebral enfarktüs* *

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Bulantı

Bilinmiyor: Bağırsak tıkanıklığı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü

Bilinmiyor: Ürtiker, iyileşmede gecikme

Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve iskelet hastalıkları

Yaygın: Bir ekstremitede ağrı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Ağrı, vücut sıcaklığında artış

Yaygın olmayan: Uygulamayla ilişkili ağrı

Bilinmiyor: Yüzde ve boyunda kızarıklık (flushing), Ödem

Yaralanma ve zehirlenme

Çok yaygın: Seroma

Bilinmiyor: Anjiyoödem

* Anafilaktik reaksiyonlar ve anafilaktik şok fatal sonuçları da içermektedir.

** Superior petrozal sinüse intravasküler uygulama sonucu

Sınıf Reaksiyonları

Fibrin doku yapıştırıcılar / hemostatik ürün sınıfının kullanımıyla ilişkili diğer advers reaksiyonlar arasında hava veya gaz basınçlı cihazların kullanılmasına bağlı hava veya gaz embolisi bulunmaktadır. Bu olayın sprey cihazının önerilen başınçtan daha yüksek ve doku yüzeyine çok yakın kullanımı ile ilişkili olduğu görünmektedir. Hipersensitivite belirtileri arasında uygulama bölgesinde iritasyon, göğüste rahatsızlık hissi, titreme, baş ağrısı, letarji, huzursuzluk ve kusma bulunur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grubu: lokal hemostatikler, ATC kodu: B02BC; doku yapıştırıcılar, ATC kodu: V03AK

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 sabitleştirir.

Yarada iyileşme süreci ilerlerken, plazmin uyarısıyla fibrinolitik aktivite artar ve fibrinin fibrin yıkım ürünlerine dönüşümü başlar. Fibrinin proteolitik yıkımı anti-fibrinolitiklerce inhibe edilir. TISSEEL 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 TISSEEL yara iyileşmesinde olduğu kadar primer ve sekonder hemostazın sağlanmasında da etkili olarak bulunmuştur.

TISSEEL, 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, TISSEEL 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 TISSEEL (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 | | |
|--|--|---|
| | TISSEEL (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) |

TISSEEL'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, TISSEEL almayan kontrol grubuyla arasında bir fark bulunamamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

TISSEEL sadece lokal uygulama için tasarlanmıştır, intravasküler uygulama kontrendikedir. Bu nedenle dolayısıyla insanda intravasküler farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır.

Değişik tür laboratuvar hayvanlarında farmakokinetik çalışmalar gerçekleştirilmemiştir.

Emilim:

Yerel olarak TISSEEL 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 pıhtılaştırıcı 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.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

TISSEEL genellikle bir dozda uygulanır, sadece az sayıdaki istisnai durumda birkaç mL daha uygulama gerekmektedir. Uygulama yöntemlerinin özel olması yanında yapısı ve etki mekanizması (sistemik etki olmadan veya diğer organ ve dokulara dağılım olmadan yerel etki oluşturması) nedeniyle kronik toksisite, karsinojenite, üreme ve gelişim toksisitesi ya da immun stimülasyon açısından TISSEEL ile prelinik güvenlilik verilen mevcut değildir.

Sıçan ve tavşanlarda yapılan tek doz toksisite çalışmalarında TISSEEL akut toksisiteye neden olmamıştır. Dahası usulüne uygun yapılan *in vitro* testlerde mutajenite bildirilmemiştir. Yapıştırıcı protein çözeltisi de mükemmel selüler kompatibilite ve non-sitotoksisiteyi gösterir biçimde *in vitro* insan fibroblast kültürlerinde iyi tolere edilmiştir. Detaylı literatür gözden geçirmeye dayanarak, çözücü/deterjan rezidülerinin TISSEEL üzerindeki toksisitesinin ihmal edilebilir düzeylerde olduğu kabul edilir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

• 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 TISSEEL ile birlikte kullanılmamalıdır.

Bu tıbbi ürün bölüm 6.6'da bahsedilenlerin dışındaki diğer ilaçlarla kanştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

Çözülmüş ürünün raf ömrü için bölüm 6.6'ya bakınız.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Çocukların göremeyeceği ve erişemeyeceği yerlerde saklayınız.
Dondurucuda (-20°C) saklayınız.

Kullanılınca kadar soğuk zincir kırılmamalıdır.

Işıktan korumak için TISSEEL'i kutusu içinde saklayınız.

Bir kez çözüldükten sonra ürün 72 saat içinde kullanılmalıdır. Bir kez çözüldükten 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.

TISSEEL 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 (DUO-Set): 2 birleştirme parçası, 4 uygulama kanülü (künt uçlu), 1 çift enjektör pistonu.

