Gebrauchsinformation: Information für Anwender

TISSEEL 10 ml

Humanes Fibrinogen, Humanes Thrombin, synthetisches Aprotinin, Kalziumchlorid 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 sie 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, Ihren Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist TISSEEL 10 ml und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von TISSEEL 10 ml beachten?
3. Wie ist TISSEEL 10 ml anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist TISSEEL 10 ml aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist TISSEEL 10 ml und wofür wird es angewendet?

Was ist TISSEEL 10 ml?
TISSEEL 10 ml ist ein Zweikomponenten-Gewebekleber, der aus zwei Lösungen, der Kleberproteinlösung und der Thrombinlösung besteht. TISSEEL 10 ml 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 10 ml gebildete Gerinnsel ist dem bei der normalen 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 10 ml angewendet?
TISSEEL 10 ml 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 im Magen-Darm-Trakt
- zur Gewebeklebung, um zum Beispiel Haut-Transplantate anzukleben.

TISSEEL 10 ml wirkt auch bei Patienten, die mit dem gerinnungshemmenden Medikament Heparin behandelt werden.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von TISSEEL 10 ml beachten?

TISSEEL 10 ml darf nicht angewendet werden,
- wenn Sie allergisch (überempfindlich) gegen Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- bei starken arteriellen oder venösen Blutungen. Die alleinige Verabreichung von TISSEEL 10 ml ist in dieser Situation nicht angezeigt.

- TISSEEL 10 ml darf nicht in ein Blutgefäß (Arterie oder Vene) gespritzt werden. Da TISSEEL 10 ml an der Verabreichungsstelle ein 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 10 ml darf nicht als Ersatz für Hautnähte zum Verschluss chirurgischer Wunden verwendet werden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie vor der Anwendung von TISSEEL 10 ml mit Ihrem Arzt, Ihrem Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von TISSEEL 10 ml ist erforderlich,

- da allergische Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten können. Erste Anzeichen einer allergischen Reaktion können einschließen:
  - flüchtige Hautrötung
  - Juckreiz
  - Nesselausschlag
  - Übelkeit, Erbrechen
  - allgemeines Unwohlsein
  - Schüttelfrost
  - Engegefühl in der Brust
  - Anschwellen von Lippen und Zunge
  - Atembeschwerden/Atemnot
  - Blutdruckabfall
  - Beschleunigung oder Verlangsamung des Pulsschlags.

  Bei Auftreten eines dieser Symptome ist die Anwendung unverzüglich abzubrechen. Schwere Symptome benötigen eine sofortige Notfallbehandlung.
- da TISSEEL 10 ml 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 von schweren, allergischen Reaktionen. Das Risiko scheint bei Patienten, die schon einmal TISSEEL 10 ml oder Aprotinin erhalten haben, erhöht zu sein, selbst wenn es bei früheren Verabreichungen gut vertragen wurde. Deshalb soll jede Anwendung von Aprotinin oder aprotininhaltigen Produkten in Ihrer Krankenakte vermerkt werden. Da das synthetisches Aprotinin eine identische Struktur wie Rinder-Aprotinin hat, soll die Anwendung von TISSEEL 10 ml 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 anfälligen Patienten erhöhen kann. Insbesondere muss der Arzt bei einer Operation am Herzen besondere Vorsicht walten lassen, damit TISSEEL 10 ml 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 10 ml soll daher nur als dünne Schicht aufgetragen werden.

Beim Auftragen von Fibrinkleber mittels Druckgas muss mit Vorsicht vorgegangen werden.

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 10 ml 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 10 ml darf nur gemäß den Anweisungen und unter Verwendung der Geräte verabreicht werden, die für dieses Produkt empfohlen werden.

Beim Aufsprühen von TISSEEL 10 ml sollen Änderungen von Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung und endexspiratorischem CO_2 überwacht werden, da die Möglichkeit einer Luft- oder Gasembolie besteht.

