GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR ANWENDER

TISSEEL – Lösungen für einen Gewebekleber

Fibrinogen vom Menschen, Thrombin vom Menschen, synthetisches Aprotinin, Calciumchlorid-Dihydrat

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist TISSEEL und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von TISSEEL beachten?
3. Wie ist TISSEEL anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist TISSEEL aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist TISSEEL und wofür wird es angewendet?

Was ist TISSEEL?
TISSEEL ist ein Zweikomponenten-Gewebekleber, der aus 2 Lösungen, der Kleberproteinlösung und der Thrombinlösung besteht. TISSEEL enthält Fibrinogen und Thrombin, das sind zwei für die Blutgerinnung wichtige Bluteiweiße (Proteine). Werden diese Proteine während der Anwendung gemischt, bilden sie am Verabreichungsort ein Gerinnsel.

Das durch TISSEEL gebildete Gerinnsel ist dem bei normaler Blutgerinnung gebildeten Gerinnsel sehr ähnlich. Es wird wie das körpereigene Gerinnsel abgebaut und hinterlässt keine Rückstände. Um die Haltbarkeit des Gerinnsels zu verlängern und einen vorzeitigen Abbau zu verhindern wird ein synthetisches Eiweiß (synthetisches Aprotinin) zugesetzt.

Wofür wird TISSEEL angewendet?
TISSEEL wird als unterstützende Behandlung eingesetzt, wenn herkömmliche chirurgische Verfahren unzureichend erscheinen:
- zur Verbesserung der Blutstillung
- als Gewebekleber zur Verbesserung der Wundheilung oder zur Abdichtung von Nähten in der Gefäßchirurgie und am Magen-Darm-Trakt.
- zur Gewebeklebung, um zum Beispiel Haut-Transplantate anzukleben

TISSEEL wirkt auch bei Patienten, die mit dem gerinnungshemmenden Medikament Heparin behandelt werden.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von TISSEEL beachten?

TISSEEL darf nicht angewendet werden,
- wenn Sie allergisch (überempfindlich) gegen einen der Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- bei starken arteriellen oder venösen Blutungen. Die alleinige Verabreichung von TISSEEL ist hier nicht angezeigt.
- TISSEEL darf nicht in ein Blutgefäß (Arterie oder Vene) gespritzt werden. Da TISSEEL an der Verabreichungsstelle Gerinnsel bildet, kann die Injektion in ein Blutgefäß dort zur Bildung von

Blutgerinnseln führen. Wenn diese Gerinnsel in die Blutbahn geschwemmt werden, können sie lebensbedrohliche Komplikationen verursachen.
- TISSEEL darf nicht als Ersatz von Hautnähten zum Verschluss chirurgischer Wunden verwendet werden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie TISSEEL anwenden.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von TISSEEL ist erforderlich,
- da allergische Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten können.
  Erste Anzeichen einer allergischen Reaktion können u. a. sein:
    - flüchtige Hautrötung
    - Juckreiz
    - Nesselausschlag
    - Übelkeit, Erbrechen
    - Allgemeines Unwohlsein
    - Schüttelfrost
    - Engegefühl in der Brust
    - Anschwellen von Lippen und Zunge
    - Atembeschwerden/Atemnot
    - Blutdruckabfall
    - Anstieg oder Abfall der Pulsgeschwindigkeit
- Bei Auftreten eines dieser Symptome ist die Anwendung unverzüglich abzubrechen. Schwere Symptome benötigen eine sofortige Notfallbehandlung,
- da TISSEEL ein synthetisches Eiweiß, das sogenannte Aprotinin enthält. Selbst wenn dieses Eiweiß nur in geringer Menge und ausschließlich auf der Wundoberfläche aufgetragen wird, besteht das Risiko einer schweren allergischen Reaktion. Das Risiko scheint bei Patienten die schon einmal TISSEEL oder Aprotinin erhalten haben erhöht zu sein, selbst wenn es bei früherer Verabreichung gut vertragen wurde. Deshalb soll jede Anwendung von Aprotinin oder aprotininhaltigen Produkten in der Krankengeschichte vermerkt werden. Da synthetisches Aprotinin eine idente Struktur wie Rinder-Aprotinin hat, soll die Anwendung von TISSEEL bei Patienten mit Allergien gegen Rindereiweiß sorgfältig abgewogen werden.
- da bei versehentlicher Injektion in ein Blutgefäß lebensbedrohliche Komplikationen durch in die Blutbahn geschwemmte Blutgerinnsel auftreten können.
- **da eine intravaskuläre Verabreichung die Wahrscheinlichkeit und Schwere von akuten Überempfindlichkeitsreaktionen bei empfindlichen Patienten erhöhen kann.**
  Insbesondere muss der Arzt bei einer Operation an den Herzkranzgefäßen besondere Vorsicht walten lassen, damit TISSEEL nicht in ein Blutgefäß gespritzt wird. Ebenso muss eine Injektion in die Nasenschleimhaut unbedingt vermieden werden, da dies zu Blutgerinnseln im Bereich der Augenarterie führen kann.
- da die Gefahr besteht, dass es bei Injektion in ein Gewebe zu einer örtlichen Gewebeschädigung kommt.
- um eine Gewebeklebung an einer unerwünschten Stelle zu vermeiden. Vor der Anwendung sind daher alle Körperteile außerhalb der zu behandelnden Fläche sorgfältig abzudecken.
- da sich ein zu dickes Fibringerinnsel negativ auf die Wirksamkeit des Produkts und die Wundheilung auswirken kann. TISSEEL soll daher nur als dünne Schicht aufgetragen werden.
- bei Auftragen von Fibrinklebern mittels Sprühapplikation (Druckgasanwendung).

Bei der Verwendung von Sprühgeräten mit Druckgasreglern zur Verabreichung von Fibrinklebern sind sehr selten lebensbedrohliche/tödliche Luft- oder Gasembolien (Eintritt von Luft in die Blutbahn) aufgetreten. Dies scheint auf die Verwendung von Sprühapplikatoren bei einem höheren als dem empfohlenen Druck und/oder in zu geringem Abstand zur Gewebeoberfläche zurückzuführen zu sein. Das Risiko scheint höher zu sein, wenn Fibrinkleber mit Luft aufgesprüht werden, als beim Sprühen mit CO_2 und ist daher beim Aufsprühen von TISSEEL auf offene Operationswunden nicht auszuschließen.

Den Sprühgeräten und Zubehören liegen Gebrauchsanleitungen bei, in denen Empfehlungen für die anzuwendenden Druckbereiche und den Sprühabstand zur Gewebeoberfläche gegeben werden.

TISSEEL darf nur gemäß den Anweisungen und unter Verwendung der Geräte verabreicht werden, die für dieses Produkt empfohlen werden.

Beim Aufsprühen von TISSEEL sollen Änderungen von Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung und endexspiratorischem CO2 überwacht werden, da die Möglichkeit einer Luft- oder Gasembolie besteht.

Bei der Herstellung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Plasma werden bestimmte Maßnahmen durchgeführt, um einer Übertragung von Krankheitserregern vorzubeugen. Diese beinhalten:
- Die sorgfältige Auswahl der Blut- und Plasmaspender – um sicherzustellen, dass diejenigen ausgeschlossen werden, bei denen ein Infektionsrisiko besteht.
- Die Testung jeder einzelnen Spende und der Plasmapools auf Anzeichen eines Virus oder einer Infektion.
- Die Einführung von Schritten zur Inaktivierung oder Entfernung von Viren während der Verarbeitung von Blut oder Plasma.

