

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TISSEEL Lyo
Prášky a rozpouštědla pro tkáňové lepidlo

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Složka 1: Roztok lepicího proteinu

Koncentrát lepicí bílkoviny, lyofilizovaný (prášek TISSEEL), rekonstituovaný roztokem aprotininu

Fibrinogenum humanum (jako srážlivý protein)	91 mg ¹ /ml
Aprotininum (syntetické)	3000 KIU ² /ml
Pomocné látky se známým účinkem:	
Polysorbát 80	0,6 – 1,9 mg/ml

Složka 2: Roztok thrombinu

Thrombin, lyofilizovaný, rekonstituovaný roztokem chloridu vápenatého	
Thrombinum humanum	500 IU ³ /ml
Calcii chloridum dihydricum	40 µmol/ml

1, 2 nebo 5 ml roztoku lepicího proteinu a 1, 2 nebo 5 ml roztoku thrombinu dohromady vytvoří celkový objem 2, 4 nebo 10 ml přípravku připraveného k použití.

Po smíchání	1 ml	2 ml	4 ml	10 ml
Složka 1: Roztok lepicího proteinu				
Fibrinogenum humanum (jako srážlivý protein)	45,5 mg	91 mg	182 mg	455 mg
Aprotininum (syntetické)	1 500 KIU	3 000 KIU	6 000 KIU	15 000 KIU
Složka 2: Roztok thrombinu				
Thrombinum humanum	250 IU	500 IU	1000 IU	2500 IU
Calcii chloridum dihydricum	20 µmol	40 µmol	80 µmol	200 µmol

Přípravek TISSEEL Lyo obsahuje koagulační faktor XIII ko-purifikovaný s lidským fibrinogenem v množství 0,6 – 5 IU/ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášky a rozpouštědla pro tkáňové lepidlo.

¹ Obsaženo v celkové koncentraci proteinu 96 - 125 mg/ml
² 1 EPU (European Pharmacopoeia Unit) odpovídá 1800 KIU (Kallidinogenase Inactivator Unit)
³ Aktivita thrombinu je vypočítána pomocí aktuálního mezinárodního standardu WHO pro thrombin.

Lyofilizované složky jsou hygroskopické, bílé nebo slabě žluté prášky nebo drobné pevné látky; tekuté složky jsou čiré, bezbarvé nebo slabě nažloutlé roztoky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Podpůrná léčba tam, kde jsou standardní chirurgické techniky nedostatečné (viz bod 5.1)

- k podpoře hemostázy
- jako tkáňové lepidlo ke zlepšení hojení ran nebo podpoře sutur v cévní chirurgii, u gastrointestinálních anastomóz
- k lepení tkání, ke zlepšení adheze oddělených tkání (např. neštěpených transplantátů, tkáňových štěpů a transplantátů, fixace subkutánně implantované odlehčené sítě)

Byla prokázána účinnost u plně heparinizovaných pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek TISSEEL Lyo smějí používat pouze zkušení chirurgové, kteří byli k jeho použití vyškoleni.

Dávkování:

Množství přípravku TISSEEL Lyo, které je třeba aplikovat, a četnost aplikace by měly být vždy přizpůsobeny zjištěným klinickým potřebám pacienta.

Dávka, kterou je třeba aplikovat, se řídí proměnnými faktory, které mimo jiné zahrnují typ chirurgického výkonu, velikost plochy, zamýšlený způsob aplikace a počet aplikací.

Podání přípravku musí být individualizováno ošetřujícím lékařem. V klinických studiích bylo individuální dávkování typicky v rozsahu 4 – 20 ml. Při některých procedurách (např. úrazy jater nebo uzavírání rozsáhlých popálených povrchů) mohou být potřebné větší objemy.

Počáteční množství přípravku k aplikaci na zvolenou anatomickou oblast nebo cílový povrch má být dostatečné pro úplné pokrytí místa zamýšlené aplikace. Aplikaci lze v případě potřeby opakovat. Neaplikujte však opakovaně přípravek TISSEEL Lyo na předchozí polymerizovanou vrstvu přípravku TISSEEL Lyo, protože přípravek TISSEEL Lyo nepřilne k polymerizované vrstvě.

Při aplikaci lepidla na povrchy je 1 balení přípravku TISSEEL Lyo 2 ml (tj. 1 ml roztoku TISSEEL plus 1 ml roztoku thrombinu) dostatečné pro pokrytí oblasti minimálně 10 cm².

Je-li přípravek TISSEEL Lyo nanášen rozprašováním, bude stejný objem postačující k pokrytí značně větších ploch, v závislosti na konkrétní indikaci a individuálním případě.

Pro prevenci nadměrné tvorby granulační tkáně a pro zajištění postupné absorpce ztuhlého fibrinového lepidla se doporučuje aplikovat pouze tenkou vrstvu přípravku TISSEEL Lyo.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku TISSEEL Lyo nebyla u pediatrických pacientů stanovena.

Způsob podání:

Epilezionální podání.

Příprava roztoku viz bod 6.6.

Aby bylo zajištěno optimální bezpečné použití přípravku TISSEEL Lyo ve formě spreje, dodržujte následující doporučení:

Při chirurgických zákrocích na otevřených ranách používejte regulátor tlaku, který dodává tlak maximálně 2,0 baru (28,5 psi).

Při minimálně invazivních/laparoskopických zákrocích používejte pouze regulátor tlaku dodávající tlak maximálně 1,5 baru (22 psi). Používejte pouze plynný oxid uhličitý.

