

## **GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR ANWENDER**

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

#### **1. Was ist TISSEEL Lyo und wofür wird es angewendet?**

##### **Was ist TISSEEL Lyo?**

TISSEEL Lyo ist ein Zweikomponenten-Gewebekleber der aus 2 Lösungen, der Kleberproteinlösung und der Thrombinlösung besteht. TISSEEL Lyo 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 Lyo 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 Lyo angewendet?**

TISSEEL Lyo 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 z.B. Haut-Transplantate anzukleben.

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

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

##### **TISSEEL Lyo darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen einen der Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- bei starken arteriellen oder venösen Blutungen. Die alleinige Verabreichung von TISSEEL Lyo ist hier nicht angezeigt.

- TISSEEL Lyo darf nicht in ein Blutgefäß (Arterie oder Vene) gespritzt werden. Da TISSEEL Lyo 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 TISSEEL angewendet wird.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von TISSEEL Lyo ist erforderlich,

- da allergische Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten können.  
Erste Anzeichen einer allergischen Reaktion können u. a. sein:
  - o flüchtige Hautrötung
  - o Juckreiz
  - o Nesselausschlag
  - o Übelkeit, Erbrechen
  - o Allgemeines Unwohlsein
  - o Schüttelfrost
  - o Engegefühl in der Brust
  - o Anschwellen von Lippen und Zunge
  - o Atembeschwerden/Atemnot
  - o Blutdruckabfall
  - o Anstieg oder Abfall der Pulsgeschwindigkeit
- Bei Auftreten eines dieser Symptome ist die Anwendung unverzüglich abzubrechen. Schwere Symptome benötigen eine sofortige Notfallbehandlung.
- da TISSEEL Lyo 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 Lyo 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 Lyo 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 Lyo 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 Lyo 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<sub>2</sub> und ist daher beim Aufsprühen von TISSEEL Lyo 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 Lyo darf nur gemäß den Anweisungen und unter Verwendung der Geräte verabreicht werden, die für dieses Produkt empfohlen werden.**

**Beim Aufsprühen von TISSEEL Lyo sollen Änderungen von Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung und endexpiratorischem CO<sub>2</sub> 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 unbekannt 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 Lyo soll der Produktname und die Chargennummer mittels beigefügter Selbstklebeetikette in der Krankengeschichte dokumentiert werden.

#### **Anwendung von TISSEEL Lyo zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet 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 Lyo zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Bitte fragen Sie Ihren Arzt. Ihr Arzt entscheidet, ob Sie vor der Anwendung von TISSEEL Lyo 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 oder Apotheker um Rat.

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

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

TISSEEL Lyo hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen.

### **TISSEEL Lyo enthält Polysorbat 80**

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

### **3. Wie ist TISSEEL Lyo anzuwenden?**

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

Vor dem Aufbringen von TISSEEL Lyo 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 Lyo darf nur auf sichtbare Applikationsstellen gesprüht werden.

**Wird TISSEEL Lyo 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 Sprüheräte für die Applikation von TISSEEL Lyo

Art der Chirurgie	Zu verwendendes Sprühset	Zu verwendende Applikationshilfe	Zu verwendender Druckregler	Empfohlener Abstand vom Zielgewebe	Empfohlener Sprühdruk
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 Sicherheitsflasche			
		Austauschbare Spitze			

**Beim Aufsprühen von TISSEEL Lyo sollen Änderungen von Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung und endexpiratorischem CO<sub>2</sub> 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 Lyo 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 Lyo 2 ml (d. h. 1 ml Tisseel-Lösung plus 1 ml Thrombinlösung) reicht für eine Fläche von mindestens 10 cm<sup>2</sup>.

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

Es empfiehlt sich, eine möglichst dünne Schicht von TISSEEL Lyo 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 Lyo angewendet haben, als Sie sollten**

TISSEEL Lyo wird nur während Operationen angewendet. Der Arzt bestimmt die benötigte Menge. Es sind keine Fälle einer Überdosierung bekannt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

**Anwendung bei Kindern**

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 Lyo gut vertragen wurde, kann eine weitere Verabreichung von TISSEEL Lyo 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 Lyo sofort abbrechen. Bei schweren Symptomen können Notfallmaßnahmen erforderlich werden.

