

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **TISSEEL 4 ml**

Wirkstoffe: Humanes Fibrinogen, Humanes Thrombin, synthetisches Aprotinin, Kalziumchlorid

**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, informieren Sie Ihren Arzt, Ihren Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

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

#### **1. Was ist TISSEEL 4 ml und wofür wird es angewendet?**

##### **Was ist TISSEEL 4 ml?**

TISSEEL 4 ml ist ein Zweikomponenten-Gewebekleber, der aus zwei Lösungen, der Kleberproteinlösung und der Thrombinlösung besteht. TISSEEL 4 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 4 ml gebildete Gerinnsel ist dem bei der normalen Blutgerinnung gebildeten Gerinnsel sehr ähnlich. Es wird wie das körpereigenes Gerinnsel abgebaut und hinterlässt keine Rückstände. Um die Haltbarkeit des Gerinnels zu verlängern und einen vorzeitigen Abbau zu verhindern, wird ein synthetisches Eiweiß (synthetisches Aprotinin) zugesetzt.

##### **Wofür wird TISSEEL 4 ml angewendet?**

TISSEEL 4 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 4 ml wirkt auch bei Patienten, die mit dem gerinnungshemmenden Medikament Heparin behandelt werden.

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von TISSEEL 4 ml beachten?**

##### **TISSEEL 4 ml darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch (überempfindlich) gegen einen der Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile von TISSEEL 4 ml sind.
- bei starken arteriellen oder venösen Blutungen. Die alleinige Verabreichung von TISSEEL 2 ml ist in dieser Situation nicht angezeigt.

- TISSEEL 4 ml darf nicht in ein Blutgefäß (Arterie oder Vene) gespritzt werden. Da TISSEEL 4 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 4 ml darf nicht als Ersatz für Hautnähte zum Verschluss chirurgischer Wunden verwendet werden.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen vor der Anwendung von TISSEEL 4 ml mit Ihrem Arzt, Ihrem Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von TISSEEL 4 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 4 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 4 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 synthetische Aprotinin eine identische Struktur wie Rinder-Aprotinin hat, soll die Anwendung von TISSEEL 4 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 4 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 4 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 Geweboberfläche 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 4 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 4 ml darf nur gemäß den Anweisungen und unter Verwendung der Geräte verabreicht werden, die für dieses Produkt empfohlen werden.**

**Beim Aufsprühen von TISSEEL 4 ml 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 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 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 HIV (das Virus, das AIDS verursacht), das Hepatitis B-Virus und Hepatitis C-Virus sowie gegen das nicht-umhüllte Hepatitis A-Virus betrachtet. Diese Maßnahmen können möglicherweise bei einigen nicht-umhüllten Viren wie z. B. Parvovirus B19 (das Virus, das Ringelröteln verursacht) gegebenenfalls nur eingeschränkt wirksam sein. Parvovirus B19-Infektionen können bei Schwangeren (Infektion des ungeborenen Kindes) und bei Personen mit geschwächtem Immunsystem oder einigen Formen der Blutarmut (z. B. Sichelzellanämie oder hämolytische Anämie) schwerwiegende Folgen haben.

Es wird daher empfohlen, bei jeder Verabreichung von TISSEEL 4 ml die Bezeichnung des Präparats und die Chargennummer mittels beigefügter Selbstklebeetikette in der Krankenakte zu dokumentieren.

#### **Anwendung von TISSEEL 4 ml zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Bitte 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 Informationen über Arzneimittel, die oxidierte Zellulose enthalten.

#### **Anwendung von TISSEEL 4 ml zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Bitte fragen Sie Ihren Arzt. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie vor der Anwendung von TISSEEL 4 ml essen oder trinken dürfen.

### Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Fragen Sie vor der Einnahme/Anwendung von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Bitte teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie schwanger sind oder stillen. Ihr Arzt wird entscheiden, ob TISSEEL 4 ml während der Schwangerschaft und Stillzeit angewendet werden darf.

### Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

TISSEEL 4 ml hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen.

### TISSEEL 4 ml enthält Polysorbat 80

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

### 3. Wie ist TISSEEL 4 ml anzuwenden?

TISSEEL 4 ml darf nur von erfahrenen Chirurgen angewendet werden, die in der Anwendung von TISSEEL 4 ml geschult wurden.

Vor dem Aufbringen von TISSEEL 4 ml muss die Wundoberfläche mittels Standardtechniken (z. B. intermittierende Anwendung von Kompressen, Tupfern, Anwendung von Saugern) getrocknet werden.