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

Genel

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

TISSEEL'in eldiven ve aletlere yapışmasını önlemek için buralar serum fizyolojik ile ıslatılmalıdır.

Yapıştırılacak yüzeyler için bir rehber olmak üzere 1 kutu TISSEEL 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.

TISSEEL'in iki bileşeninin ardışık olarak ayrı ayrı kullanımından kaçınılmalıdır.

Kullanıma hazırlama

Hem Yapıştırıcı Protein Çözeltisi, hem de Trombin Çözeltisi tek kullanımlık çift hazneli enjektör içinde yer alır. Önceden doldurulmuş çift hazneli enjektörün uygulama uçları birer kapakla kapalı durumdadır ve her bir enjektörün piston tarafı silikondan mamül lastik bir stoperle kapalıdır. Bu bileşkenin tümü alüminyum-plastik karışımından mamül iki adet steril torbayla aseptik koşullarda sarılmıştır. Dıştaki ambalajın bütünlüğü bozulmadıysa, içteki torba ve içindekiler sterildir.

Çift hazneli kullanıma hazır enjektörün çözme işlemi aşağıdaki yöntemlerle yapılabilir:

İki bileşenli yapıştırıcının çözülmesi ve ısıtılması işleminin 33-37°C arası sıcaklıkta steril su banyosuyla yapılması önerilir. Su banyosunun sıcaklığı 37°C'ı geçmemelidir (belirlenmiş bu sıcaklıklar arasında tutulması için su banyosunun sıcaklığı bir termometre aracılığıyla sürekli izlenmeli ve gerektiğinde içindeki su yenilenmelidir. Çözme ve ısıtma için steril su banyosu kullanılırken, önceden doldurulmuş çift hazneli enjektör bileşkesi alüminyum-plastik torbalarından çıkarılmalıdır). Çözme işlemi tamamlanana ve uygulama ucu iliştilmeye hazır olana kadar, enjektördeki koruyucu kapak yerinden çıkarılmamalıdır. TISSEEL tümüyle çözülmeye ve vücut sıcaklığına gelene kadar kullanılmamalıdır.

1) Hızlı çözme (steril su banyosu ile)

Piston ile iç torbayı steril alana getiriniz ve kullanıma hazır çift hazneli enjektörü iç torbasından çıkararak doğrudan steril suya yerleştiriniz. Çözme işlemi boyunca enjektörün tümüyle suya battığından emin olunuz.

Tablo: 33°C (maksimum 37°C) sıcaklıkta steril su banyosunda çözme süreleri

| ÜRÜN | Çözme ve ısıtma süreleri (alüminyum-plastik torbada) |
|---------------|---|
| TISSEEL 2 ml | 5 dakika |
| TISSEEL 4 ml | 5 dakika |
| TISSEEL 10 ml | 12 dakika |

2) Steril olmayan su banyosu ile çözme

Ürünü çözmenin bir diğer yolu da işlemi steril alan dışındaki bir bölgedeki steril olmayan bir sıcak su banyosu içinde gerçekleştirmektir.

Bu amaçla kullanıma hazır çift hazneli enjektörü her iki torbasını da açmadan steril alan dışındaki su banyosuna yerleştiriniz. Enjektörün çözme işlemi boyunca tümüyle suya batmış olarak kaldığından emin olunuz. Çözme işleminden sonra su banyosundan çıkarttığımız kullanıma hazır çift hazneli enjektörün dış torbasını kurulayınız ve iç torbası içinde steril alana getiriniz.

Tablo: Steril alan dışında 33°C (maksimum 37°C) sıcaklıkta su banyosunda çözme süreleri

| ÜRÜN | Çözme ve ısıtma süreleri (alüminyum-plastik torbada) |
|---------------|---|
| TISSEEL 2 ml | 30 dakika |
| TISSEEL 4 ml | 40 dakika |
| TISSEEL 10 ml | 80 dakika |

3) İnkübatörde çözme

Üçüncü bir seçenek olarak doku yapıştırıcı bileşenler 33°C (maksimum 37°C) sıcaklıkta tutulan bir inkübatör içinde çözülebilir.

İnkübatör içindeki ısıtma ve çözme süreleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir, Bu veriler alüminyum-plastik torbası içindeki ürünle ilgili verilerdir.