Před aplikací přípravku TISSEEL Lyo je třeba standardním způsobem osušit povrch rány (např. aplikací intermitentní komprese, tampóny či použitím sacích zařízení). K vysoušení rány nepoužívejte stlačený vzduch nebo plyn.

Přípravek TISSEEL Lyo se smí sprejovat pouze na viditelná aplikační místa.

Přípravek TISSEEL Lyo má být rekonstituován a aplikován v souladu s příslušnými pokyny. Používejte jej pouze se zařízeními doporučenými pro tento produkt (viz bod 6.6).

Specifická doporučení pro aplikaci spreje stran požadovaného tlaku a vzdálenosti od tkáně v závislosti na chirurgické proceduře a délce hrotů aplikátorů jsou uvedena v bodech 4.4 a 6.6.

Při chirurgických výkonech, u nichž se používá minimální objem fibrinového lepidla, se doporučuje vytlačit a zlikvidovat prvních několik kapek přípravku.

4.3 Kontraindikace

Přípravek TISSEEL Lyo samotný není určen k léčbě masivního a tryskajícího arteriálního nebo venózního krvácení.

Přípravek TISSEEL Lyo není indikován k náhradě kožních stehů k uzavření chirurgické rány.

Přípravek TISSEEL Lyo se nikdy nesmí aplikovat intravaskulárně. Intravaskulární aplikace může vyvolat život ohrožující tromboembolické příhody.

Přípravek TISSEEL Lyo se nesmí aplikovat v případě hypersenzitivity na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pouze epilezionální podání. Neaplikujte intravaskulárně.

V případě neúmyslné intravaskulární aplikace přípravku mohou nastat život ohrožující tromboembolické komplikace.

Opatrnost je třeba při aplikaci fibrinového lepidla pomocí stlačeného plynu.

Aplikace natlakovaným plynem je spojena s potenciálním rizikem vzduchové nebo plynové embolie, protržení tkáně nebo zachycení plynu s kompresí, což může být život ohrožující.

Přípravek TISSEEL Lyo aplikujte v tenké vrstvě. Nadměrná tloušťka sraženiny může negativně ovlivnit účinnost přípravku i průběh léčebného procesu.

Při použití sprejovacích zařízení, která k podávání fibrinových tkáňových lepidel využívají regulátor tlaku, se objevily život ohrožující/fatální případy vzduchové nebo plynové embolie. Zdá se, že je tato událost spojena s použitím sprejovacího zařízení při vyšším než doporučeném tlaku a/nebo v přílišné blízkosti k povrchu tkáně. Ve srovnání s použitím s CO₂ se riziko při sprejování fibrinových tkáňových lepidel za použití vzduchu zdá být vyšší a z tohoto důvodu jej nelze při sprejování přípravku TISSEEL Lyo při chirurgickém zákroku na otevřené ráně vyloučit. Při aplikaci přípravku TISSEEL Lyo pomocí sprejovacího zařízení se ujistěte, že používáte tlak v rozmezí doporučeném výrobcem tohoto zařízení (tlaky a vzdálenosti viz tabulka v bodě 6.6).

Aplikace přípravku TISSEEL Lyo sprejem by se měla používat pouze v situacích, kdy lze přesně změřit sprejovací vzdálenost; ta musí být v souladu s doporučeními výrobce. Nesprejujte blíže než z doporučené vzdálenosti.

Kvůli riziku výskytu vzduchové nebo plynové embolie je třeba během sprejování přípravku TISSEEL Lyo hlídat, zda u pacienta nedochází ke změnám krevního tlaku, pulzu, saturace kyslíkem nebo obsahu CO₂ ve vzduchu na konci výdechu (viz také bod 4.2).

Zdravotnický prostředek EasySpray / sprejovací zařízení se nesmí použít k aplikaci přípravku TISSEEL Lyo v místech organismu, která jsou špatně přístupná.

Před podáním přípravku TISSEEL Lyo je třeba zajistit dostatečnou ochranu/pokrytí části těla mimo místo aplikace, aby se předešlo tkáňové adhezi na nežádoucích místech.

Jestliže jsou fibrinová lepidla aplikovaná na stísněných místech, např. mozek nebo mícha, je třeba vzít v úvahu riziko kompresivních komplikací.

Pro zajištění odpovídajícího promíchání složky lepicího proteinu a složky thrombinu se doporučuje vytlačit prvních několik kapek přípravku z aplikační kanyly a před použitím je zlikvidovat.

Podobně jako u jiných přípravků obsahujících proteiny se mohou objevit hypersenzitivní reakce alergického typu.

Intravaskulární aplikace může u vnímavých pacientů zvýšit pravděpodobnost a závažnost akutních hypersenzitivních reakcí.

U přípravku TISSEEL Lyo byly zaznamenány hypersenzitivita a anafylaktické reakce (také fatální, zahrnující anafylaktický šok). Příznaky hypersenzitivity mohou zahrnovat vyrážku, generalizovanou kopřivku, tlak na hrudi, sípání, hypotenzi. Pokud se vyskytnou tyto příznaky, podávání přípravku musí být okamžitě přerušeno a zahájena v současnosti platná standardní protišoková léčba. Zbylý přípravek musí být odstraněn z místa aplikace.

Přípravek TISSEEL Lyo obsahuje syntetický protein (aprotinin). I v případě přísně lokální aplikace existuje riziko anafylaktické reakce spojené s přítomností aprotininu. Riziko se zdá být vyšší v případech, kdy došlo k předchozí expozici, i pokud byla dobře tolerována. Proto je nutné zaznamenat jakékoli použití aprotininu nebo přípravků obsahujících aprotinin do dokumentace pacienta.