Trotzdem kann bei der Verabreichung von Medikamenten, die aus menschlichem Blut bzw. Plasma hergestellt werden, die Möglichkeit der Übertragung von Infektionen nicht völlig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für bisher unbekannte Viren oder andere Krankheitserreger.

Die oben angeführten Maßnahmen werden für umhüllte Viren wie z.B. das Humane Immundefizienz Virus (HIV), Hepatitis B Virus und Hepatitis C Virus sowie für das nicht umhüllte Hepatitis A-Virus für wirksam erachtet. Diese Maßnahmen können gegebenenfalls bei manchen nicht umhüllten Viren wie z. B. Parvovirus B19 eingeschränkt wirksam sein. Parvovirus B19 Infektionen können bei Schwangeren (fötale Infektion) und bei Personen mit geschwächtem Immunsystem oder einigen Formen der Blutarmut (z. B. Sichelzell-Krankheit oder hämolytische Anämie) zu schweren Erkrankungen führen.

Wird ein aus menschlichem Blut oder Plasma hergestelltes Arzneimittel regelmäßig/wiederholt verabreicht, müssen geeignete Impfungen (Hepatitis A und B) in Betracht gezogen werden.

Bei jeder Verabreichung von TISSEEL soll der Produktname und die Chargennummer mittels beigefügter Selbstklebeetikette in der Krankengeschichte dokumentiert werden.

Anwendung von TISSEEL zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen oder kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind nicht bekannt.

Wie auch vergleichbare Produkte oder Thrombinlösungen kann das Produkt durch den Kontakt mit Lösungen, die Alkohol, Jod oder Schwermetalle enthalten (z. B. antiseptische Lösungen), zerstört werden. Solche Substanzen sollten vor der Anwendung des Produkts weitestgehend entfernt werden.

Informationen zu Arzneimitteln, die oxidierte Zellulose enthalten, siehe “Hinweise für die Handhabung und Vorbereitung“.

Anwendung von TISSEEL zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken
Bitte fragen Sie Ihren Arzt. Ihr Arzt entscheidet, ob Sie vor der Anwendung von TISSEEL essen oder trinken dürfen.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten schwanger zu sein oder beabsichtigen schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt.

Ihr Arzt entscheidet, ob TISSEEL während der Schwangerschaft und Stillzeit angewendet werden darf.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
TISSEEL hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen.

TISSEEL enthält Polysorbat 80
Polysorbat 80 kann örtlich begrenzte Hautreizungen z.B. Kontaktdermatitis hervorrufen.

3. Wie ist TISSEEL anzuwenden?

TISSEEL darf nur von erfahrenen Chirurgen angewendet werden, die in der Anwendung von TISSEEL geschult wurden

Vor dem Aufbringen von TISSEEL muss die Wundoberfläche mittels Standardtechniken (z. B. intermittierende Anwendung von Kompressen, Tupfern, Anwendung von Saugern) getrocknet werden. Druckluft oder Druckgas darf nicht zum Trocknen der Oberfläche verwendet werden.

TISSEEL darf nur auf sichtbare Applikationsstellen gesprüht werden.

Wird TISSEEL mithilfe eines Sprühgeräts aufgetragen, muss sichergestellt werden, dass der Druck und der Gewebeabstand innerhalb des folgenden, vom Hersteller empfohlenen Bereichs liegen:

Empfohlener Druck, Gewebeabstand und Sprühgeräte für die Applikation von TISSEEL

<table>
<tr><th>Art der Chirurgie</th><th>Zu verwendendes Sprühset</th><th>Zu verwendende Applikationshilfe</th><th>Zu verwendender Druckregler</th><th>Empfohlener Abstand vom Zielgewebe</th><th>Empfohlener Sprühdruck</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Offene Wunde</td><td>Tisseel / Artiss Spray Set</td><td>n. z.</td><td>EasySpray</td><td rowspan="2">10-15 cm</td><td rowspan="2">1,5-2,0 bar (21,5-28,5 psi)</td></tr>
<tr><td>Tisseel / Artiss Spray Set 10er-Pack</td><td>n. z.</td><td>EasySpray</td></tr>
<tr><td rowspan="6">Laparoskopie/ minimal invasive Eingriffe</td><td rowspan="6">n. z.</td><td>Duplospray MIS Applikator 20 cm</td><td rowspan="6">Duplospray MIS Regulator 1,5 bar</td><td rowspan="6">2–5 cm</td><td rowspan="6">1,2-1,5 bar (18-22 psi)</td></tr>
<tr><td>Duplospray MIS Applikator 30 cm</td></tr>
<tr><td>Duplospray MIS Applikator 40 cm</td></tr>
<tr><td>Spray Set 360 Endoskopischer Applikator mit Snap Lock Anschluss</td></tr>
<tr><td>Spray Set 360 Endoskopischer Applikator mit Sicherheitslasche</td></tr>
<tr><td>Austauschbare Spitze</td></tr>
</table>

Beim Aufsprühen von TISSEEL sollen Änderungen von Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung und endexspiratorischem CO2 überwacht werden, da die Möglichkeit einer Luft- oder Gasembolie besteht (siehe Abschnitt 2).

Die zu verabreichende Menge richtet sich immer nach Ihrem persönlichen Bedarf.

Die Dosis hängt von verschiedenen Faktoren, darunter die Art der Operation, die Größe der betroffenen Fläche, die Art und die Anzahl der Verabreichungen ab. Ihr Arzt entscheidet, wieviel benötigt wird und wird genug zur Bildung einer dünnen Schicht über die Läsion verabreichen. Erscheint die Menge nicht ausreichend, kann die Anwendung wiederholt werden.

Nach dem Auftragen von TISSEEL tritt rasch eine Verfestigung ein. Es muss vermieden werden eine weitere Schicht auf eine bereits bestehende TISSEEL Schicht aufzutragen, da die neue Schicht nicht auf der bestehenden haftet. Ein getrenntes Auftragen von Kleberprotein-Komponente und Thrombin-Komponente muss vermieden werden.

Bei klinischen Studien wurden Einzeldosen von 4 bis 20 ml verabreicht. Bei einigen Eingriffen (z. B. Leberverletzungen, Verklebung großer Verbrennungsflächen) können größere Mengen benötigt werden.

Als Richtlinie zur Klebung von Flächen gilt: 1 Packung von TISSEEL 2 ml (d. h. 1 ml Tisseel-Lösung plus 1 ml Thrombinlösung) reicht für eine Fläche von mindestens 10 cm2.

Beim Aufsprühen von TISSEEL reicht dieselbe Menge aus, um deutlich größere Flächen zu bedecken.

Es empfiehlt sich, eine möglichst dünne Schicht von TISSEEL aufzutragen, um eine übermäßige Bildung von Wundheilungsgewebe zu vermeiden und einen allmählichen Abbau des Fibrinklebers zu ermöglichen.

Um eine vollständige Durchmischung der Kleberprotein- und Thrombinkomponente sicherzustellen, sollten unmittelbar vor Anwendung die ersten Tropfen des Produktes aus der Applikationskanüle herausgedrückt und verworfen werden.