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

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

Da TISSEEL Lyo 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 100 Personen betreffen

**Selten:** kann bis zu 1 von 1.000 Personen betreffen

**Sehr selten:** kann bis zu 1 von 10.000 Personen betreffen

**Nicht bekannt:** können anhand der vorliegenden Daten nicht geschätzt werden.

<b>Allgemeine Bereiche</b>	<b>Nebenwirkung</b>	<b>Häufigkeit</b>
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
	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
Herzkrankungen	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 und des Brustraums	Kurzatmigkeit	Gelegentlich
Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts	Übelkeit	Gelegentlich
	Darmverschluss	Gelegentlich

<b>Allgemeine Bereiche</b>	<b>Nebenwirkung</b>	<b>Häufigkeit</b>
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

A-1200 Wien

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 Lyo aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

Nicht über 25°C lagern. Nicht einfrieren.

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

Werden die rekonstituierten Lösungen nicht unverzüglich verwendet, können diese bei 37°C oder Raumtemperatur (max. 25°C) bis zu maximal 4 Stunden ohne Rühren aufbewahrt werden. TISSEEL



Lyo darf weder höheren Temperaturen ausgesetzt noch in die Mikrowelle gelegt werden. Nach Rekonstitution dürfen die Lösungen nicht gekühlt oder eingefroren 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 Lyo enthält

TISSEEL Lyo besteht aus 2 Komponenten:

#### Komponente 1: Kleberprotein-Lösung

Für die Kleberprotein-Lösung muss das Kleberprotein-Konzentrat (lyophilisiert) in der Aprotinin Lösung gelöst werden.

- 1) Der Wirkstoff des Kleberprotein-Konzentrats ist: Fibrinogen vom Menschen, 91 mg/ml  
Die sonstigen Bestandteile sind: Humanalbumin, L-Histidin, Nicotinamid, Polysorbat 80 (Tween 80), Natriumcitrat-Dihydrat
- 1a) Der Wirkstoff der Aprotinin Lösung (Lösungsmittel für das Kleberprotein-Konzentrat) ist: synthetisches Aprotinin, 3.000 KIE/ml  
Der sonstige Bestandteil ist: Wasser für Injektionszwecke

#### Komponente 2: Thrombin-Lösung

Für die Thrombin-Lösung muss Thrombin (lyophilisiert) in der Calciumchlorid Lösung gelöst werden.

- 2) Der Wirkstoff von Thrombin (lyophilisiert) ist: Thrombin vom Menschen, 500 I.E./ml  
Die sonstigen Bestandteile sind: Humanalbumin und Natriumchlorid.
- 2a) Der Wirkstoff der Calciumchlorid Lösung (Lösungsmittel für Thrombin – Pulver) ist: Calciumchlorid-Dihydrat, 40 µmol/ml  
Der sonstige Bestandteil ist: Wasser für Injektionszwecke

	Nach dem Mischen			
	1 ml	2 ml	4 ml	10 ml
<b>Komponente 1: Kleberprotein-Lösung</b>				
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
<b>Komponente 2: Thrombin-Lösung</b>				
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 Lyo enthält 0,6 – 5 I.E./ ml Faktor XIII vom Menschen, der zusammen mit Fibrinogen vom Menschen aus dem Plasma isoliert wird.

### Wie TISSEEL Lyo aussieht und Inhalt der Packung

Sämtliche Komponenten von TISSEEL Lyo sind in Glasflaschen abgefüllt. Die Durchstechflasche mit dem Tisseel Kleberprotein-Pulver ist mit einem Magnetrührer versehen.

Die gefriergetrockneten Bestandteile sind weiß oder leicht gelblich und von pulvriger oder körniger Konsistenz; die flüssigen Bestandteile sind farblos oder leicht gelblich.

**Packungsinhalt**

- 1 Durchstechflasche mit TISSEEL (Kleberprotein) Pulver (Komponente 1, lyophilisiert, mit 91mg/ml Fibrinogen vom Menschen)
- 1 Durchstechflasche mit Thrombin Pulver (Komponente 2, lyophilisiert, mit 500 I.E./ml Thrombin vom Menschen)
- 1 Durchstechflasche mit Aprotinin Lösung (Lösungsmittel für Komponente 1 mit 3.000 KIE/ml synthetisches Aprotinin)
- 1 Durchstechflasche mit Calciumchlorid Lösung (Lösungsmittel für Komponente 2 mit 40 µmol/ml Calciumchlorid-Dihydrat)
  - o 1 Duploject System Gerätesatz zur Rekonstitution und Applikation bestehend aus:
  - o 1 Duploject Doppelspritzenhalterung
  - o 2 Anschluss-Stücken
  - o 2 blau markierten Einmalspritzen für Tisseel
  - o 2 schwarz markierten Einmalspritzen für Thrombin
  - o 4 Einmalkanülen
  - o 4 Applikationskanülen (stumpf)