Syntetický aprotinin je strukturálně identický s aprotininem hovězím, a proto by použití přípravku TISSEEL Lyo u pacientů alergických na hovězí proteiny mělo být pečlivě zváženo.

Ve dvou retrospektivních nerandomizovaných studiích u aortokoronárního bypassu bylo u pacientů, jimž bylo aplikováno tkáňové lepidlo, zjištěno statisticky signifikantní zvýšení rizika mortality. Přestože tyto studie neprokázaly příčinnou souvislost, nemůže být u těchto pacientů zvýšené riziko při použití přípravku TISSEEL Lyo vyloučeno. Proto je třeba dbát na to, aby se přípravek náhodně nedostal do cévy.

Je třeba vyhnout se injekci do nosní sliznice, protože by mohlo dojít k tromboembolickým komplikacím v povodí arteria ophthalmica.

Injekce přípravku TISSEEL Lyo do tkáně s sebou nese riziko místního poškození tkáně.

Přípravek TISSEEL Lyo má být aplikován pouze v tenké vrstvě. Nadměrná tloušťka sraženiny může negativně ovlivnit účinnost přípravku a proces hojení rány.

Polysorbát 80 může způsobit místní iritaci kůže, jako je kontaktní dermatitida.

Standardní opatření zabraňující přenosu infekce v souvislosti s používáním léčivých přípravků vyrobených z lidské krve nebo plazmy zahrnují pečlivý výběr dárců, testování jednotlivých odběrů krve a plazmatických poolů na specifické ukazatele infekce a zařazení účinných výrobních postupů deaktivace/odstranění virů. Přesto nemůže být možnost přenosu infekce při podávání léčivých přípravků vyráběných z lidské krve nebo plazmy zcela vyloučena. To platí i pro jakékoli neznámé nebo vznikající viry a jiné patogeny.

Přijatá opatření jsou považována za účinná proti obaleným virům, jako je virus lidské imunodeficiency (HIV), virus hepatitidy B (HBV) a virus hepatitidy C (HCV) a proti neobalenému viru hepatitidy A (HAV).

Omezený účinek mohou mít tato opatření u neobalených virů, jako je parvovirus B19. Infekce parvovirem B19 může být závažná pro těhotné ženy (infekce plodu) a pro jedince s imunodeficitem nebo se zvýšenou erytropoézou (např. hemolytická anémie).

U pacientů s pravidelným/opakovaným podáváním tkáňových lepidel pocházejících z lidské plazmy se má zvážit vhodná vakcinace (hepatitida A a B).

Při každém podání přípravku TISSEEL Lyo důrazně doporučujeme zaznamenat název a číslo šarže přípravku, aby bylo možné zpětně dohledat údaje o použité šarži u daného pacienta.

Přípravky obsahující oxidovanou celulózu by neměly být používány s přípravkem TISSEEL Lyo (viz. bod 6.2 Inkompatibility)

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí nebyly provedeny. Podobně jako srovnatelné přípravky nebo roztoky thrombinu může být přípravek denaturován kontaktem s roztoky obsahujícími alkohol, jód nebo těžké kovy (např. antiseptické roztoky). Před aplikací přípravku je třeba tyto látky odstranit v maximální možné míře. Viz také bod 6.2

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Bezpečnost použití tkáňových lepidel/hemostatik během těhotenství a kojení nebyla ověřena v kontrolovaných klinických studiích. Experimentální studie u zvířat nejsou dostatečné pro stanovení bezpečnosti přípravku v souvislosti s oplozením, vývojem embrya či plodu, průběhem těhotenství a perinatálním a postnatálním vývojem.

Proto by měl být přípravek podáván těhotným a kojícím ženám, jen pokud je to jednoznačně potřebné.

Viz bod 4.4, kde naleznete informaci o infekci parvovirem B19.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

U pacientů, kterým byla aplikována tkáňová lepidla/hemostatika, může vzácně dojít ke vzniku hypersenzitivních nebo alergických reakcí (které mohou zahrnovat, ale neomezuji se na angioedém, pálení a podráždění v místě aplikace, bradykardii, bronchospasmus, třesavku, dušnost, návaly horka, generalizovanou kopřivku, bolest hlavy, vyrážku, hypotenzi, letargii, nauzeu, svědění, neklid, parestézii, tachykardii, tlak na hrudi, třes, zvracení, sípání), anafylaktické reakce a anafylaktický šok mohou mít i fatální následky.

V ojedinělých případech progredovaly tyto reakce až v těžkou anafylaxi. Takové reakce se mohou objevit zvláště, pokud je přípravek použit opakovaně nebo pokud je podán pacientům se známou přecitlivělostí na aprotinin (viz bod 4.4) nebo na jakoukoli další složku přípravku.

I když byla první léčba přípravkem TISSEEL Lyo dobře tolerována, následné podání přípravku TISSEEL Lyo nebo systémové podání aprotininu může vyústit v závažné anafylaktické reakce.

Vzácně se mohou vytvořit protilátky proti složkám tkáňového lepidla.

Neúmyslné intravaskulární podání může vyvolat tromboembolické příhody a diseminovanou intravaskulární koagulopatii (DIC). Navíc existuje také riziko anafylaktické reakce (viz bod 4.4).

Pro údaje o bezpečnosti s ohledem na přenosná agens viz bod 4.4.