Wenn Sie eine größere Menge von TISSEEL angewendet haben, als Sie sollten
TISSEEL wird nur während Operationen angewendet. Der Arzt bestimmt die benötigte Menge. Es sind keine Fälle einer Überdosierung bekannt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen
Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern wurde nicht untersucht.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.
Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Bei Patienten, die mit Fibrinkleber behandelt werden, können Überempfindlichkeits- oder allergische Reaktionen auftreten. Diese sind zwar selten, können aber schwerwiegend sein.

Erste Anzeichen einer allergischen Reaktion können u. a. sein:
- flüchtige Hautrötungen („Flush")
- Juckreiz
- Nesselausschlag

- Übelkeit, Erbrechen
- Kopfschmerzen
- Schläfrigkeit
- Ruhelosigkeit
- Brennen und Stechen an der Anwendungsstelle
- Kribbeln
- Schüttelfrost
- Engegefühl in der Brust
- Anschwellen von Lippen, Mund, Kehle (was zu Schluck- und Atembeschwerden führen kann)
- Atembeschwerden
- niedriger Blutdruck
- zu langsamer oder zu schneller Puls
- Bewusstseinsverlust aufgrund eines Blutdruckabfalls

In Einzelfällen können diese Reaktionen bis zur schweren allergischen Reaktion (Anaphylaxie) fortschreiten. Solche Reaktionen können besonders dann beobachtet werden, wenn das Präparat wiederholt oder bei Patienten angewendet wird, die sich bereits früher als überempfindlich gegenüber Aprotinin oder auf einen anderen Bestandteil des Produkts gezeigt haben.

Selbst wenn eine wiederholte Behandlung mit TISSEEL gut vertragen wurde, kann eine weitere Verabreichung von TISSEEL oder eine Infusion von Aprotinin schwere allergische (anaphylaktische) Reaktionen zur Folge haben.

Das behandelnde Operationsteam ist sich des Risikos dieser Art von Reaktionen bewusst und wird bei Auftreten erster Anzeichen von Überempfindlichkeit die Anwendung von TISSEEL sofort abbrechen. Bei schweren Symptomen können Notfallmaßnahmen erforderlich werden.

Die Injektion von TISSEEL in Weichteilgewebe kann zu einer lokalen Gewebeschädigung führen.

Die Injektion von TISSEEL in Blutgefäße (Venen oder Arterien) kann zur Bildung von Gerinnseln (Thrombosen) führen.

Da TISSEEL aus Plasma von Blutspenden gewonnen wird, kann das Risiko einer Infektion nicht vollständig ausgeschlossen werden. Die Hersteller unternehmen jedoch zahlreiche Maßnahmen, um dieses Risiko zu reduzieren (siehe Abschnitt 2).

In seltenen Fällen können Antikörper gegen Bestandteile des Fibrinklebers auftreten.

Folgende Nebenwirkungen wurden mit TISSEEL beobachtet:

Nebenwirkungen werden nach folgenden Häufigkeitsangaben bewertet:
Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen
Häufig: kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen
Gelegentlich: kann bis zu 1 von 1.00 Personen betreffen
Selten: kann bis zu 1 von 1000 Personen betreffen
Sehr selten: kann bis zu 1 von 10.000 Personen betreffen
Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Allgemeine Bereiche	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Postoperative Wundinfektion	Häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Erhöhung von Fibrinabbauprodukten	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen	Gelegentlich
	Allergische (anaphylaktische) Reaktionen	Gelegentlich

Allgemeine Bereiche	Nebenwirkung	Häufigkeit
	Anaphylaktischer Schock	Gelegentlich
	Kribbeln, Prickeln oder Taubheitsgefühl der Haut (Parästhesie)	Gelegentlich
	Engegefühl in der Brust	Gelegentlich
	Atembeschwerden	Gelegentlich
	Juckreiz	Gelegentlich
	Hautrötung	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Sensorische Missempfindungen	Häufig
Herzerkrankungen	Zu schneller oder zu langsamer Puls	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Verschluss der Achselvene	Häufig
	Blutdruckabfall	Selten
	Blutergüsse	Gelegentlich
	Gasblasen im Gefäßsystem*	Nicht bekannt
	Verschluss von Blutgefäßen durch einen Blutpfropf	Gelegentlich
	Verschluss einer Arterie im Gehirn	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Kurzatmigkeit	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Gelegentlich
	Darmverschluss	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag	Häufig
	Nesselausschlag	Gelegentlich
	Verzögerte Heilung	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gliederschmerzen	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen	Häufig
	Erhöhte Körpertemperatur	Häufig
	Hautrötung	Gelegentlich
	Schwellung durch Flüssigkeitsansammlungen im Körpergewebe (Ödeme)	Gelegentlich
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Schmerzen, die durch die Operation verursacht werden	Gelegentlich
	Ansammlung von Lymphe oder anderen klaren Körperflüssigkeiten in der Nähe des Operationsgebietes (Serome)	Sehr häufig
	Angioödem (rasches Anschwellen von Haut, Bindegewebe unter der Haut und der Schleimhäute)	Gelegentlich

* Luft- oder Gasblasen im Gefäßsystem wurden bei Fibrinklebern, die mit Sprühgeräten unter Verwendung von Druckluft oder Druckgas verabreicht wurden, beobachtet; dies scheint mit der unsachgemäßen Verwendung von Sprühgeräten (z.B. mit höherem als dem empfohlenen Druck und/oder mit einem zu geringen Abstand zur Gewebeoberfläche) zusammenzuhängen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das nationale Meldesystem anzeigen:

Österreich:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist TISSEEL aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Behältnis nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Tiefgekühlt aufbewahren und transportieren (≤ -20 °C), ohne die Kühlkette bis zur Anwendung zu unterbrechen.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerung nach dem Auftauen
Das ungeöffnete, bei Raumtemperatur aufgetaute Produkt kann bis zu 72 Stunden bei kontrollierter Raumtemperatur (nicht über 25 °C) gelagert werden.

Nach dem Auftauen darf die Lösung nicht wieder tiefgekühlt, oder in den Kühlschrank gegeben werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was TISSEEL enthält

TISSEEL besteht aus 2 Komponenten:

Komponente 1: Kleberprotein-Lösung
Die Wirkstoffe in 1 ml Kleberprotein-Lösung sind: Fibrinogen vom Menschen, 91 mg/ml; synthetisches Aprotinin, 3.000 KIE/ml

Die sonstigen Bestandteile sind: Humanalbumin, L-Histidin, Nicotinamid, Polysorbat 80 (Tween 80), Natriumcitrat-Dihydrat, Wasser für Injektionszwecke

Komponente 2: Thrombin-Lösung
Die Wirkstoffe in 1 ml Thrombin-Lösung sind: Thrombin vom Menschen, 500 I.E./ml; Calciumchlorid-Dihydrat, 40 µmol/ml

Die sonstigen Bestandteile sind: Humanalbumin, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

	Nach dem Mischen			
	1 ml	2 ml	4 ml	10 ml
Komponente 1: Kleberprotein-Lösung				
Fibrinogen vom Menschen (als clottierbares Protein)	45,5 mg	91 mg	182 mg	455 mg
synthetisches Aprotinin	1.500 KIE	3.000 KIE	6.000 KIE	15.000 KIE
Komponente 2: Thrombin-Lösung				
Thrombin vom Menschen	250 I.E.	500 I.E.	1.000 I.E.	2.500 I.E.
Calciumchlorid-Dihydrat	20 µmol	40 µmol	80 µmol	200 µmol

TISSEEL enthält 0,6 – 5 I.E./ml Faktor XIII vom Menschen, der zusammen mit Fibrinogen vom Menschen aus dem Plasma isoliert wird.