Bei der Herstellung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Plasma werden bestimmte Maßnahmen getroffen, um die Übertragung von Infektionen zu verhindern. Hierzu zählen:
- 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 von Viren/Infektionen.
- Die Verarbeitung von Blut und Plasma zur Herstellung dieser Präparate beinhaltet ferner wirksame Schritte zur Inaktivierung/Abtrennung von Viren.

Trotz dieser Maßnahmen kann bei Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut bzw. Plasma hergestellt werden, die Möglichkeit der Übertragung von Infektionen nicht völlig ausgeschlossen werden. Dies schließt auch bislang unbekannte oder neu auftretende Viren oder Infektionserreger mit ein.

Die oben angeführten Maßnahmen werden als wirksam gegen umhüllte Viren wie das Humane Immunschwäche-Virus HIV, das Hepatitis-B-Virus und Hepatitis C-Virus sowie gegen das nicht-umhüllte Hepatitis A-Virus betrachtet. Die ergriffenen Maßnahmen können bei nicht-umhüllten Viren wie Parvovirus B19 gegebenenfalls von begrenztem Wert sein. Parvovirus B19-Infektionen können bei Schwangeren (fötale Infektion) und bei Personen mit Immunsuppression oder einigen Formen der Blutarmut (z. B. Sichelzell-Erkankung oder hämolytische Anämie) schwerwiegende Folgen haben.

Ihr Arzt könnte Ihnen empfehlen, Impfungen gegen Hepatitis A und B in Betracht zu ziehen, wenn Sie regelmäßig oder wiederholt Fibrinkleber aus menschlichem Plasma erhalten.

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von TISSEEL 10 ml die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargennummer mittels beigefügter Selbstklebeetikette in der Krankenakte zu dokumentieren.

Anwendung von TISSEEL 10 ml 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 so gut wie möglich entfernt werden.

Siehe “Hinweise für die Handhabung und Vorbereitung“ zur Information über Arzneimittel, die oxidierte Zellulose enthalten.

Anwendung von TISSEEL 10 ml zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken
Bitte fragen Sie Ihren Arzt. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie vor der Anwendung von TISSEEL 10 ml 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 Einnahme/Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Ihr Arzt wird entscheiden, ob TISSEEL 10 ml während der Schwangerschaft und Stillzeit angewendet werden darf.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
TISSEEL 10 ml hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen.

TISSEEL 10 ml enthält Polysorbat 80
Polysorbat 80 kann örtlich begrenzte Hautreizungen wie z. B. eine Kontaktdermatitis hervorrufen.

3. Wie ist TISSEEL 10 ml anzuwenden?

TISSEEL 10 ml darf nur von erfahrenen Chirurgen angewendet werden, die in der Anwendung von TISSEEL 10 ml geschult wurden.

Vor dem Aufbringen von TISSEEL 10 ml muss die Wundoberfläche mittels Standardtechniken (z. B. intermittierende Anwendung von Kompressen, Tupfern, Anwendung von Saugern) getrocknet werden. Zum Trocknen der Oberfläche keine Druckluft und kein Gas verwenden.
TISSEEL 10 ml darf nur auf sichtbare Applikationsstellen aufgesprüht werden.

<u>Wird TISSEEL 10 ml mithilfe eines Sprühgeräts aufgetragen, muss sichergestellt werden, dass der Druck und der Gewebeabstand innerhalb des folgenden, vom Hersteller empfohlenen Bereichs liegen:</u>

<table>
<tr><th colspan="6">Empfohlener Druck, Gewebeabstand und Sprühgeräte für die Applikation von TISSEEL 10 ml</th></tr>
<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 Operationswunden</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 colspan="6"></td></tr>
<tr><td rowspan="5">Laparoskopie/minimal invasive Eingriffe</td><td rowspan="5">n. z.</td><td>Duplospray MIS Applikator 20 cm</td><td rowspan="5">Duplospray MIS Regulator 1,5 bar</td><td rowspan="5">2-5 cm</td><td rowspan="5">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</td></tr>
<tr><td>Spray Set 360 Endoskopischer Applikator mit Sicherungslasche</td></tr>
</table>