Nežádoucí účinky uvedené v tomto bodě byly hlášeny z klinických studií zaměřených na bezpečnost a účinnost přípravku TISSEEL a z postmarketingové zkušenosti (označené „P“ v tabulce nežádoucích účinků níže) s tkáňovými lepidly společnosti Baxter. V těchto studiích byl přípravek TISSEEL aplikován k doplňkové hemostázi v kardiochirurgii, cévní chirurgii, u totálních endoprotéz kyčelního kloubu a u operací jater a sleziny. Jiné klinické studie zahrnovaly lepení lymfatických cév u pacientů podstupujících axilární lymfadenektomii, lepení anastomóz tlustého střeva a lepení dura mater ve fossa posterior. Protože nelze vypočítat frekvenci pozorovaných postmarketingových nežádoucích účinků, kdykoli je to možné, byla vypočtena horní hranice 95% intervalu spolehlivosti za použití trojčlenky následujícím způsobem: $3/1146 = 0,0026$ nebo 0,26 %, což je „Méně časté“ (kde „1146“ je celkový počet subjektů, kterým byl v klinických studiích, uvedených v SPC, podán přípravek TISSEEL),

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $<1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $<1/1\ 000$)

Velmi vzácné ($<1/10\ 000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Třídy orgánových systémů	Preferovaný termín dle MedDRA	Četnost
Infekce a infestace	Pooperační infekce rány	Časté

Poruchy krve a lymfatického systému	Zvýšení degradačních produktů fibrinu	Méně časté
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivní reakce* ^p Anafylaktické reakce* ^p Anafylaktický šok* ^p Parestézie ^p Bronchospasmus ^p Sípání ^p Svědění ^p Erytém ^p	Méně časté Méně časté Méně časté Méně časté Méně časté Méně časté Méně časté Méně časté
Poruchy nervového systému	Poruchy smyslového vnímání	Časté
Srdeční poruchy	Bradykardie ^p Tachykardie ^p	Méně časté Méně časté
Cévní poruchy	Trombóza axilární žíly** Hypotenze Hematom (NOS) ^p Arteriální embolie ^p Vzduchová embolie*** ^p Embolie cerebrální artérie ^p Cerebrální infarkt** ^p	Časté Vzácné Méně časté Méně časté Není známo Méně časté Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dušnost ^p	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Intestinální obstrukce ^p	Méně časté Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka Kopřivka ^p Porucha hojení ^p	Časté Méně časté Méně časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Bolest v končetině	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest Zvýšená tělesná teplota Přechodné zarudnutí kůže ^p Edém ^p	Časté Časté Méně časté Méně časté
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Bolest spojená se zákrokem Serom Angioedém ^p	Méně časté Velmi časté Méně časté

* anafylaktická reakce a anafylaktický šok zahrnují i případy s fatálním následkem

** jako následek intravaskulární aplikace do sinus petrosus superior.

*** stejně jako u jiných fibrinových lepidel došlo při použití zdravotnického prostředku se stlačeným vzduchem nebo plynem k život ohrožující/fatální vzduchové nebo plynové embolii; zdá se, že tato příhoda zřejmě souvisí s nevhodným používáním sprejovacího zařízení (např. vyšší než doporučený tlak a těsná blízkost od povrchu tkáň).

^p Nežádoucí účinky pozorované v postmarketingovém použití.

Reakce Třídy

Další nežádoucí účinky spojené s použitím přípravků zařazených do třídy fibrinové lepidlo/hemostatikum zahrnují: manifestaci hypersenzitivity zahrnující podráždění v místě aplikace, obtížné dýchání, třesavka, bolest hlavy, letargie, neklid a zvracení.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10. Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: lokální hemostatika, kombinace, ATC kód: B02BC30; tkáňová lepidla, ATC kód: V03AK

Systém adheze fibrinu napodobuje poslední fázi fyziologického srážení krve. K přeměně fibrinogenu na fibrin dochází rozštěpením fibrinogenu na fibrinové monomery a fibrinopeptidy. Fibrinové monomery agregují a vytvářejí fibrinovou sraženinu. Faktor XIIIa, který vzniká aktivací faktoru XIII thrombinem, zesilovává fibrin. K přeměně fibrinogenu a k zesilování fibrinu jsou zapotřebí kalciové ionty.

V dalším průběhu hojení rány zvyšuje plazmin fibrinolytickou aktivitu a je zahájen rozklad fibrinu na fibrinové degradační produkty. Proteolytická degradace fibrinu je inhibována antifibrinolytiky. Aprotinin je přítomen v přípravku TISSEEL Lyo jako antifibrinolytikum k prevenci předčasné degradace sraženiny.

K průkazu účinnosti byly provedeny studie *in vivo* u 4 zvířecích modelů úzce imitujících situaci u pacientů. Přípravek TISSEEL prokázal účinnost při primární a sekundární hemostáze a při hojení rány.

Klinické studie prokazující hemostázu a srůstání švů byly provedeny u celkem 213 pacientů (120 s přípravkem TISSEEL, 93 s kontrolním přípravkem), kteří podstoupili zákrok na cévách s ePTFE, u celkem 70 pacientů (35 s přípravkem TISSEEL, 35 s kontrolním přípravkem), kteří podstoupili parciální resekci jater a u celkem 317 pacientů (157 s přípravkem TISSEEL, 160 s předchozí formuli fibrinového lepidla s jednostupňovou inaktivací virů, jako kontrolním přípravkem), kteří podstoupili operaci srdce s mimotělním oběhem (kardiopulmonální bypass) a mediální sternotomii.