Wie TISSEEL aussieht und Inhalt der Packung
Lösungen für einen Gewebekleber

Die Kleberprotein- und die Thrombinlösung sind in einer Kunststoff-Fertigspritze zum Einmalgebrauch abgefüllt.

Die tiefgefrorenen Lösungen sind farblos bis leicht gelblich und opaleszent.
Nach dem Auftauen sind sie farblos bis leicht gelblich.

TISSEEL ist in folgendem Behältnis verfügbar:

Packungsinhalt mit PRIMA-Spitze:
1 ml, 2 ml oder 5 ml Kleberprotein-Lösung und 1 ml, 2 ml oder 5 ml Thrombin-Lösung in 1 vorgefüllten Doppelkammer - Fertigspritze aus Polypropylen mit Schutzkappe, verpackt in 2 Beuteln mit einem Gerätesatz bestehend aus 2 Anschluss-Stücken und 4 Applikationskanülen.

Packungsinhalt mit AST-Spitze:
1 ml, 2 ml oder 5 ml Kleberprotein-Lösung und 1 ml, 2 ml oder 5 ml Thrombin-Lösung in 1 vorgefüllten Doppelkammer - Fertigspritze aus Polypropylen mit Schutzkappe, verpackt in 2 Beuteln mit einem Gerätesatz bestehend aus 2 Anschluss-Stücken, 4 Applikationskanülen und 1 Spritzenkolben.

Packungsgrößen:
TISSEEL ist in folgenden Packungsgrößen erhältlich: 1 x 2 ml (1ml+1ml), 1 x 4 ml (2ml+2ml) und 1 x 10 ml (5ml+5ml)

Die Lösungen sind tiefgefroren.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer: Baxter Medical Products GmbH, A-1020 Wien
Hersteller: Takeda Manufacturing Austria AG, Industriestraße 67, A-1221 Wien

Zulassungsnummer: Z.Nr. 2-00071

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

Österreich: TISSEEL - Lösungen für einen Gewebekleber
Bulgarien: ТИСИЛ - разтвори за лепило

Tschechische Republik:	TISSEEL - roztoky pro lepidlo
Frankreich:	TISSEEL – solutions pour colle
Deutschland:	TISSEEL 2 ml
	TISSEEL 4 ml
	TISSEEL 10 ml
Griechenland:	TISSEEL - Διαλύματα για στεγανοποιητικό
Malta:	TISSEEL –Solutions for sealant
Norwegen:	TISSEEL
Polen:	TISSEEL - klej tkankowy
Slowakei:	TISSEEL - fibrínové lepidlo
Spanien:	TISSEEL - soluciones para adhesivo tisular

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Jänner 2022.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

[PRIMA-Spritze]

Allgemeines
- Vor der Verabreichung von TISSEEL alle Körperteile außerhalb der zu behandelnden Fläche abdecken, um eine Gewebeadhäsion an einer unerwünschten Stelle zu vermeiden.
- Um zu verhindern, dass TISSEEL an OP-Handschuhen oder Instrumenten anhaftet, diese vor dem Kontakt mit Kochsalzlösung befeuchten.
- Als Richtlinie zur Klebung von Flächen gilt: 1 Packung von TISSEEL 2 ml (d. h. 1 ml Kleberprotein-Lösung plus 1 ml Thrombinlösung) reicht für eine Fläche von mindestens 10 cm2.
- Die erforderliche Dosis hängt von der Größe der zu klebenden Oberfläche ab.
- Die beiden Komponenten von TISSEEL NICHT separat anwenden. Beide Komponenten müssen zusammen angewendet werden.
- TISSEEL eine Temperatur von 37 °C NICHT überschreiten lassen. NICHT in der Mikrowelle erwärmen.
- Das Produkt nicht in den Händen haltend auftauen.
- TISSEEL NICHT verwenden, bevor es vollständig aufgetaut ist und sich auf 33 °C bis 37 °C erwärmt hat.
- Die Schutzkappe der Spritze nur entfernen, wenn es vollständig aufgetaut und aufgewärmt ist. Um das Entfernen des Nadelschutzes von der Spritze zu erleichtern, den Nadelschutz vor- und zurückbewegen und die Schutzkappe dann von der Spritze ziehen.
- Die gesamte Luft aus der Spritze drücken und die Anschluss-Stücke und die Applikationskanülen verbinden.

Hinweise für die Handhabung und Vorbereitung
Kleberprotein-Lösung und Thrombin-Lösung befinden sich in einer Fertigspritze. Das Produkt wurde unter aseptischen Bedingungen in zwei sterilen Beuteln verpackt. Der innere Beutel und dessen Inhalt sind steril, solange die äußere Verpackung unbeschädigt ist. Unter Anwendung eines sterilen Verfahrens den sterilen inneren Beutel und den Inhalt in den sterilen Bereich bringen.

<u>Das Auftauen UND Erwärmen der Fertigspritze kann nach einer der folgenden Methoden vorgenommen werden</u>:

1. Schnelles Auftauen/Erwärmen (steriles Wasserbad) –Empfohlene Methode
2. Auftauen/Erwärmen in einem nicht-sterilen Wasserbad
3. Auftauen/Erwärmen im Inkubator
4. Die Fertigspritze kann auch bei Raumtemperatur (nicht mehr als 25 °C) über einen Zeitraum von 72 Stunden aufgetaut werden. Sie muss vor der Anwendung erwärmt werden.

1) Schnelles Auftauen/Erwärmen (steriles Wasserbad) <u>–Empfohlene Methode</u>
Es wird empfohlen, die beiden Kleberkomponenten in einem sterilen Wasserbad bei
33 °C - 37 °C aufzutauen und zu erwärmen.
- Das Wasserbad darf eine Temperatur von 37 °C <u>nicht</u> überschreiten. Um den vorgegebenen Temperaturbereich zu überwachen, die Wassertemperatur mit einem Thermometer kontrollieren und gegebenenfalls das Wasser wechseln.

Wird ein steriles Wasserbad für das Auftauen und Erwärmen verwendet, die Fertigspritze aus den Beuteln nehmen, bevor sie in das sterile Wasserbad gelegt wird.

Anweisungen:
Den inneren Beutel in den sterilen Bereich bringen, die Fertigspritze aus dem inneren Beutel nehmen und direkt in das sterile Wasserbad legen. Sicherstellen, dass der Inhalt der Fertigspritze vollständig in das Wasser eingetaucht ist.

Tabelle 1 – PRIMA-Spritze: Mindestauftau- und Mindesterwärmungszeiten bei Verwendung eines sterilen Wasserbads

Packungsgröße	Mindestauftau- und Mindesterwärmungszeiten 33 °C bis 37 °C, steriles Wasserbad Produkt ohne Beutel
2 ml	5 Minuten
4 ml	5 Minuten
10 ml	10 Minuten

2) Auftauen/Erwärmen in einem nicht-sterilen Wasserbad
Anweisungen:
Die Fertigspritze in beiden Beuteln belassen und für die entsprechende Dauer in ein Wasserbad außerhalb des sterilen Bereichs legen (siehe Tabelle 2). Sicherstellen, dass die Beutel während der gesamten Auftaudauer in dem Wasser untergetaucht bleiben. Nach dem Auftauen aus dem Wasserbad nehmen, den äußeren Beutel abtrocknen und den inneren Beutel mit der Fertigspritze und dem Kolben in den sterilen Bereich bringen.