		Austauschbare Spitze			

Beim Aufsprühen von TISSEEL 10 ml sollen Änderungen von Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung und endexspiratorischem CO_2 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 Dosierung hängt von verschiedenen Faktoren ab, darunter die Art der Operation, die Größe der betroffenen Fläche, die Art der vorgesehenen Verabreichung und die Anzahl der Verabreichungen. Ihr Arzt wird entscheiden, wieviel benötigt wird und genug verabreichen um die Bildung einer dünnen Schicht über der Läsion sicherzustellen. Wenn die Menge nicht auszureichen scheint, kann die Anwendung wiederholt werden.
Nach dem Auftragen von TISSEEL 10 ml tritt rasch eine Gerinnung ein. Es muss vermieden werden, eine neue Schicht auf eine bereits bestehende TISSEEL 10 ml-Schicht aufzutragen, da die neue Schicht nicht auf der bestehenden haften wird. 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 oder der Verklebung großer Verbrennungsflächen) können größere Mengen erforderlich sein.

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

Beim Aufsprühen von TISSEEL 10 ml reicht dieselbe Menge aus, um deutlich größere Flächen zu bedecken.

Es empfiehlt sich, eine möglichst dünne Schicht von TISSEEL 10 ml aufzutragen, um eine übermäßige Bildung von Granulationsgewebe zu vermeiden und eine allmähliche Resorption des Fibrinklebers zu erzielen.

Um eine vollständige Durchmischung der Kleberprotein- mit der 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 10 ml angewendet haben, als Sie sollten
TISSEEL 10 ml 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, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Anwendung bei Kindern
Die Sicherheit und Wirksamkeit des Produkts bei Kindern ist nicht erwiesen.

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 Gebrauchs-information angegeben sind.

Bei Patienten, die mit Fibrinkleber behandelt werden, können Überempfindlichkeitsreaktionen 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 und Kehle
  (was zu Atem- und/oder Schluckbeschwerden führen kann)
- Atembeschwerden
- niedriger Blutdruck
- beschleunigter oder verlangsamter Puls
- Bewusstseinsverlust aufgrund eines Blutdruckabfalls.

In Einzelfällen können sich diese Reaktionen bis zu schweren allergischen Reaktionen (Anaphylaxie) entwickeln. Solche Reaktionen können besonders dann beobachtet werden, wenn das Arzneimittel wiederholt oder bei Patienten angewendet wird, die bereits früher eine Überempfindlichkeit gegenüber Aprotinin oder einen anderen Bestandteil des Produkts gezeigt haben.

Selbst wenn eine wiederholte Behandlung mit TISSEEL 10 ml gut vertragen wurde, kann eine nachfolgende Verabreichung von TISSEEL 10 ml 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 die Anwendung von TISSEEL 10 ml beim Auftreten der ersten Anzeichen von Überempfindlichkeit sofort abbrechen. Bei schweren Symptomen können Notfallmaßnahmen erforderlich werden.

Die Injektion von TISSEEL 10 ml in Weichteilgewebe kann zu einer lokalen Gewebeschädigung führen.

Die Injektion von TISSEEL 10 ml in Blutgefäße (Venen oder Arterien) kann zur Bildung von Gerinnseln (Thrombosen) führen.

Da TISSEEL 10 ml 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 bei der Behandlung mit TISSEEL 10 ml beobachtet:

Die Nebenwirkungen werden nach folgenden Häufigkeiten bewertet:

Sehr häufig: treten bei mehr als 1 von 10 Personen auf
Häufig: treten bei weniger als 1 von 10 Personen auf
Gelegentlich: treten bei weniger als 1 von 100 Personen auf
Selten: treten bei weniger als 1 von 1000 Personen auf
Sehr selten: treten bei weniger als 1 von 10.000 Personen auf
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	Anstieg von Fibrinabbauprodukten	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen	Gelegentlich
	Allergische (anaphylaktische) Reaktionen	Gelegentlich
	Anaphylaktischer Schock	Gelegentlich
	Kribbeln, Prickeln oder Taubheitsgefühl der Haut	Gelegentlich
	Engegefühl in der Brust	Gelegentlich
	Atembeschwerden	Gelegentlich
	Juckreiz	Gelegentlich
	Hautrötungen	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Sensorische Missempfindungen	Häufig
Herzerkrankungen	Beschleunigter oder verlangsamter Puls	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Verschluss der Achselvene	Häufig
	Blutdruckabfall	Selten
	Blutergüsse	Gelegentlich
	Verschluss von Blutgefäßen durch ein Blutgerinnsel	Gelegentlich
	Gasbläschen im Gefäßsystem*	Nicht bekannt
	Verschluss einer Arterie im Gehirn	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Atemnot	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Gelegentlich
	Darmverschluss	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag	Häufig
	Nesselsucht	Gelegentlich
	Verzögerte Wundheilung	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gliederschmerzen	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen	Häufig
	Erhöhte Körpertemperatur	Häufig
	Hautrötungen	Gelegentlich
	Schwellung durch Flüssigkeitsansammlungen im Körpergewebe (Ödeme)	Gelegentlich
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Schmerzen, die durch den Eingriff verursacht werden	Gelegentlich
	Ansammlung von Lymphe oder anderen klaren Körperflüssigkeiten in der Nähe des Operationsgebietes (Serome)	Sehr häufig
	Rasches Anschwellen von Haut, Unterhautbindegewebe und Schleimhäuten (Angioödem)	Gelegentlich

* das Auftreten von Luft-oder Gasbläschen im Gefäßsystem ist bei Fibrinklebern aufgetreten, die mit Medizinprodukten verabreicht wurden, bei denen Druckluft oder Druckgas zum Einsatz kam. Es wird

angenommen, dass dies durch eine unsachgemäße Anwendung des Sprühsystems (entweder höherer Druck oder geringerer Gewebsabstand als empfohlen) verursacht wurde.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51 – 59, 63225 Langen, Telefon: +49 6 10 37 70, Telefax: +49 61 03 77 12 34, Website: www.pei.de, anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist TISSEEL 10 ml aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen TISSEEL 10 ml nach dem auf dem Behältnis unter „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Gefroren lagern und transportieren (bei ≤-20 °C) ohne Unterbrechung bis zur Anwendung.

Die Spritze im Umkarton 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 10 ml enthält

TISSEEL 10 ml besteht aus zwei Komponenten:

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

Die sonstigen Bestandteile sind: Humanalbumin, L-Histidin, Niacinamid, Polysorbat 80 (Tween 80), Natriumzitrat-Dihydrat, Wasser für Injektionszwecke.

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

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

Nach dem Mischen	1 ml	10 ml
Komponente 1: Kleberprotein-Lösung		
Humanes Fibrinogen (als gerinnungsfähiges Protein)	45,5 mg	455 mg
Synthetisches Aprotinin	1.500 KIE	15.000 KIE
Komponente 2: Thrombin-Lösung		
Humanes Thrombin	250 I.E.	2.500 I.E.
Kalziumchlorid Dihydrat	20 µmol	200 µmol

TISSEEL 10 ml enthält 0,6-5 I.E./ml humanen Faktor XIII, der zusammen mit humanem Fibrinogen aus dem Plasma isoliert wird.

Wie TISSEEL 10 ml aussieht und Inhalt der Packung

Lösungen zur Fibrinklebung

Die Kleberprotein-Lösung und die Thrombin-Lösung werden in einer Kunststoffspritze zum Einmalgebrauch abgefüllt.

Die gefrorenen Lösungen sind farblos bis leicht gelblich und opaleszierend.
Nach dem Auftauen sind sie farblos bis leicht gelblich.

TISSEEL 10 ml ist in folgendem Behältnis verfügbar:

PRIMA-Spritze: 5 ml Kleberprotein-Lösung und 5 ml Thrombin-Lösung in einer vorgefüllten Doppelkammer-Fertigspritze (aus Polypropylen), mit einer Spitzenkappe verschlossen, verpackt in 2 Beuteln zusammen mit einem Medizinprodukt, bestehend aus 2 Anschluss-Stücken und 4 Applikationskanülen.

Packungsgrößen:
TISSEEL 10 ml ist in folgenden Packungsgrößen erhältlich: 1 x 10 ml (5 ml + 5 ml).