Účinnost přípravku TISSEEL, který doplňuje konvenční chirurgické metody lepení anastomóz střev u pacientů s traumatem podstupujících uzavření dočasné kolostomie, byla prokázána v randomizované kontrolované prospektivní studii v jednom centru provedené v roce 1986 s celkovým počtem 120 pacientů (61 s přípravkem TISSEEL, 59 s kontrolním přípravkem).

Účinnost přípravku TISSEEL při fixaci subkutánně implantované odlehčené sítěky byla potvrzena v randomizované, kontrolované, multicentrické studii provedené v letech 2009–2012. Ve srovnání s primární suturou (PS) jako kontrolou byl přípravek TISSEEL použit k fixaci odlehčené sítěky v onlay (OMR, $n = 188$, $p = 0,0016$ vs. PS) i sublay poloze (SMR, $n = 185$, $p = 0,05$ vs. PS) ke zpevnění tkáně, aby se zabránilo výskytu incisionální hernie u vysoce rizikové populace pacientů. Mezi OMR a SMR nebyl žádný rozdíl ($p = 0,31$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Přípravek TISSEEL Lyo se podává výhradně epilezionálně. Intravaskulární podání je kontraindikováno. Intravaskulární farmakokinetické studie nebyly proto u lidí prováděny.

Farmakokinetické studie u různých druhů laboratorních zvířat nebyly prováděny.

Fibrinová lepidla/hemostatika jsou metabolizována stejným způsobem jako endogenní fibrin, tedy fibrinolýzou a fagocytózou.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Vzhledem k povaze a způsobu aplikace přípravku (obvykle jednorázově, pouze ve výjimečných případech opakovaná aplikace několika ml) a mechanismu účinku (lokální účinnost bez systémového efektu nebo distribuce do jiných orgánů a tkání) nejsou dostupné předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku TISSEEL Lyo, jako je chronická toxicita, kancerogenita, reprodukční a vývojová toxicita nebo stimulace imunity.

Studie toxicity jedné dávky u potkanů a králíků neprokázaly akutní toxicitu přípravku TISSEEL Lyo. *In vitro* testy navíc nepotvrdily mutagenitu. Roztoky lepicího proteinu byly rovněž dobře tolerovány kulturami buněk lidských fibroblastů *in vitro*, čímž byla prokázána výborná buněčná kompatibilita a nebyla potvrzena cytotoxicita.

Na základě podrobného průzkumu literatury může být vyloučen jakýkoli negativní účinek nebo toxicita zbytků organických rozpouštědel v přípravku TISSEEL Lyo.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Složka 1: Roztok lepicího proteinu po rekonstituci

Roztok lidského albuminu

Histidin

Nikotinamid

Dihydrát natrium-citrát

Polysorbát 80

Voda na injekci

Složka 2: Roztok thrombinu po rekonstituci

Roztok lidského albuminu

Chlorid sodný

Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Přípravky obsahující oxidovanou celulózu by neměly být používány s přípravkem TISSEEL Lyo, protože nízké pH interferuje s aktivitou trombinu.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C. Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičky v původním obalu, aby byly chráněny před světlem.

Rekonstituované sterilní roztoky použijte během 4 hodin. Nebudou-li ihned použity, rekonstituované sterilní roztoky uchovávejte při 37°C nebo při pokojové teplotě, aniž byste je míchali. Rekonstituované roztoky nesmí být vráceny do chladničky nebo zmrazovány.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Všechny složky přípravku TISSEEL Lyo jsou plněny do skleněných injekčních lahviček (prášek TISSEEL, lyofilizovaný, plnicí objem 5 ml sklo třídy II, všechny ostatní injekční lahvičky sklo třídy I v souladu s Ph.Eur.). Injekční lahvička obsahující prášek TISSEEL je vybavena magnetickou míchací tyčinkou.

Pryžové zátky přípravku TISSEEL Lyo a prášku thrombin jsou vyrobeny z butylové pryže. Pryžové zátky roztoku aprotininu a roztoku chloridu vápenatého jsou vyrobeny z halogenbutylové pryže.

Obsah balení:

- 1 injekční lahvička s práškem TISSEEL (složka 1, lyofilizovaná, obsahující lidský fibrinogen 91 mg/ml)
- 1 injekční lahvička s práškem thrombin (složka 2, lyofilizovaná, obsahující lidský thrombin 500 IU/ml)
- 1 injekční lahvička s roztokem aprotininu (rozpuštědlo pro složku 1 obsahující syntetický aprotinin 3000 KIU/ml)
- 1 injekční lahvička s roztokem chloridu vápenatého (rozpuštědlo pro složku 2 obsahující dihydrát chloridu vápenatého 40 µmol/ml)
- 1 Systém DUPLOJECT soupravu pro rekonstituci a aplikaci obsahující:
 - 1 držák dvou injekčních stříkaček Duploject
 - 2 spojovací části
 - 2 modře kalibrované injekční stříkačky pro TISSEEL k jednorázovému použití
 - 2 černě kalibrované injekční stříkačky pro thrombin k jednorázovému použití
 - 4 jehly k jednorázovému použití
 - 4 aplikační kanyly (tupé)

Velikost balení:

Přípravek TISSEEL Lyo je k dispozici v následujících velikostech balení: 1 x 2 ml (1 ml + 1 ml), 1 x 4 ml (2 ml + 2 ml) a 1 x 10 ml (5 ml + 5 ml).