Tabelle 2 – PRIMA-Spritze: Mindestauftau- und Mindesterwärmungszeiten bei Verwendung eines nicht-sterilen Wasserbads

Packungsgröße	Mindestauftau- und Mindesterwärmungszeiten 33 °C bis 37 °C, nicht steriles Wasserbad Produkt in Beuteln
2 ml	15 Minuten
4 ml	20 Minuten
10 ml	35 Minuten

3) Auftauen/Erwärmen im Inkubator

Anweisungen:
Die Fertigspritze in beiden Beuteln belassen und für die entsprechende Dauer in einen Inkubator außerhalb des sterilen Bereichs legen (siehe Tabelle 3). Nach dem Auftauen/Erwärmen die Beutel aus dem Inkubator nehmen, den äußeren Beutel entfernen und den inneren Beutel mit der Fertigspritze in den sterilen Bereich bringen.

Tabelle 3 – PRIMA-Spritze: Mindestauftau- und Mindesterwärmungszeiten im Inkubator

Packungsgröße	Mindestauftau- und Mindesterwärmungszeiten im Inkubator 33 °C bis 37 °C, Inkubator Produkt in Beuteln
2 ml	40 Minuten
4 ml	50 Minuten
10 ml	90 Minuten

4) Auftauen bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) VOR dem Erwärmen

Anweisungen:
Die Fertigspritze in beiden Beuteln belassen und für die entsprechende Dauer bei Raumtemperatur außerhalb des sterilen Bereichs auftauen (siehe Tabelle 4). Nach dem Auftauen das Produkt zum Erwärmen für den Gebrauch im äußeren Beutel in einem Inkubator erwärmen.

Tabelle 4 – PRIMA-Spritze: Mindestauftauzeiten bei Raumtemperatur außerhalb des sterilen Bereichs und zusätzliche Erwärmungszeiten im Inkubator auf 33 °C bis37 °C

Packungsgröße	Mindestauftauzeiten des Produkts bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) Produkt in Beuteln	Erwärmungszeiten vor dem Gebrauch auf 33 °C bis maximal 37 °C im Inkubator nach Auftauen bei RT Produkt in Beuteln
2 ml	80 Minuten	11 Minuten
4 ml	90 Minuten	13 Minuten
10 ml	160 Minuten	25 Minuten

Nach dem Auftauen bei Raumtemperatur muss das Produkt innerhalb von 72 Stunden nach dem Entnehmen aus dem Gefrierschrank verwendet werden.

Haltbarkeit nach dem Auftauen
Nach dem Auftauen und Erwärmen (bei Temperaturen zwischen 33 °C – 37 °C, Methode 1, 2 und 3) wurde die chemische und physikalische Stabilität des Produkts für 12 Stunden bei 33 °C – 37 °C nachgewiesen. Die chemische und physikalische Stabilität des bei Raumtemperatur aufgetauten Produktes im ungeöffneten Beutel (Methode 4) wurde für 72 Stunden bei Temperaturen bis maximal 25 °C nachgewiesen.Unmittelbar vor Anwendung auf 33 °C bis 37 °C erwärmen.

Aus mikrobiologischer Sicht soll das Produkt unverzüglich nach dem Erwärmen auf 33 °C bis 37 °C verwendet werden, außer die Auftaumethode schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.

Wird TISSEEL nicht unverzüglich verwendet, liegen Lagerbedingungen und -zeit in der Verantwortung des Anwenders.

Nach Beginn des Auftauens nicht wieder einfrieren oder im Kühlschrank lagern.

Handhabung nach dem Auftauen/vor der Anwendung
Um eine optimale Vermischung der beiden Lösungen und eine optimale Verfestigung des Fibrinklebers zu erzielen, müssen die beiden Kleberkomponenten bis zur Anwendung auf 33 °C bis 37 °C gehalten werden.

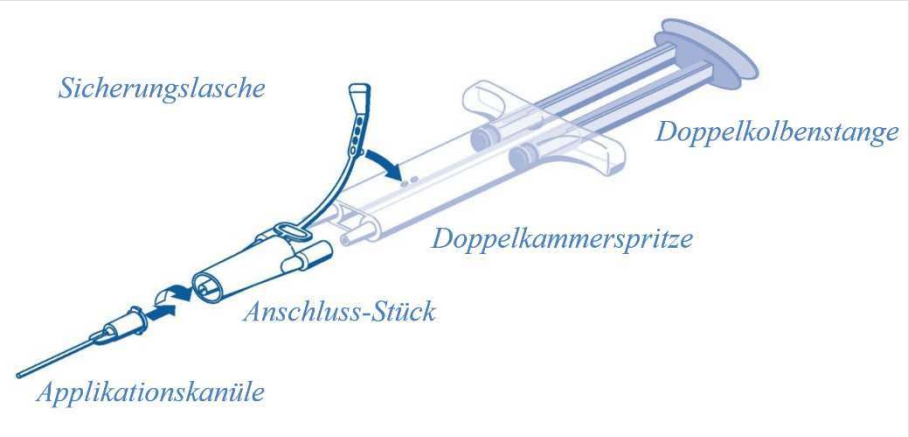
Die Kleberprotein- und die Thrombinlösung sollten klar bis leicht opaleszent sein. Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen aufweisen, nicht verwenden. Das aufgetaute Produkt sollte vor der Anwendung visuell auf Partikel, Verfärbung oder sonstige Veränderungen im Aussehen überprüft werden. Bei Auftreten eines der oben genannten müssen die Lösungen verworfen werden.

Die aufgetaute Kleberprotein-Lösung sollte flüssig, aber leicht viskös sein. Wenn die Lösung die Konsistenz eines verfestigten Gels aufweist, muss davon ausgegangen werden, dass sie (möglicherweise aufgrund einer Unterbrechung der Kühlkette oder durch Überhitzung beim Erwärmen) denaturiert ist. TISSEEL dann AUF KEINEN FALL mehr verwenden.

- Die Spritze kurz vor der Verwendung aus den Beuteln nehmen.
- TISSEEL erst verwenden, wenn es vollständig aufgetaut und erwärmt ist (flüssige Konsistenz).
- Die Schutzkappe der Spritze unmittelbar vor der Anwendung entfernen.
  Um das Entfernen des Nadelschutzes von der Spritze zu erleichtern, den Nadelschutz vor- und zurückbewegen und die Schutzkappe dann von der Spritze ziehen.

Anwendung mit PRIMA-Spritze
Für die Applikation die Doppelkammer-Fertigspritze mit der Kleberprotein- und der Thrombin-Lösung an ein Anschluss-Stück und eine Applikationskanüle anschließen, die im Set mit Applikationszubehör mitgeliefert wurden. Die Doppelkolbenstange der Doppelkammer-Fertigspritze, stellt sicher, dass gleiche Mengen der beiden Kleberkomponenten über das Anschluss-Stück in die Applikationskanüle gelangen, wo sie gemischt und anschließend aufgetragen werden.