Die Lösungen sind gefroren

HERKUNFTSLÄNDER DER ZUR PRODUKTION VERWENDETEN PLASMEN

Vereinigte Staaten von Amerika

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller:

Pharmazeutischer Unternehmer:
Baxter Deutschland GmbH
Edisonstraße 4
85716 Unterschleißheim

Hersteller:
<Baxter AG, Industriestraße 67, A-1221 Wien, Österreich>
<Takeda Manufacturing Austria AG, Industriestraße 67, 1221 Wien, Österreich>

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im August 2020.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt
(Endbehältnis PRIMA-Spritze):

Allgemeines

- Vor der Anwendung von TISSEEL 10 ml alle Körperteile außerhalb der zu behandelnden Fläche abdecken, um eine Gewebeadhäsion an einer unerwünschten Stelle zu vermeiden.

- Um zu verhindern, dass TISSEEL 10 ml 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 Tisseel-Lösung plus 1 ml Thrombin-Lösung) 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 10 ml **nicht** getrennt applizieren. Beide Komponenten müssen gemeinsam aufgetragen werden.

- TISSEEL 10 ml **nicht** Temperaturen über 37 °C aussetzen. **Nicht** in der Mikrowelle erwärmen.
- Das Produkt **nicht** durch Halten in der Hand auftauen.
- TISSEEL 10 ml erst dann verwenden, wenn es vollständig aufgetaut und auf 33 °C bis 37 °C erwärmt ist.

- Schutzkappe erst dann von der Spritze entfernen, wenn das Auftauen und Erwärmen abgeschlossen ist. Um das Entfernen der Spitzenkappe zu erleichtern, Spitzenkappe hin- und herbewegen und Schutzkappe dann abziehen.

- Spritze vollständig entlüften, dann das Anschluss-Stück und die Applikationskanüle anbringen.

Hinweise für die Handhabung und Vorbereitung

Die Kleberprotein-Lösung und die Thrombin-Lösung befinden sich in einer Doppelkammer-Fertigspritze. Das Produkt wird unter aseptischen Bedingungen in zwei sterile Beutel verpackt. Der innere Beutel und dessen Inhalt sind steril, solange der äußere Beutel unbeschädigt ist. Den sterilen inneren Beutel mit Inhalt mithilfe steriler Techniken in den sterilen Bereich transferieren.

Das Auftauen **und** Erwärmen der Doppelkammer-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 in einem Inkubator
4. Die Fertigspritzen können auch bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) aufgetaut und bis zu 72 Stunden gelagert werden. Vor der Anwendung ist ein Erwärmen erforderlich.

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 Doppelkammer-Fertigspritze aus den Beuteln nehmen.

Anweisungen:

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

Tabelle 1: PRIMA-Spritze – Mindestzeit für Auftauen und Erwärmen mit sterilem Wasserbad

Packung	**Mindestzeit für Auftauen und Erwärmen, 33 °C bis 37 °C, steriles Wasserbad, Produkt ohne Beutel**
10 ml	10 Minuten

2) Auftauen/Erwärmen in einem nicht-sterilen Wasserbad

Anweisungen:
Die Doppelkammer-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 Auftauzeit vollständig in dem Wasser untergetaucht bleiben. Die Beutel nach dem Auftauen aus dem Wasserbad nehmen, den äußeren Beutel abtrocknen und den inneren Beutel mit der Doppelkammer-Fertigspritze und dem Spritzenkolben in den sterilen Bereich bringen.

Tabelle 2: PRIMA-Spritze – Mindestzeit für Auftauen und Erwärmen mit nicht-sterilem Wasserbad

Packung	**Mindestzeit für Auftauen und Erwärmen, 33 °C bis 37 °C, nicht steriles Wasserbad, Produkt in Beuteln**
10 ml	35 Minuten

3) Auftauen/Erwärmen in einem Inkubator

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

Tabelle 3: PRIMA-Spritze – Mindestzeit für Auftauen und Erwärmen in einem Inkubator

Packung	**Mindestzeit für Auftauen und Erwärmen, 33 °C bis 37 °C, Inkubator, Produkt in Beuteln**
10 ml	90 Minuten

4) Auftauen bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) vor 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 vor der Anwendung in dem äußeren Beutel in einem Inkubator erwärmen.