1 ml, 2 ml nebo 5 ml roztoku lepicího proteinu společně s 1 ml, 2 ml nebo 5 ml roztoku thrombinu vytvoří 2 ml, 4 ml nebo 10 ml finálního přípravku připraveného k použití.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Souprava pro rekonstituci a aplikaci (systém DUPLOJECT) je určena k jednorázovému použití. Nesterilizujte, ani nepoužívejte opakovaně!

Další příslušenství pro aplikaci přípravku je možné získat od společnosti BAXTER.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Obecné

Před podáním přípravku TISSEEL Lyo zakryjte všechny části těla mimo ošetřovanou plochu, aby nedošlo k přilnutí ke tkáni na nežádoucích místech.

K prevenci přilnutí přípravku TISSEEL Lyo na rukavice a nástroj tyto před kontaktem navlhčete roztokem chloridu sodného.

Návod pro aplikaci tkáňového lepidla na povrchy: 1 balení přípravku TISSEEL Lyo 2 ml (tj. 1 ml roztoku lepicího proteinu plus 1 ml roztoku thrombinu) je dostatečné pro pokrytí oblasti minimálně 10 cm².

Potřebná dávka přípravku TISSEEL Lyo závisí na velikosti povrchu, určeného k lepení.

NEPOUŽÍVEJTE odděleně jednotlivé složky přípravku TISSEEL Lyo. Obě komponenty musí být aplikovány současně.

Rekonstituce a příprava

Před rekonstitucí jednotlivých složek tkáňového lepidla očistěte pryžové zátky všech injekčních lahviček.

Je nutno zabránit přímému kontaktu mezi dezinfekčním prostředkem a přípravkem (viz bod 4.5).

I. Příprava roztoku lepicího proteinu (složka 1)

Prášek TISSEEL se rozpustí v roztoku aprotininu, čímž vzniká roztok lepicího proteinu.

Rekonstituujte prášek TISSEEL s použitím zahřívacího a míchacího přístroje FIBRINOTHERM (doporučený postup). Alternativně lze použít sterilní vodní lázeň o teplotě 33 – 37°C.

Rekonstituce s použitím přístroje FIBRINOTHERM:

Přístroj FIBRINOTHERM udržuje stálou teplotu 37°C. Také zkracuje dobu rozpouštění prášku TISSEEL otáčením magnetické míchací tyčinky, která je v každé injekční lahvičce s práškem TISSEEL.

- Vložte injekční lahvičky obsahující prášek TISSEEL a roztok aprotininu do příslušných otvorů v přístroji FIBRINOTHERM a předehejte injekční lahvičky po dobu asi 3 minut.
- Přeneste roztok aprotininu do injekční lahvičky obsahující prášek TISSEEL s použitím jedné jehly a modře kalibrované injekční stříkačky dodané ve sterilní soupravě pro rekonstituci. Vložte injekční lahvičku s práškem TISSEEL do míchací jamky přístroje FIBRINOTHERM (je-li to nutné, použijte vhodný adaptér) a míchejte až do úplného rozpuštění. Rekonstituce je dokončena, jakmile již nejsou při prohlížení injekční lahvičky proti světlu viditelné žádné částice. Jsou-li stále patrné částice, pokračujte v míchání roztoku při teplotě 37°C ještě několik minut až do úplného rozpuštění. Po ukončení rozpouštění vypněte magnetické míchání.

Poznámka: Nadměrné míchání může poškodit kvalitu přípravku!

- Po úplném rozpuštění uchovávejte roztok lepicího proteinu při teplotě 37°C nebo při pokojové teplotě bez míchání, pokud není okamžitě použit. Aby byla zajištěna jeho homogenita, před natažením roztoku lepicího proteinu do modře kalibrované injekční

stříkačky obsažené ve dvojité sterilní aplikační soupravě jej krátce promíchejte nebo zakružte injekční lahvičkou.

- Natáhněte rekonstituovaný roztok lepicího proteinu z injekční lahvičky za sterilních podmínek.

Další pokyny jsou uvedeny v návodu k použití přístroje FIBRINOTHERM.

Rekonstituce s použitím vodní lázně:

- Předehřejte injekční lahvičky s práškem TISSEEL a s roztokem aprotininu po dobu asi 3 minut ve vodní lázni o teplotě 33 – 37°C. (Nikdy nezahřívejte nad 37°C!)
- Přeneste roztok aprotininu do injekční lahvičky obsahující prášek TISSEEL s použitím jedné jehly a modře kalibrované injekční stříkačky obsažené ve sterilní soupravě pro rekonstituci.
- Injekční lahvičku s lepicím proteinem vraťte do vodní lázně o teplotě 33 – 37°C na 1 minutu.
- Krátce injekční lahvičkou zakružte, ale zabraňte nadměrnému zpěnění. Pak ji vraťte do vodní lázně a opakovaně kontrolujte až do úplného rozpuštění. Rekonstituce je dokončena, jakmile již nejsou při prohlédnutí injekční lahvičky proti světlu viditelné žádné částice. Jsou-li stále patrné částice, udržujte injekční lahvičku při teplotě 33 – 37 °C ještě několik minut až do úplného rozpuštění.
- Po úplném rozpuštění uchovávejte roztok lepicího proteinu při teplotě 33 – 37°C nebo při pokojové teplotě, pokud není okamžitě použit. Aby byla zajištěna jeho homogenita, před natažením roztoku lepicího proteinu do modře kalibrované injekční stříkačky obsažené ve dvojité sterilní aplikační soupravě jej krátce promíchejte nebo zakružte injekční lahvičkou.
- Natáhněte rekonstituovaný roztok lepicího proteinu z injekční lahvičky za sterilních podmínek.