Handhabungshinweise der PRIMA-Spritze



- Die gesamte Luft aus der Spritze drücken, bevor Applikationshilfen angeschlossen werden.
- Das Anschluss-Stück ausrichten und seitlich an der Spritze am Loch für die Sicherungslasche befestigen.
- Die Konusse der Doppelkammer-Fertigspritze mit dem Anschluss-Stück verbinden. Dabei auf festen Halt achten.
    - Das Anschluss-Stück mit der Sicherungslasche an der Doppelkammer-Fertigspritze fixieren.
    - Sollte die Sicherungslasche reißen, das im Kit enthaltene Ersatz-Anschluss-Stück verwenden.
    - Sollte kein Ersatz-Anschluss-Stück vorhanden sein, kann das System trotzdem verwendet werden, sofern sorgfältig darauf geachtet wird, dass die Verbindung fest sitzt und dicht ist.
    - Die zurückbleibende Luft im Anschluss-Stück NICHT herausdrücken.
- Eine Applikationskanüle auf das Anschluss-Stück aufsetzen.
    - Die Luft im Anschluss-Stück und in der Applikationskanüle ERST bei der eigentlichen Applikation mit herausdrücken, da sonst möglicherweise die Applikationskanüle verstopfen könnte.

Verabreichung
Vor dem Aufbringen von TISSEEL muss die Wundoberfläche mittels Standardtechniken (z. B. intermittierende Anwendung von Kompressen, Tupfern, Anwendung von Saugern) getrocknet werden. Druckluft oder Druckgas darf nicht zum Trocknen der Oberfläche verwendet werden.

- Die gemischte Kleberprotein-Thrombinlösung auf die zu behandelnde Oberfläche oder auf die Flächen der zu verklebenden Teile auftragen, indem die Doppelkolbenstange langsam von hinten hinunter gedrückt wird.
- Bei operativen Eingriffen, welche die Anwendung eines minimalen Volumens eines Fibrinklebers erfordern, wird empfohlen, die ersten Tropfen des Produktes herauszudrücken und zu verwerfen.
- Nach Auftragen von TISSEEL mindestens 2 Minuten vergehen lassen, um eine ausreichende Polymerisation zu erzielen.

Hinweis: Wird das Auftragen der Fibrinkleberkomponenten unterbrochen, kann es zu einer Verstopfung der Kanüle kommen. Die Applikationskanüle in diesem Fall erst unmittelbar vor der Fortsetzung der Applikation gegen eine neue austauschen. Sollten die Öffnungen des Anschluss-Stücks verstopft sein, das mitgelieferte Ersatz-Anschluss-Stück verwenden.

Wegen der hohen Konzentration der Thrombinlösung (500 I.E./ml) setzt die Verfestigung des Fibrinklebers innerhalb von Sekunden nach Vereinigung der Kleberkomponenten ein.

Der Fibrinkleber kann auch mit anderem von Baxter geliefertem Zubehör aufgetragen werden, das sich besonders für beispielsweise den endoskopischen Einsatz, die minimal-invasive Chirurgie oder die Applikation auf große oder schwer zugängliche Flächen eignet.

Beim Einsatz solcher Applikationshilfen bitte sorgfältig nach Bedienungsanleitung vorgehen.

Produkte, die oxidierte Zellulose enthalten, sollen nicht zusammen mit TISSEEL verwendet werden, da sich der niedrige pH-Wert negativ auf die Thrombinaktivität auswirkt.

Bei bestimmten Anwendungen wird auch biokompatibles Material wie Kollagenvlies als Träger- und Verstärkermaterial mit eingesetzt.

Sprühapplikation

Wird TISSEEL mithilfe eines Sprühgeräts aufgetragen, muss sichergestellt werden, dass der Druck und der Gewebeabstand innerhalb des folgenden, vom Hersteller empfohlenen Bereichs liegen:

Empfohlener Druck, Gewebeabstand und Sprühgeräte für die Applikation von TISSEEL

Art der Chirurgie	Zu verwendendes Sprühset	Zu verwendende Applikationshilfe	Zu verwendender Druckregler	Empfohlener Abstand vom Zielgewebe	Empfohlener Sprühdruck
Offene Wunde	Tisseel / Artiss Spray Set	n. z.	EasySpray	10-15 cm	1,5-2,0 bar (21,5-28,5 psi)
	Tisseel / Artiss Spray Set 10er-Pack	n. z.	EasySpray		
Laparoskopie/ minimal invasive Eingriffe	n. z.	Duplospray MIS Applikator 20 cm	Duplospray MIS Regulator 1,5 bar	2–5 cm	1,2-1,5 bar (18-22 psi)
		Duplospray MIS Applikator 30 cm			
		Duplospray MIS Applikator 40 cm			
		Spray Set 360 Endoskopischer Applikator mit Snap Lock Anschluss			
		Spray Set 360 Endoskopischer Applikator mit Sicherheits-lasche			
		Austauschbare Spitze			

Beim Aufsprühen von TISSEEL sollen Änderungen von Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung und endexspiratorischem CO2 überwacht werden, da die Möglichkeit einer Luft- oder Gasembolie besteht (siehe Abschnitt 2).

Zur Anwendung von TISSEEL im umschlossenen Brust- oder Bauchraum wird das DuploSpray MIS Applikator und Regler System empfohlen. Bitte beachten Sie die Bedienungsanleitung des DuploSpray MIS Applikators.

Entsorgung
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

[AST-Spritze]

Allgemeines
- Vor der Verabreichung von TISSEEL alle Körperteile außerhalb der zu behandelnden Fläche abdecken, um eine Gewebeadhäsion an einer unerwünschten Stelle zu vermeiden.
- Um zu verhindern, dass TISSEEL an OP-Handschuhen oder Instrumenten anhaftet, diese vor dem Kontakt mit Kochsalzlösung befeuchten.
- Als Richtlinie zur Klebung von Flächen gilt: 1 Packung von TISSEEL 2 ml (d. h. 1 ml Kleberprotein-Lösung plus 1 ml Thrombinlösung) reicht für eine Fläche von mindestens 10 cm^2.
- Die erforderliche Dosis hängt von der Größe der zu klebenden Oberfläche ab.
- Die beiden Komponenten von TISSEEL NICHT separat anwenden. Beide Komponenten müssen zusammen angewendet werden.
- TISSEEL eine Temperatur von 37 °C NICHT überschreiten lassen. NICHT in der Mikrowelle erwärmen.
- Das Produkt nicht in den Händen haltend auftauen.
- TISSEEL NICHT verwenden, bevor es vollständig aufgetaut ist und sich auf 33 °C bis 37 °C erwärmt hat.
- Die Schutzkappe der Spritze nur entfernen, wenn es vollständig aufgetaut und aufgewärmt ist.
- Die gesamte Luft aus der Spritze drücken und die Anschluss-Stücke und die Applikationskanülen verbinden.

Hinweise für die Handhabung und Vorbereitung
Kleberprotein-Lösung und Thrombin-Lösung befinden sich in einer Fertigspritze. Das Produkt wurde unter aseptischen Bedingungen in zwei sterilen Beuteln verpackt. Der innere Beutel und dessen Inhalt sind steril, solange die äußere Verpackung unbeschädigt ist. Unter Anwendung eines sterilen Verfahrens den sterilen inneren Beutel und den Inhalt in den sterilen Bereich bringen.