Tablo: İnkübatörde 33°C (maksimum 37°C) sıcaklıkta çözme süreleri

| ÜRÜN | Çözme ve ısıtma süreleri (alüminyum-plastik torbada) |
|---------------|---|
| TISSEEL 2 ml | 40 dakika |
| TISSEEL 4 ml | 85 dakika |
| TISSEEL 10 ml | 105 dakika |

4) 25°C'yi aşmayan oda sıcaklığında çözme

Çözme işlemi oda sıcaklığında da yapılabilir. Oda sıcaklığındaki çözme süreleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir. Ürün çözüldükten sonra oda sıcaklığında saklanmalı ve 72 saat içinde kullanılmalıdır.

Ürün oda sıcaklığında çözüldükten sonra, kullanımdan kısa süre öncesinde 33°C (maksimum 37°C) sıcaklığa ısıtılmalıdır. Aşağıdaki tabloda ürün çözüldükten sonraki bu ek ısıtma süreleri de yer almaktadır.

Tablo: Oda sıcaklığında çözme süresi + kullanmadan kısa bir süre önce inkübatörde 33°C (maksimum 37°C) sıcaklığa ısıtma süresi

| ÜRÜN | Oda sıcaklığında çözme süreleri (alüminyum-plastik torbada) | Oda sıcaklığında çözdükten sonra inkübatörde 33°C (maksimum 37°C) sıcaklığa ısıtma süreleri (alüminyum-plastik torbada) |
|---------------|--|--|
| TISSEEL 2 ml | 60 dakika | + 15 dakika |
| TISSEEL 4 ml | 110 dakika | + 25 dakika |
| TISSEEL 10 ml | 160 dakika | + 35 dakika |

Not: Ürünü elleriniz arasında tutarak çözmeye çalışmayınız.

Çözme/ısıtma için mikrodalga fırın kullanmayınız.

Çözdükten sonra yeniden soğutmayınız/dondurmayınız ya da buzdolabında saklamayınız.

Çözüldükten sonrası stabilitesi

Hızlı çözme işlemi (33-37°C arası sıcaklıkta) gerçekleştirilmişse, TISSEEL çözüldükten sonra 33-37°C arası sıcaklıkta en fazla 12 saat saklanabilir.

Oda sıcaklığında çözülmüş ürün ambalajı açılmadığı sürece kontrollü oda sıcaklığında (+25°C'ı geçmeyen) 72 saate kadar saklanabilir. Çözüldükten sonra 72 saat içinde kullanılmayan TISSEEL atılmalıdır.

Çözdükten sonra / uygulama öncesi yapılması önerilenler

İki çözeltinin en uygun şekilde harmanlanması için, her iki bileşenin de kullanımdan hemen öncesine kadar 33 - 37°C arası sıcaklığı ısıtılması gerekmektedir. Bu amaçla 37°C sıcaklık aşılmamalı ve mikrodalga fırın kullanılmamalıdır!

Yapıştırıcı Protein ve Trombin Çözeltileri berrak ya da hafif opalesan olmalıdır. Bulanık olan ya da partikül içeren çözeltileri kullanmayınız. Çözülmüş ürünlerin kullanmadan önce partikül içerip içermediği ve renk değiştirip değiştirmediği kontrol edilmelidir. Partikül içeren ya da renk değiştirmiş ürünler kullanılmamalıdır.

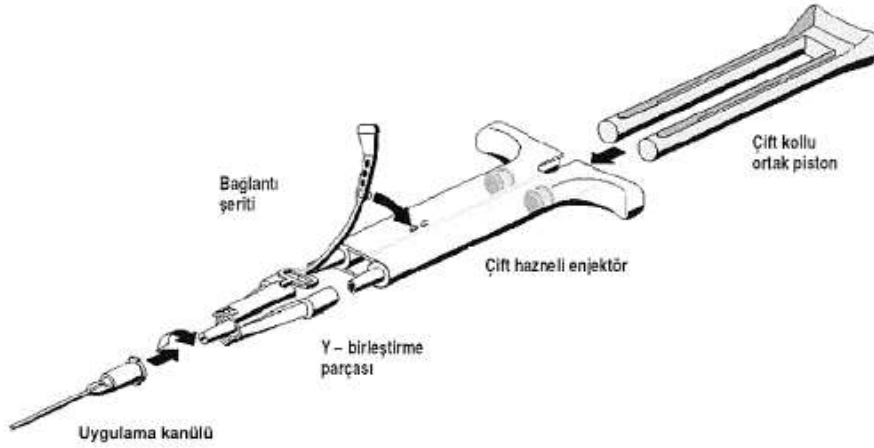
Çözülmüş Yapıştırıcı Protein Çözeltisi sıvı halde olmalıdır, kıvamı hafifçe visköz olabilir. Çözeltinin kıvamı jöle gibiye, denatüre olduğu varsayılmalıdır (soğuk zincirde olan bir kırılmaya bağlı olarak veya ısıtma sırasında aşırı sıcaklığa maruz kalma sonucu). Bu durumda TISSEEL kullanılmamalıdır.