**Wird TISSEEL 4 ml 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 4 ml					
Art der Chirurgie	Zu verwendendes Sprühset	Zu verwendende Applikationshilfe	Zu verwendender Druckregler	Empfohlener Abstand vom Zielgewebe	Empfohlener Sprühdruck
Offene Operationswunden	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	2-5 cm	1,2-1,5 bar (18–22 psi)
			Duplospray MIS Regulator NIST B11		
		Duplospray MIS Applikator 30 cm	Duplospray MIS Regulator		
			Duplospray MIS Regulator NIST B11		
		Duplospray MIS Applikator 40 cm	Duplospray MIS Regulator		
			Duplospray MIS Regulator NIST B11		
		Austauschbare Spitze	Duplospray MIS Regulator		
			Duplospray MIS Regulator NIST B11		

**Beim Aufsprühen von TISSEEL 4 ml 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.

### **Anwendung bei Kindern**

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

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 die Läsion sicherzustellen. Wenn die Menge nicht auszureichen scheint, kann die Anwendung wiederholt werden.

Nach dem Auftragen von TISSEEL 4 ml tritt rasch eine Gerinnung ein. Es muss vermieden werden, eine neue Schicht auf eine bereits bestehende TISSEEL 4 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 Mengenerforderlich 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<sup>2</sup>.

Beim Aufsprühen von TISSEEL 4 ml reicht dieselbe Menge aus, um deutlich größere Flächen zu bedecken.

Es empfiehlt sich, eine möglichst dünne Schicht von TISSEEL 4 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 4 ml angewendet haben, als Sie sollten**

TISSEEL 4 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 Produktes haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

## **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 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 als überempfindlich gegenüber Aprotinin oder auf einen anderen Bestandteil des Produkts gezeigt haben.

Selbst wenn eine wiederholte Behandlung mit TISSEEL 4 ml gut vertragen wurde, kann eine nachfolgende Verabreichung von TISSEEL 4 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 Anwendung von TISSEEL 4 ml beim Auftreten der ersten Anzeichen von Überempfindlichkeit sofort abbrechen. Bei schweren Symptomen können Notfallmaßnahmen erforderlich werden.

Die Injektion von TISSEEL 4 ml in Weichteilgewebe kann zu einer lokalen Gewebeschädigung führen.

Die Injektion von TISSEEL 4 ml in Blutgefäße (Venen oder Arterien) kann zur Bildung von Gerinnseln (Thrombosen) führen.

Da TISSEEL 4 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 4 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:** können anhand der vorliegenden Daten nicht abgeschätzt werden.

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
	Verschluss einer Arterie im Gehirn	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege und des Brustraums	Atemnot	Gelegentlich
Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts	Übelkeit	Gelegentlich
	Darmverschluss	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag	Häufig
	Nesselaussucht	Gelegentlich
	Verzögerte Wundheilung	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gliederschmerzen	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen, die durch den Eingriff verursacht werden	Gelegentlich
	Schmerzen	Häufig
	Erhöhte Körpertemperatur	Häufig
	Hautrötungen	Gelegentlich
	Schwellung durch Flüssigkeitsansammlungen im Körpergewebe (Ödeme)	Gelegentlich
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Ansammlung von Lymphe oder anderen klaren Körperflüssigkeiten in der Nähe des Operationsgebietes (Serome)	Sehr häufig
	Rasches Anschwellen von Haut, Unterhautbindegewebe und Schleimhäuten (Angioödem)	Gelegentlich

### 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](http://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 4 ml aufzubewahren?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen TISSEEL 4 ml nach dem auf dem Behältnis unter „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Gefroren ( $\leq -20$  °C) lagern und transportieren. Die Kühlkette darf bis zur Anwendung nicht unterbrochen werden.

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!

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie Arzneimittel zu entsorgen sind, wenn Sie sie nicht mehr benötigen. Diese Maßnahmen helfen, die Umwelt zu schützen.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was TISSEEL 4 ml enthält

TISSEEL 4 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, 40  $\mu$ mol/ml.

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

<b>Nach dem Mischen</b>	<b>1 ml</b>	<b>4 ml</b>
<b>Komponente 1: Kleberprotein-Lösung</b>		
Humanes Fibrinogen (als gerinnungsfähiges Protein)	45,5 mg	182 mg
Synthetisches Aprotinin	1.500 KIE	6.000 KIE
<b>Komponente 2: Thrombin-Lösung</b>		
Humanes Thrombin	250 I.E.	1.000 I.E.
Kalziumchlorid	20 $\mu$ mol	80 $\mu$ mol



TISSEEL 4 ml enthält 0,6-5 I.E./ml humanen Faktor XIII, der zusammen mit humanem Fibrinogen aus dem Plasma isoliert wird.

#### **Wie TISSEEL 4 ml aussieht und Inhalt der Packung**

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

Im tiefgefrorenen Zustand sind die gefrorenen Lösungen farblos bis leicht gelblich und opaleszierend. Nach dem Auftauen sind die Flüssigkeiten farblos bis leicht gelblich.

TISSEEL 4 ml ist in folgendem Behältnis verfügbar:

**Doppelspritzen-System** (Duo Syringe System, DSS), 2 Einzelspritzen in der Doppelspritzenhalterung, jede mit einer Spitzenkappe verschlossen.