Das Auftauen UND Erwärmen der Fertigspritze kann nach einer der folgenden Methoden vorgenommen werden:

1. Schnelles Auftauen/Erwärmen (steriles Wasserbad) –Empfohlene Methode
2. Auftauen/Erwärmen in einem nicht-sterilen Wasserbad
3. Auftauen/Erwärmen im Inkubator
4. Die Fertigspritze kann auch bei Raumtemperatur (nicht mehr als 25 °C) über einen Zeitraum von 72 Stunden aufgetaut werden. Sie muss vor der Anwendung erwärmt werden.

1) Schnelles Auftauen/Erwärmen (steriles Wasserbad) –Empfohlene Methode
Es wird empfohlen, die beiden Kleberkomponenten in einem sterilen Wasserbad bei 33 °C - 37 °C aufzutauen und zu erwärmen.
- Das Wasserbad darf eine Temperatur von 37 °C nicht überschreiten. Um den vorgegebenen Temperaturbereich zu überwachen, die Wassertemperatur mit einem Thermometer kontrollieren und gegebenenfalls das Wasser wechseln.

Wird ein steriles Wasserbad für das Auftauen und Erwärmen verwendet, die Fertigspritze aus den Beuteln nehmen, bevor sie in das sterile Wasserbad gelegt wird.
Anweisungen:
Den inneren Beutel in den sterilen Bereich bringen, die Fertigspritze aus dem inneren Beutel nehmen und direkt in das sterile Wasserbad legen. Sicherstellen, dass der Inhalt der Fertigspritze vollständig in das Wasser eingetaucht ist.

Tabelle 1 – AST-Spritze: Mindestauftau- und Mindesterwärmungszeiten bei Verwendung eines sterilen Wasserbads

Packungsgröße	Mindestauftau- und Mindesterwärmungszeiten 33 °C bis 37 °C, steriles Wasserbad Produkt ohne Beutel
2 ml	5 Minuten
4 ml	5 Minuten
10 ml	12 Minuten

2) Auftauen/Erwärmen in einem nicht-sterilen Wasserbad
Anweisungen:
Die Fertigspritze in beiden Beuteln belassen und für die entsprechende Dauer in ein Wasserbad außerhalb des sterilen Bereichs legen (siehe Tabelle 2). Sicherstellen, dass die Beutel während der gesamten Auftaudauer in dem Wasser untergetaucht bleiben. Nach dem Auftauen aus dem Wasserbad nehmen, den äußeren Beutel abtrocknen und den inneren Beutel mit der Fertigspritze und dem Kolben in den sterilen Bereich bringen.

Tabelle 2 – AST-Spritze: Mindestauftau- und Mindesterwärmungszeiten bei Verwendung eines nicht-sterilen Wasserbads

Packungsgröße	Mindestauftau- und Mindesterwärmungszeiten 33 °C bis 37 °C, nicht steriles Wasserbad Produkt in Beuteln
2 ml	30 Minuten
4 ml	40 Minuten
10 ml	80 Minuten

3) Auftauen/Erwärmen im Inkubator
Anweisungen:
Die Fertigspritze in beiden Beuteln belassen und für die entsprechende Dauer in einen Inkubator außerhalb des sterilen Bereichs legen (siehe Tabelle 3). Nach dem Auftauen/Erwärmen die Beutel aus dem Inkubator nehmen, den äußeren Beutel entfernen und den inneren Beutel mit der Fertigspritze in den sterilen Bereich bringen.

Tabelle 3 – AST-Spritze: Mindestauftau- und Mindesterwärmungszeiten im Inkubator

Packungsgröße	Mindestauftau- und Mindesterwärmungszeiten im Inkubator 33 °C bis 37 °C, Inkubator Produkt in Beuteln
2 ml	40 Minuten
4 ml	85 Minuten
10 ml	105 Minuten

4) Auftauen bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) VOR dem Erwärmen
Anweisungen:
Die Fertigspritze in beiden Beuteln belassen und für die entsprechende Dauer bei Raumtemperatur außerhalb des sterilen Bereichs auftauen (siehe Tabelle 4). Nach dem Auftauen das Produkt zum Erwärmen für den Gebrauch im äußeren Beutel in einem Inkubator erwärmen.

Tabelle 4 – AST-Spritze: Mindestauftauzeiten bei Raumtemperatur außerhalb des sterilen Bereichs und zusätzliche Erwärmungszeiten im Inkubator auf 33 °C bis37 °C

Packungsgröße	Mindestauftauzeiten des Produkts bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) Produkt in Beuteln	Erwärmungszeiten vor dem Gebrauch auf 33 °C bis maximal 37 °C im Inkubator nach Auftauen bei RT Produkt in Beuteln
2 ml	60 Minuten	15 Minuten
4 ml	110 Minuten	25 Minuten
10 ml	160 Minuten	35 Minuten

Nach dem Auftauen bei Raumtemperatur muss das Produkt innerhalb von 72 Stunden nach dem Entnehmen aus dem Gefrierschrank verwendet werden.

Haltbarkeit nach dem Auftauen
Nach dem Auftauen und Erwärmen (bei Temperaturen zwischen 33 °C – 37 °C, Methode 1, 2 und 3) wurde die chemische und physikalische Stabilität des Produkts für 12 Stunden bei 33 °C – 37 °C nachgewiesen.

Die chemische und physikalische Stabilität des bei Raumtemperatur aufgetauten Produktes im ungeöffneten Beutel (Methode 4) wurde für 72 Stunden bei Temperaturen bis maximal 25 °C nachgewiesen.Unmittelbar vor Anwendung auf 33 °C bis 37 °C erwärmen.

Aus mikrobiologischer Sicht soll das Produkt unverzüglich nach dem Erwärmen auf 33 °C bis 37 °C verwendet werden, außer die Auftaumethode schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.

Wird TISSEEL nicht unverzüglich verwendet, liegen Lagerbedingungen und -zeit in der Verantwortung des Anwenders.

Nach Beginn des Auftauens nicht wieder einfrieren oder im Kühlschrank lagern.

Handhabung nach dem Auftauen/vor der Anwendung
Um eine optimale Vermischung der beiden Lösungen und eine optimale Verfestigung des Fibrinklebers zu erzielen, müssen die beiden Kleberkomponenten bis zur Anwendung auf 33 °C bis 37 °C gehalten werden.

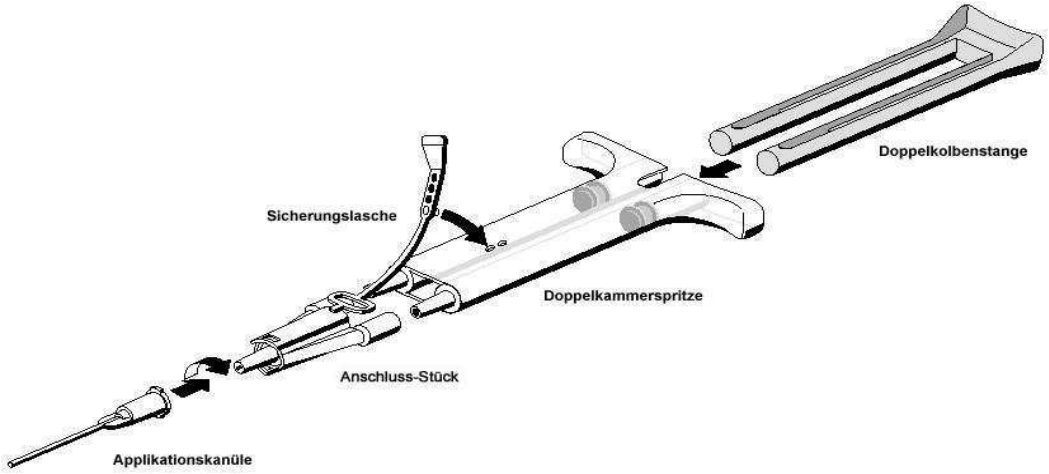
Die Kleberprotein- und die Thrombinlösung sollten klar bis leicht opaleszent sein. Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen aufweisen, nicht verwenden. Das aufgetaute Produkt sollte vor der Anwendung visuell auf Partikel, Verfärbung oder sonstige Veränderungen im Aussehen überprüft werden. Bei Auftreten eines der oben genannten müssen die Lösungen verworfen werden.