Çift hazneli kullanıma hazır enjektör yalnızca kullanım öncesinde plastik torbalarından çıkarılmalıdır. Enjektördeki koruyucu kapağı ise yalnızca uygulamadan hemen önce çıkarınız. TISSEEL'i yalnızca uygun bir şekilde tümüyle çözülmüş ve ısıtılmış olduğu durumlarda (sıvı kıvam sağlanmışsa) kullanınız.

Daha ayrıntılı bilgi için sorumlu hemşire ya da doktora danışınız.

Uygulama

Uygulama için set içindeki birleştirme parçası ve uygulama kanülü Yapıştırıcı Protein Çözeltisi ve Trombin Çözeltisi içeren çift hazneli enjektöre iliştilir. Çift bölmeye uygulanan çift kollu ortak piston sayesinde, uygulama kanülü içinde karışarak dışarıya çıkmadan önce birleştirme parçasına her iki çözeltiden eşit miktarda iletilir.



- Bağlantı şeridi çift hazneli enjektöre iliştilererek, birleştirme parçası sabitlenir. 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 parçasına bir uygulama kanülü iliştilir. Uygulama kanülünün tıkanmaması için birleştirme parçası ve uygulama kanülü içindeki havayı uygulamaya başlamadan hemen öncesine kadar çıkarmayınız.
- Uygulama yapılacak yüzeye ya da yapıştırılacak parçaların yüzeyine karışmış Yapıştırıcı Protein - Trombin Çözeltisini uygulayınız.

Fibrin yapıştırıcı bileşenlerin uygulanması kesintisiz olmalıdır; kesinti durumunda kanül içinde hızla tıkanıklık oluşur. Bu durumda uygulama kanülü değiştirilir. Birleştirme parçasında tıkanma olması durumunda ambalajdaki yedek birleştirme parçasını kullanınız.

Not: Yüksek Trombin konsantrasyonu (500 IU/mL) nedeniyle yapıştırıcı bileşenlerin harmanlanmasından saniyeler sonra fibrin yapıştırıcı oluşmaya başlar.

Endoskopik kullanım, minimal invazif girişimlerde kullanım, büyük ya da uygulamanın zor olduğu yerlere uygulama için BAXTER tarafından sağlanan diğer aksesuarlarla da uygulama mümkündür. Bu uygulama cihazlarıyla uygulanması sırasında, ilgili cihazın Kullanım Talimatı'na uyulmalıdır.

TISSEEL uygulanmasından sonra yeterli polimerizasyonun sağlanması için en az 2 dakika beklenmelidir.

Bazı uygulamalarda, taşıyıcı madde olarak ya da sağlamlaştırma için kolajen parçası gibi biyo-uyumlu materyal kullanılabilir.

Sprey Uygulaması

TISSEEL sprej cihazı kullanarak uygulanırken, basınç ve dokuya mesafenin aşağıda üretici tarafından önerilen aralıklar dahilinde olduğundan emin olunmalıdır.

| 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 Sprej Seti | Geçerli değildir. | EasySpray | 10-15 cm | 1,5-2,0 bar (21,5-28,5 psi). |
| | Tisseel/Artiss Sprej Seti 10'lu ambalaj | Geçerli değildir. | EasySpray | | |
| Laparoskopik /minimal invazif prosedürler | Geçerli değildir. | Duplospray MIS Aplikatör 20 cm | Duplospray MIS Regülatör Duplospray MIS Regülatör NIST B11 | 2 - 5 cm | 1,2-1,5 bar (18-22 psi) |
| | | Duplospray MIS Aplikatör 30 cm | Duplospray MIS Regülatör Duplospray MIS Regülatör NIST B11 | | |
| | | Duplospray MIS Aplikatör 40 cm | Duplospray MIS Regülatör Duplospray MIS Regülatör NIST B11 | | |
| | | Değiştirilebilir uç | Duplospray MIS Regülatör Duplospray MIS Regülatör NIST B11 | | |

TISSEEL'i spreyle uygularken hava veya gaz embolisi oluşma ihtimali nedeniyle kan basıncındaki değişiklikler, nabız, oksijen saturasyonu ve end tidal CO₂ düzeyleri izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.2. ve 4.4).

Kapalı toraks ve abdominal boşluklara TISSEEL uygulaması için DuploSpray MIS aplikatör ve regülatör sistemi'nin kullanımı önerilir. Kullanım sırasında lütfen DuploSpray MIS cihazının kullanım talimatına uyunuz.

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: 2020/85

9.İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ: 16.04.2020

10.KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