**Packungsgrößen:**

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller:****Pharmazeutischer Unternehmer:**

Baxter Medical Products GmbH, Stella-Klein-Löw-Weg 15, A-1020 Wien

**Hersteller:**

Takeda Manufacturing Austria AG, Industriestraße 67, A-1221 Wien

**Zulassungsnummer:** Z.Nr. 2-00209

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

<b>Österreich:</b>	TISSEEL Lyo - Pulver und Lösungsmittel für einen Gewebekleber
<b>Bulgarien:</b>	ТИСИЛ Лио - прах и разтворител за лепило
<b>Tschechische Republik:</b>	TISSEEL Lyo - Prášek pro přípravu tkáňového lepidla rozpouštědlem
<b>Ungarn:</b>	TISSEEL Lyo - Por és oldószer szövetragasztóhoz
<b>Norwegen:</b>	TISSEEL
<b>Polen:</b>	TISSEEL Lyo - proszki i rozpuszczalniki do sporządzenia kleju do tkanek

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Jänner 2022.**

---

## **Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

### **Allgemeines**

Vor der Anwendung von TISSEEL Lyo alle Körperteile außerhalb der zu behandelnden Fläche sorgfältig abdecken, um eine GewebehäSION an einer unerwünschten Stelle zu vermeiden.

Um zu verhindern, dass TISSEEL Lyo an OP-Handschuhen oder Instrumenten anhaftet, diese vor dem Kontakt mit Kochsalzlösung befeuchten.

Als Richtlinie zur Klebung von Flächen gilt: 1 Packung von TISSEEL Lyo 2 ml (d. h. 1 ml Kleberprotein-Lösung plus 1 ml Thrombinlösung) reicht für eine Fläche von mindestens 10 cm<sup>2</sup>.

Die erforderliche Dosis hängt von der Größe der zu klebenden Oberfläche ab.

Die beiden Komponenten von TISSEEL Lyo NICHT separat anwenden. Beide Komponenten müssen zusammen angewendet werden.

### **Vorbereitung und Rekonstitution**

Vor der Rekonstitution der Fibrinkleberkomponenten die Gummistopfen sämtlicher Durchstechflaschen reinigen.

Einen direkten Kontakt zwischen dem Desinfektionsmittel und dem Produkt unbedingt vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

#### **I. Vorbereitung der (Kleberprotein)-Lösung (Komponente 1)**

Das Tisseel-Pulver wird mit der Aprotininlösung aufgelöst und bildet die Kleberprotein-Lösung.

Das Tisseel-Pulver mittels des Wärme- und Rührgeräts FIBRINOTHERM rekonstituieren (empfohlene Methode). Alternativ kann ein steriles Wasserbad mit einer Temperatur von 33 °C – 37 °C verwendet werden.

#### **Rekonstitution mit dem FIBRINOTHERM-Gerät:**

Das FIBRINOTHERM-Gerät hält die Temperatur bei 37 °C konstant. Zudem wird die Lösungszeit des Tisseel-Pulvers mit Hilfe des in jeder Durchstechflasche mit Tisseel-Pulver enthaltenen Magnetrührers verkürzt.

- Die Durchstechflaschen mit dem Tisseel-Pulver und der Aprotininlösung in die entsprechenden Öffnungen des FIBRINOTHERM-Geräts stellen und etwa 3 Minuten lang vorwärmen.
- Die Aprotininlösung mit einer Kanüle und der blau markierten Spritze aus dem sterilen Rekonstitutionsset in die Durchstechflasche mit dem Tisseel-Pulver überführen. Die Durchstechflasche mit dem Tisseel-Pulver in die Rühröffnung des FIBRINOTHERM-Geräts stellen (ggf. einen geeigneten Adapter verwenden) und rühren, bis das Pulver vollständig gelöst ist. Die Rekonstitution ist abgeschlossen, sobald keine Partikel mehr sichtbar sind, wenn die Durchstechflasche gegen das Licht gehalten wird. Sind noch Partikel vorhanden, die Lösung ein paar Minuten lang weiter bei 37 °C rühren, bis das Pulver vollständig gelöst ist. Dann den Magnetrührer ausschalten.

**Hinweis:** Nicht zu viel rühren, da sonst die Qualität des Produkts beeinträchtigt werden kann!

- Die Kleberprotein-Lösung ohne Rühren bei 37 °C aufbewahren, wenn sie nicht sofort verwendet wird. Um die Homogenität sicherzustellen, die Kleberprotein-Lösung kurz umrühren oder schwenken, bevor Sie sie in die blau markierte Spritze aufziehen, die in dem doppelt steril verpackten Applikationsset mitgeliefert wird.
- Die rekonstituierte Kleberprotein-Lösung unter sterilen Bedingungen der Durchstechflasche entnehmen.