Tabelle 4: PRIMA-Spritze – Mindestzeit für Auftauen bei Raumtemperatur außerhalb des sterilen Bereichs und Zeit für zusätzliches Erwärmen in einem Inkubator auf 33 °C bis 37 °C

Packung	**Mindestzeit für Auftauen bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C), Produkt in Beuteln**		**Zeit für Erwärmen auf 33 °C bis maximal 37 °C im Inkubator nach Auftauen bei RT, Produkt in Beuteln**
10 ml	160 Minuten	+	25 Minuten

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

Haltbarkeit nach dem Auftauen
Nach dem **Auftauen und Erwärmen** (bei Temperaturen zwischen 33 °C und 37 °C, Methode 1, 2 und 3) wurde die chemische und physikalische Produktstabilität über 12 Stunden bei 33 °C bis 37 °C demonstriert.

Für das bei Raumtemperatur **aufgetaute** Produkt im ungeöffneten Beutel (Methode 4) wurde die chemische und physikalische Produktstabilität über 72 Stunden bei maximal 25 °C demonstriert. Produkt unmittelbar vor der Anwendung auf 33 °C bis 37 °C erwärmen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt unmittelbar nach dem Erwärmen auf 33 °C bis 37 °C verwendet werden, außer die beim Öffnen/Auftauen verwendeten Methoden schließen das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.

Wenn das Produkt nicht sofort verbraucht wird, liegt die Verantwortung für die Lagerungszeit und die Lagerungstemperatur beim Anwender.

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.**

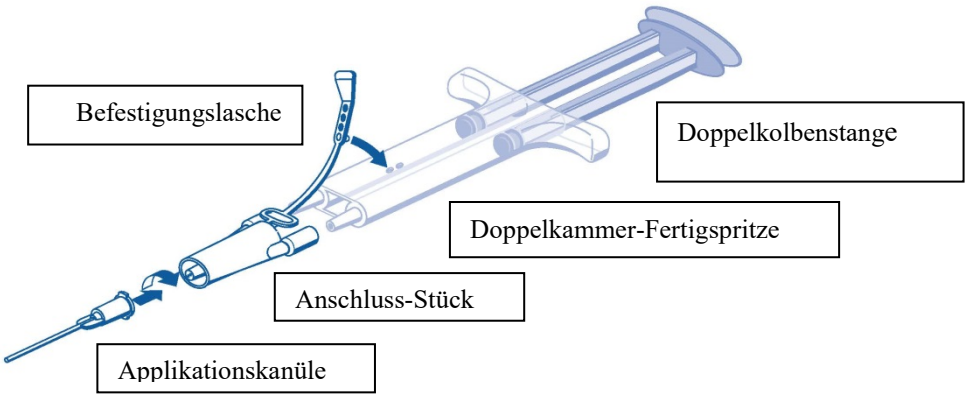
Die Kleberprotein- und die Thrombin-Lösung sollten klar bis leicht opaleszierend sein. Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen aufweisen, nicht verwenden. Das aufgetaute Produkt sollte vor der Anwendung visuell auf Partikel, Verfärbung oder sonstige Veränderungen im Aussehen überprüft werden. Bei Auftreten einer der oben genannten Eigenschaften 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 10 ml dann **auf keinen Fall** mehr verwenden!

- Die Doppelkammer-Fertigspritze erst kurz vor der Verwendung aus den Beuteln nehmen.
- TISSEEL 10 ml erst verwenden, wenn es aufgetaut und vollständig erwärmt ist (flüssige Konsistenz).
- Die Schutzkappe der Spritze erst kurz vor der Anwendung entfernen. Um das Entfernen zu erleichtern, Spitzenkappe hin- und herbewegen und Schutzkappe dann abziehen.