Poznámka: Pokud k rekonstituci používáte vodní lázeň místo přístroje FIBRINOTHERM, je třeba zajistit, aby nedošlo k ponoření injekční lahvičky do vody, zvláště jejího uzávěru, aby se předešlo možné kontaminaci.

II. Příprava roztoku thrombinu – (složka 2)

Rozpusťte prášek thrombin v roztoku chloridu vápenatého, čímž vznikne roztok thrombinu. Přeneste obsah injekční lahvičky s roztokem chloridu vápenatého do injekční lahvičky obsahující prášek thrombin. Použijte druhou jehlu a černě kalibrovanou injekční stříkačku obsaženou ve sterilní soupravě pro rekonstituci.

Injekční lahvičkou krátce zakružte, aby se lyofilizovaný materiál rozpustil. K zahřátí roztoku thrombinu může být použit buď přístroj FIBRINOTHERM, nebo vodní lázeň. Uchovávejte roztok thrombinu při teplotě 33 – 37°C nebo při pokojové teplotě, pokud není okamžitě použit. Před použitím musí být roztok zahřátý na 33 – 37°C. Před použitím natáhněte roztok thrombinu z injekční lahvičky pomocí druhé jehly a černě kalibrované injekční stříkačky obsažené ve dvojité sterilní aplikační soupravě.

Poznámka: Injekční stříkačky a jehly užívané při rekonstituci jedné složky nesmějí být opakovaně použity při rekonstituci druhé složky, protože to by vedlo ke ztuhnutí této složky v injekční lahvičce nebo v injekční stříkačce.

III. Použití rekonstituovaného tkáňového lepidla

Obě složky tkáňového lepidla musí být použity během 4 hodin po rekonstituci.
Rekonstituované roztoky nesmějí být vráceny do chladničky ani zmrazovány.

Roztoky lepicího proteinu a thrombinu by měly být čiré nebo lehce zakalené. Nepoužívejte roztoky, které jsou zakalené, nebo roztoky obsahující usazeniny. Před podáním vizuálně zkontrolujte rekonstituovaný přípravek s ohledem na obsah částic, změnu barvy nebo jiných změn v jeho vzhledu. Pokud se něco z výše uvedeného objeví, roztoky zlikvidujte.

Před podáním zahřejte přípravek TISSEEL Lyo na teplotu 33 – 37°C.

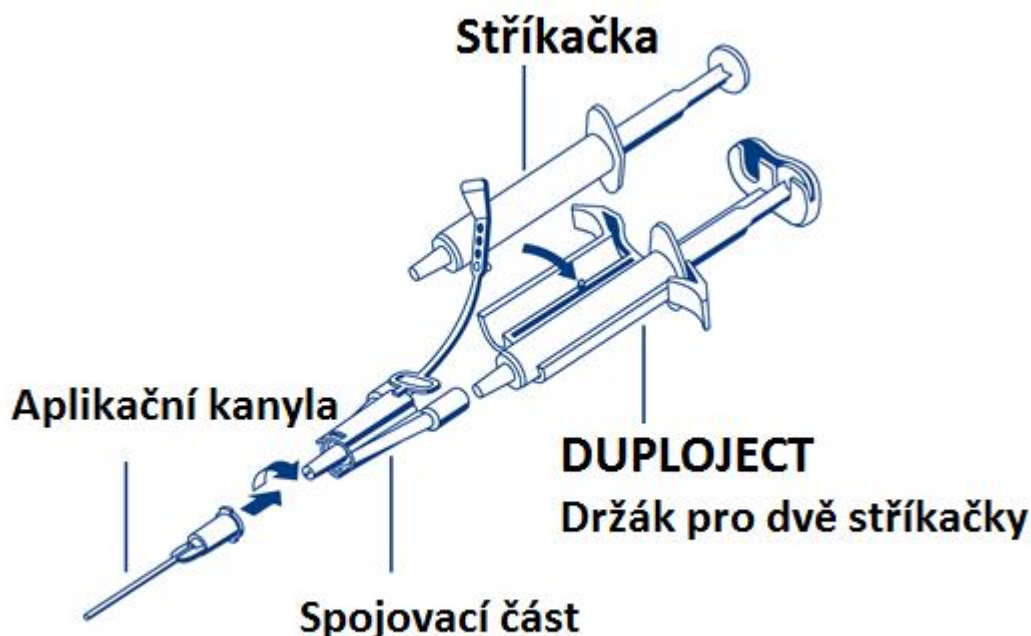
NEVYSTAVUJTE přípravek TISSEEL Lyo teplotě vyšší než 37°C.

NEVYSTAVUJTE účinku mikrovln.

Pro aplikaci upevněte dvě jednorázové injekční stříkačky s rekonstituovaným roztokem lepicího proteinu a s roztokem thrombinu do držáku dvou injekčních stříkaček DUPLOJECT a připojte je ke spojovací části a k aplikační kanyle. Dvojitě sterilní souprava obsahuje všechny součásti nutné pro aplikaci.

Společný píst držáku pro dvě injekční stříkačky DUPLOJECT zajišťuje, že dojde k naplnění stejných objemů do spojovací části před jejich smísením v aplikační kanyle, kde se míchají a dále aplikují.