Weitere Anweisungen bitte der Bedienungsanleitung für das FIBRINOTHERM-Gerät entnehmen.

#### Rekonstitution unter Verwendung eines Wasserbads:

- Die Durchstechflaschen mit dem Tisseel-Pulver und der Aprotininlösung etwa 3 Minuten lang in einem Wasserbad bei 33 °C – 37 °C vorwärmen. (Auf keinen Fall über 37 °C erwärmen!)
- Die Aprotininlösung mit einer Kanüle und der blau markierten Spritze aus dem sterilen Rekonstitutionsset in die Durchstechflasche mit dem Tisseel-Pulver überführen.
- Die Durchstechflasche mit dem Tisseel-Pulver für eine Minute wieder in das Wasserbad mit 33 °C – 37 °C zurückstellen.
- Kurz schwenken; dabei aber eine Schaumbildung möglichst vermeiden. Dann die Durchstechflasche in das Wasserbad zurückstellen und regelmäßig auf vollständige Auflösung überprüfen. Die Rekonstitution ist abgeschlossen, sobald keine Partikel mehr sichtbar sind, wenn die Durchstechflasche gegen das Licht gehalten wird. Sind noch Partikel vorhanden, die Durchstechflasche ein paar Minuten lang weiter bei einer Temperatur von 33 °C – 37 °C halten und schwenken, bis das Pulver vollständig gelöst ist.
- Die Kleberprotein-Lösung nach der vollständigen Auflösung bei einer Temperatur von 33 °C– 37 °C halten, wenn sie nicht sofort verwendet wird. Um die Homogenität sicherzustellen, die Kleberprotein-Lösung kurz schwenken, bevor Sie sie in die blau markierte Spritze aufziehen, die in dem doppelt steril verpackten Applikationsset mitgeliefert wird.
- Die rekonstituierte Kleberprotein-Lösung unter sterilen Bedingungen der Durchstechflasche entnehmen.

**Hinweis:** Wenn für die Rekonstitution anstatt des FIBRINOTHERM-Geräts ein Wasserbad verwendet wird, unbedingt sorgfältig darauf achten, dass die Durchstechflasche nicht untergetaucht wird, um vor allem das Septum vor einer Kontamination zu schützen.

#### II. Vorbereitung der Thrombinlösung (Komponente 2):

Das Thrombinpulver mit der Calciumchlorid-Lösung auflösen; dabei entsteht die Thrombinlösung. Den Inhalt der Durchstechflasche mit der Calciumchlorid-Lösung in die Thrombin-Flasche überführen. Dazu die zweite Kanüle und die schwarz markierte Spritze aus dem sterilen Rekonstitutionsset verwenden.

Kurz schwenken, um die lyophilisierte Substanz aufzulösen. Zum Wärmen der Thrombinlösung entweder das FIBRINOTHERM-Gerät oder ein Wasserbad verwenden. Die Thrombinlösung bis zur Verwendung bei einer Temperatur von 33 °C – 37 °C halten. Vor Gebrauch die Thrombinlösung mit der zweiten Kanüle und der schwarz markierten Spritze aufziehen, die in dem doppelt steril verpackten Applikationsset mitgeliefert wird.

**Hinweis:** Spritzen und Kanülen, die bereits für die Rekonstitution einer Komponente eingesetzt wurden, dürfen auf keinen Fall für die Rekonstitution der anderen Komponente verwendet werden, da sich diese Komponente sonst in der Durchstechflasche oder in der Spritze vorzeitig verfestigen würde.

#### III. Anwendung der rekonstituierten Fibrinkleberkomponenten

Beide Fibrinkleberkomponenten müssen innerhalb von 4 Stunden nach der Rekonstitution verbraucht werden. Nach Rekonstitution dürfen die Lösungen nicht gekühlt oder eingefroren werden.

Die Kleberprotein- und die Thrombinlösungen sollten klar bis leicht opaleszent sein. Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen aufweisen, nicht verwenden.