Anwendung mit der 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 dem Applikationszubehör mitgeliefert wurden. Die Doppelkolbenstange der Doppelkammer-Fertigspritze stellt sicher, dass gleiche Mengen der Kleberkomponenten über das Anschluss-Stück in die Applikationskanüle gelangen, wo sie gemischt und anschließend aufgetragen werden.

Hinweise für die Handhabung der PRIMA-Spritze



- Spritze vor dem Anbringen der Applikationsteile vollständig entlüften.
- Das Anschluss-Stück und die Befestigungslasche an der Seite der Spritze mit dem Befestigungsloch für die Befestigungslasche ausrichten.
- Die Konusse der Doppelkammer-Fertigspritze mit dem Anschluss-Stück verbinden. Dabei auf festen Halt achten.
    - Das Anschluss-Stück mit der Befestigungslasche an der Doppelkammer-Fertigspritze fixieren.
    - Wenn die Befestigungslasche reißt, das mitgelieferte Ersatz-Anschluss-Stück verwenden.
    - Wenn das Ersatz-Anschluss-Stück nicht vorhanden ist, kann das System trotzdem verwendet werden, sofern sorgfältig darauf geachtet wird, dass die Verbindung fest sitzt und dicht ist.
    - **Nicht** die Luft im Anschluss-Stück herausdrücken.
- Eine Applikationskanüle auf das Anschluss-Stück stecken.
    - Die Luft im Anschluss-Stück und in der Applikationskanüle **erst** bei Beginn der eigentlichen Applikation mit herausdrücken, da sonst die Applikationskanüle verstopfen könnte.

Anwendung:
Vor der Anwendung von TISSEL 10 ml muss die Wundoberfläche mit Standardtechniken (z. B. mehrmaliges Aufdrücken von Kompressen oder Tupfern, Verwendung von Sauggeräten) getrocknet werden. Zum Trocknen keine Druckluft und kein Gas verwenden.

- Die gemischte Kleberprotein-Thrombin-Lösung auf die vorgesehene Oberfläche oder auf die Flächen der zu verklebenden Teile durch Ausüben von Druck auf die Rückseite der Doppelkolbenstange auftragen.
- Bei chirurgischen Eingriffen, die das Auftragen eines Mindestvolumens des Fibrinklebers verlangen, wird empfohlen, die ersten Tropfen des Produkts herauszudrücken und zu verwerfen.
- Nach Auftragen von TISSEEL 10 ml 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.

Aufgrund 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 gelieferten, Zubehör aufgetragen werden, das z. B. speziell für den endoskopischen Einsatz, die minimal invasive Chirurgie oder die Applikation auf große oder schwer zugängliche Flächen geeignet ist. Beim Einsatz solcher Applikationshilfen bitte sorgfältig nach Bedienungsanweisung vorgehen.

Produkte, die oxidierte Zellulose enthalten, sollen nicht zusammen mit TISSEEL 10 ml verwendet werden, da der niedrige pH-Wert die Thrombin-Aktivität stört.

Bei bestimmten Anwendungen wird biokompatibles Material wie Kollagenvlies als Träger- oder Verstärkungsmaterial eingesetzt.

Sprühapplikation:
Wird TISSEEL 10 ml mithilfe eines Sprühgeräts aufgetragen, muss sichergestellt werden, dass der Druck und der Gewebeabstand innerhalb des folgenden, vom Hersteller empfohlenen Bereichs liegen:

Druck, Gewebeabstand und Sprühgeräte für die Applikation von TISSEEL 10 ml

Art der Chirurgie	Zu verwendendes Sprühset	Zu verwendende Applikationshilfe	Zu verwendender Druckregler	Empfohlener Abstand vom Zielgewebe	Empfohlener Sprühdruck
Offene Operations-wunden	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			
		Spray Set 360 Endoskopischer Applikator mit Sicherungslasche			
		Austauschbare Spitze			

Beim Aufsprühen von TISSEEL 10 ml sollen Änderungen von Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung und endexspiratorischem CO_2 überwacht werden, da die Möglichkeit einer Luft- oder Gasembolie besteht (siehe Abschnitt 2).

Zur Anwendung von TISSEEL 10 ml 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.