Návod k použití



- Vložte dvě injekční stříkačky naplněné roztokem lepicího proteinu a roztokem thrombinu do držáku. Obě injekční stříkačky musí být naplněny stejnými objemy.
- Před nasazením jakékoli aplikační pomůcky vytlačte z injekční stříkačky všechnen vzduch.

- Vyrovnejte spojovací část s upevňovacím páskem (tether) na té straně injekční stříkačky, kde se nachází trn pro upevňovací pásek (tether).
- Připojte ústí obou injekčních stříkaček ke spojovací části a zajistěte jejich pevné spojení. Zajistěte spojovací část utažením upevňovacího pásku (tether) ke svorce dvou injekčních stříkaček DUPLOJECT.
- Pokud se upevňovací pásek (tether) roztrhne, použijte náhradní spojovací díl, který je součástí balení.
- Nemáte-li náhradní spojovací část k dispozici, je stále možné další použití, pokud jsou spojení a netěsnosti úniku zajištěny.
-
- NEVYTLAČUJTE vzduch, který zbývá uvnitř spojovacího dílu.
- Nasad'te aplikační kanylu na spojovací část.
- NEVYTLAČUJTE vzduch, který zbývá uvnitř spojovací části nebo v aplikační kanyle, dokud skutečně nezačnete aplikaci, protože by mohlo dojít k ucpaní aplikační kanyly.
- Aplikujte směs roztoku lepicího proteinu a thrombinu na povrch příjemce nebo na povrchy, které chcete spojit.

- **Podávání**

- Před aplikací přípravku TISSEEL Lyo je třeba standardním způsobem osušit povrch rány (např. aplikací intermitentní komprese, tampóny či použitím sacích zařízení). K vysoušení rány nepoužívejte stlačený vzduch nebo plyn.
- Aplikujte směs roztoku lepicího proteinu a thrombinu na povrch příjemce nebo na povrchy, které chcete spojit, pomalým tlakem na zadní část společného pístu.
- Při chirurgických výkonech, u nichž se používá minimální objem fibrinového lepidla, se doporučuje vytlačit a zlikvidovat prvních několik kapek přípravku.
- Po aplikaci přípravku TISSEEL Lyo ponechejte alespoň 2 minuty, aby se dosáhla dostatečná polymerizace.

Poznámka:

Je-li aplikace složek tkáňového lepidla přerušena, je možné, že dojde k ucpaní kanyly. V takovém případě vyměňte aplikační kanylu za novou až těsně před obnovením aplikace. Dojde-li k ucpaní otvorů spojovací části, použijte náhradní spojovací část, která je součástí balení.

Po smíchání složek lepidla dochází k tuhnutí během sekund z důvodu vysoké koncentrace thrombinu (500 IU/ml).

Aplikace je rovněž možná pomocí dalšího příslušenství, které dodává společnost BAXTER a které je zvláště vhodné např. k endoskopickému použití, při miniinvazivní chirurgii nebo pro aplikaci na rozsáhlé nebo obtížně přístupné oblasti. Při použití těchto aplikačních pomůcek pečlivě dodržujte jejich pokyny pro jejich použití.

Při určitých aplikacích se jako nosná substance nebo k posílení účinku používá biokompatibilní materiál, jako např. kolagenová houba.

Aplikace spreje

Při aplikaci přípravku TISSEEL Lyo pomocí sprejovacího zařízení se ujistěte, že používáte tlak a vzdálenost od tkáně v rozmezí doporučeném výrobcem:

Doporučovaný tlak, vzdálenost a zařízení k aplikaci spreje přípravku TISSEEL Lyo					
Operace	Vhodná sprejovací souprava	Vhodné hroty aplikátorů	Vhodný regulátor tlaku	Doporučená vzdálenost od cílové tkáně	Doporučený tlak spreje
Otevřená rána	Sprejovací souprava Tisseel/Artiss	-	EasySpray	10–15 cm	1,5–2,0 bar (21,5–28,5 psi)
	Sprejovací souprava Tisseel/Artiss, balení po 10 kusech	-	EasySpray		
Laparoskopické /minimálně invazivní postupy	-	Aplikátor Duplospray MIS 20 cm	Regulátor Duplospray MIS 1,5 bar	2–5 cm	1,2–1,5 bar (18–22 psi)
		Aplikátor Duplospray MIS 30 cm	Regulátor Duplospray MIS 1,5 bar		
		Aplikátor Duplospray MIS 40 cm	Regulátor Duplospray MIS 1,5 bar		
		Spray Set 360 Endoskopický Aplikátor se zámkem (Snaplock)	Regulátor Duplospray MIS 1,5 bar		
		Spray Set 360 Endoskopický Aplikátor s upevňovacím páskem (Tether)	Regulátor Duplospray MIS 1,5 bar		
		Vyměnitelný hrot	Regulátor Duplospray MIS 1,5 bar		

Kvůli riziku výskytu vzduchové nebo plynové embolie je třeba během sprejování přípravku TISSEEL Lyo hlídat, zda u pacienta nedochází ke změnám krevního tlaku, pulzu, saturace kyslíkem nebo obsahu CO₂ ve vzduchu na konci výdechu (viz body 4.2 a 4.4).

Pro aplikaci přípravku TISSEEL Lyo do těsného hrudního a břišního prostoru je doporučen DuploSpray MIS aplikátor a regulátor. Prosím postupujte podle instrukcí návodu pro zdravotnický prostředek DuploSpray MIS.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BAXTER CZECH spol. s r.o., Karla Engliše 3201/6, 150 00 Praha 5, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

87/792/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. 12. 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 5. 8. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

5. 7. 2020