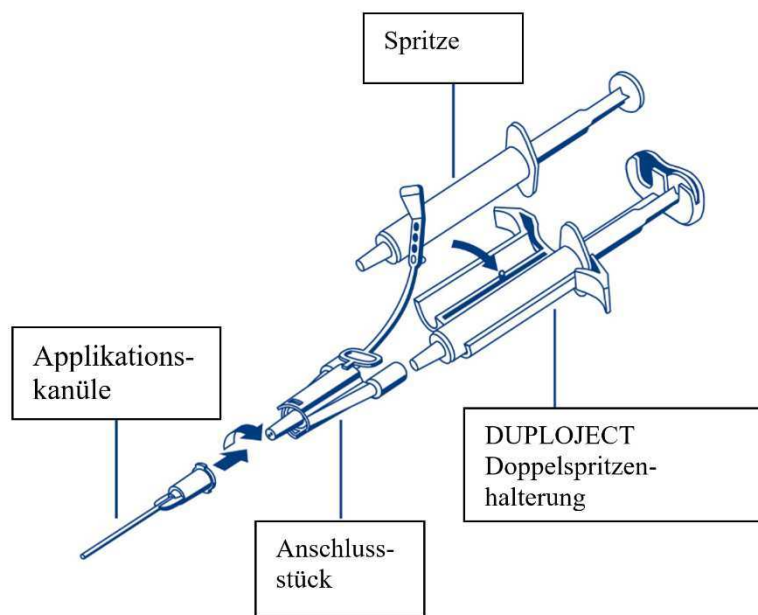
Die rekonstituierten Lösungen sollen vor der Anwendung visuell auf Partikel, Verfärbung oder sonstige Veränderungen im Aussehen überprüft werden. Bei Auftreten eines der Obengenannten müssen die Lösungen verworfen werden.

TISSEEL Lyo vor der Anwendung auf 33 °C – 37 °C erwärmen. TISSEEL Lyo eine Temperatur von 37 °C NICHT überschreiten lassen. NICHT in der Mikrowelle erwärmen.

Für die Applikation die beiden Einzelspritzen mit der rekonstituierten Kleberprotein-Lösung und der Thrombinlösung in die DUPLOJECT-Doppelspritzenhalterung einsetzen und diese mit einem Anschluss-Stück und einer Applikationskanüle verbinden. Sämtliche dafür benötigten Elemente befinden sich im doppelt steril verpackten Applikationsset.

Der gemeinsame Kolben der DUPLOJECT-Doppelspritzenhalterung stellt sicher, dass gleiche Mengen der beiden Kleberkomponenten über das Anschluss-Stück in die Applikationskanüle gelangen, wo sie gemischt und anschließend aufgetragen werden.

#### Handhabungshinweise



- Die beiden Spritzen mit der Kleberprotein-Lösung und der Thrombinlösung in die Doppelspritzenhalterung einlegen. Die beiden Spritzen müssen mit den gleichen Volumina gefüllt sein.
- 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 beiden Spritzen mit dem Anschluss-Stück verbinden. Dabei auf festen Halt achten.
  - o Das Anschluss-Stück mit der Sicherungslasche an der DUPLOJECT-Doppelspritzenhalterung fixieren.
  - o Sollte die Sicherungslasche reißen, das im Kit enthaltene Ersatz-Anschluss-Stück verwenden.
  - o 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.
  - o Die zurückbleibende Luft im Anschluss-Stück NICHT herausdrücken.
- Eine Applikationskanüle auf das Anschluss-Stück stecken.
  - o Die Luft im Anschluss-Stück und in der Applikationskanüle ERST bei der eigentlichen Applikation mit herausdrücken, da sonst möglicherweise die Applikationskanüle verstopfen könnte.
- Die gemischte Kleberprotein-Thrombinlösung auf die zu behandelnde Oberfläche oder auf die Flächen der zu verklebenden Teile auftragen.

## **Verabreichung**

Vor dem Aufbringen von TISSEEL Lyo 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 Lyo mindestens 2 Minuten vergehen lassen, um eine ausreichende Polymerisation zu erzielen.

**Hinweis:** Wenn das Auftragen der Fibrinkleberkomponenten unterbrochen wird, kann es zu einer Verstopfung der Kanüle kommen. Die Applikationskanüle in diesem Falle 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.

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

## **Sprühapplikation**

**Wird TISSEEL Lyo 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 Lyo

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 (Schnappverschluss)			
		Spray Set 360 Endoskopischer Applikator mit Sicherheits-lasche			
		Austauschbare Spitze			

**Beim Aufsprühen von TISSEEL Lyo sollen Änderungen von Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung und endexpiratorischem CO<sub>2</sub> überwacht werden, da die Möglichkeit einer Luft- oder Gasembolie besteht (siehe Abschnitt 2).**

Zur Anwendung von TISSEEL Lyo 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.