Die aufgetaute Kleberprotein-Lösung sollte flüssig, aber leicht viskös sein. Wenn die Lösung die Konsistenz eines verfestigten Gels aufweist, muss davon ausgegangen werden, dass sie (möglicherweise aufgrund einer Unterbrechung der Kühlkette oder durch Überhitzung beim Erwärmen) denaturiert ist. TISSEEL dann AUF KEINEN FALL mehr verwenden.

- Die Spritze kurz vor der Verwendung aus den Beuteln nehmen.
- TISSEEL erst verwenden, wenn es vollständig aufgetaut und erwärmt ist (flüssige Konsistenz).
- Die Schutzkappe der Spritze unmittelbar vor der Anwendung entfernen.

Anwendung mit AST-Spritze
Für die Applikation die Doppelkammer-Fertigspritze mit der Kleberprotein- und der Thrombin-Lösung an ein Anschluss-Stück und eine Applikationskanüle anschließen, die im Set mit Applikationszubehör mitgeliefert wurden. Die Doppelkolbenstange der Doppelkammer-Fertigspritze, die im Set mit den Applikationshilfen ebenfalls enthalten ist, stellt sicher, dass gleiche Mengen der beiden Kleberkomponenten über das Anschluss-Stück in die Applikationskanüle gelangen, wo sie gemischt und anschließend aufgetragen werden.

Handhabungshinweise der AST-Spritze



- Die gesamte Luft aus der Spritze drücken, bevor Applikationshilfen angeschlossen werden.
- Das Anschluss-Stück ausrichten und seitlich an der Spritze am Loch für die Sicherungslasche befestigen.
- Die Konusse der Doppelkammer-Fertigspritze mit dem Anschluss-Stück verbinden. Dabei auf festen Halt achten.
    - Das Anschluss-Stück mit der Sicherungslasche an der Doppelkammer-Fertigspritze fixieren.
    - Sollte die Sicherungslasche reißen, das im Kit enthaltene Ersatz-Anschluss-Stück verwenden.
    - Sollte kein Ersatz-Anschluss-Stück vorhanden sein, kann das System trotzdem verwendet werden, sofern sorgfältig darauf geachtet wird, dass die Verbindung fest sitzt und dicht ist.
    - Die zurückbleibende Luft im Anschluss-Stück NICHT herausdrücken.
- Eine Applikationskanüle auf das Anschluss-Stück aufsetzen.
    - Die Luft im Anschluss-Stück und in der Applikationskanüle ERST bei der eigentlichen Applikation mit herausdrücken, da sonst möglicherweise die Applikationskanüle verstopfen könnte.

Verabreichung
Vor dem Aufbringen von TISSEEL muss die Wundoberfläche mittels Standardtechniken (z. B. intermittierende Anwendung von Kompressen, Tupfern, Anwendung von Saugern) getrocknet werden. Druckluft oder Druckgas darf nicht zum Trocknen der Oberfläche verwendet werden.

- Die gemischte Kleberprotein-Thrombinlösung auf die zu behandelnde Oberfläche oder auf die Flächen der zu verklebenden Teile auftragen, indem die Doppelkolbenstange langsam von hinten hinunter gedrückt wird.
- Bei operativen Eingriffen, welche die Anwendung eines minimalen Volumens eines Fibrinklebers erfordern, wird empfohlen, die ersten Tropfen des Produktes herauszudrücken und zu verwerfen.
- Nach Auftragen von TISSEEL mindestens 2 Minuten vergehen lassen, um eine ausreichende Polymerisation zu erzielen.

Hinweis: Wird das Auftragen der Fibrinkleberkomponenten unterbrochen, kann es zu einer Verstopfung der Kanüle kommen. Die Applikationskanüle in diesem Fall erst unmittelbar vor der Fortsetzung der Applikation gegen eine neue austauschen. Sollten die Öffnungen des Anschluss-Stücks verstopft sein, das mitgelieferte Ersatz-Anschluss-Stück verwenden.

Wegen der hohen Konzentration der Thrombinlösung (500 I.E./ml) setzt die Verfestigung des Fibrinklebers innerhalb von Sekunden nach Vereinigung der Kleberkomponenten ein.

Der Fibrinkleber kann auch mit anderem von Baxter geliefertem Zubehör aufgetragen werden, das sich besonders für beispielsweise den endoskopischen Einsatz, die minimal-invasive Chirurgie oder die Applikation auf große oder schwer zugängliche Flächen eignet. Beim Einsatz solcher Applikationshilfen bitte sorgfältig nach Bedienungsanleitung vorgehen.

Produkte, die oxidierte Zellulose enthalten, sollen nicht zusammen mit TISSEEL verwendet werden, da sich der niedrige pH-Wert negativ auf die Thrombinaktivität auswirkt.

Bei bestimmten Anwendungen wird auch biokompatibles Material wie Kollagenvlies als Träger- und Verstärkermaterial mit eingesetzt.

Sprühapplikation

Wird TISSEEL mithilfe eines Sprühgeräts aufgetragen, muss sichergestellt werden, dass der Druck und der Gewebeabstand innerhalb des folgenden, vom Hersteller empfohlenen Bereichs liegen:

Empfohlener Druck, Gewebeabstand und Sprühgeräte für die Applikation von TISSEEL

Art der Chirurgie	Zu verwendendes Sprühset	Zu verwendende Applikationshilfe	Zu verwendender Druckregler	Empfohlener Abstand vom Zielgewebe	Empfohlener Sprühdruck
Offene Wunde	Tisseel / Artiss Spray Set	n. z.	EasySpray	10-15 cm	1,5-2,0 bar (21,5-28,5 psi)
	Tisseel / Artiss Spray Set 10er-Pack	n. z.	EasySpray		
Laparoskopie/ minimal invasive Eingriffe	n. z.	Duplospray MIS Applikator 20 cm	Duplospray MIS Regulator 1,5 bar	2–5 cm	1,2-1,5 bar (18-22 psi)
		Duplospray MIS Applikator 30 cm			
		Duplospray MIS Applikator 40 cm			
		Spray Set 360 Endoskopischer Applikator mit Snap Lock Anschluss			
		Spray Set 360 Endoskopischer Applikator mit Sicherheits-lasche			
		Austauschbare Spitze			

Beim Aufsprühen von TISSEEL sollen Änderungen von Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung und endexspiratorischem CO2 überwacht werden, da die Möglichkeit einer Luft- oder Gasembolie besteht (<u>siehe Abschnitt 2</u>).

Zur Anwendung von TISSEEL im umschlossenen Brust- oder Bauchraum wird das DuploSpray MIS Applikator und Regler System empfohlen. Bitte beachten Sie die Bedienungsanleitung des DuploSpray MIS Applikators.

Entsorgung
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.