#### ***Packungsinhalt:***

- 1 Doppelspritzen-System, bestehend aus 2 Einzelspritzen zum Einmalgebrauch, die mit den Spritzenkolben in die DUPLOJECT-Doppelspritzenhalterung eingespannt sind. Die blau markierte Spritze enthält 2 ml tiefgefrorene Kleberprotein-Lösung (mit synthetischem Aprotinin). Die schwarz markierte Spritze ist mit 2 ml tiefgefrorener Thrombin-Lösung gefüllt. Jede Spritze mit Polypropylen-Spritzenkolben und Verschlussring ist mit einer Schutzkappe verschlossen. Die Spritzen sind, zur gemeinsamen Führung der Kolben, in eine Doppelspritzenhalterung gespannt.
- 1 Set mit Applikationszubehör (= DUPLOJECT COMBI) bestehend aus 2 Anschluss-Stücken und 4 (stumpfen) Applikationskanülen.

#### ***Packungsgrößen:***

TISSEEL 4 ml ist in folgenden Packungsgrößen erhältlich: 1 x 4 ml (2 ml + 2 ml).

#### **HERKUNFTSLÄNDER DER ZUR PRODUKTION VERWENDETEN PLASMEN**

Deutschland, Finnland, Norwegen, Österreich, Schweden, Schweiz, Tschechien und 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

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

<b>Österreich:</b>	TISSEEL - Lösungen für einen Gewebekleber
<b>Bulgarien:</b>	ТИСИЛ - разтвори за тъканно лепило
<b>Tschechische Republik:</b>	TISSEEL - roztoky pro lepidlo
<b>Griechenland:</b>	TISSEEL - Διαλύματα για στεγανοποιητικό
<b>Norwegen:</b>	TISSEEL - vevslim
<b>Polen:</b>	TISSEEL - klej tkankowy

**Diese Packungsbeilage wird zuletzt überarbeitet im August 2014.**

---

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt (Endbehältnis Doppelspritzen-System):

### **Allgemeines**

Vor der Anwendung von TISSEEL 4 ml alle Körperteile außerhalb der zu behandelnden Fläche sorgfältig abdecken, um eine Gewebeadhäsion an einer unerwünschten Stelle zu vermeiden.

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

Um zu verhindern, dass TISSEEL 4 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 Kleberprotein-Lösung plus 1 ml Thrombin-Lösung) reicht für eine Fläche von mindestens 10 cm<sup>2</sup>.

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

Eine separate, sequentielle Applikation der beiden Komponenten von TISSEEL 4 ml muss vermieden werden.

TISSEEL 4 ml darf keinen Temperaturen über 37 °C ausgesetzt werden und darf nicht in der Mikrowelle erwärmt werden.

### **Hinweise für die Handhabung und Vorbereitung**

Die Kleberprotein-Lösung und die Thrombin-Lösung befinden sich in zwei separaten Fertigspritzen. Jede Spritze verfügt über einen Polypropylen-Spritzenkolben und einen Verschlussring. Der Konus ist mit einer Schutzkappe verschlossen. Die Spritzen sind, zur gemeinsamen Führung der Kolben, in eine Doppelspritzenhalterung gespannt. Die gesamte Einheit wird unter aseptischen Bedingungen in zwei sterile, transparente Kunststoff-Beutel verpackt. Der innere Beutel und dessen Inhalt sind steril, solange der äußere Beutel unbeschädigt ist.

Das Auftauen des Doppelspritzen-Systems kann nach einer der folgenden Methoden vorgenommen werden:

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, das Doppelspritzen-System aus den Kunststoffbeuteln nehmen.) Die Schutzkappen der Spritzen erst nach vollständigem Auftauen entfernen, und die Applikationskanüle sofort aufsetzen. TISSEEL 4 ml nicht vor dem vollständigen Auftauen anwenden.

#### **1) Schnelles Auftauen (steriles Wasserbad)**

Den inneren Beutel in den sterilen Bereich bringen, das gebrauchsfertige Doppelspritzen-System aus dem inneren Beutel nehmen und direkt in das sterile Wasserbad legen. Sicherstellen, dass der Inhalt des gebrauchsfertigen Doppelspritzen-Systems vollständig in das Wasser eingetaucht ist.

Tabelle 1: Doppelspritzen-System – Auftau- und Erwärmungszeiten im sterilen Wasserbad bei 33 °C bis maximal 37 °C

<b>Packung</b>	<b>Auftau- und Erwärmungszeiten (Produkt ohne Kunststoffbeutel)</b>
4 ml	9 Minuten

## 2) Auftauen in einem nicht-sterilen Wasserbad

Alternativ kann das Produkt außerhalb des sterilen Bereichs in einem nicht-sterilen Wasserbad aufgetaut werden.

Hierzu das Doppelspritzen-System in beiden Beuteln belassen und für die entsprechende Dauer in ein Wasserbad außerhalb des sterilen Bereichs legen. 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 dem Doppelspritzen-System in den sterilen Bereich bringen.

Tabelle 2: Doppelspritzen-System – Auftau- und Erwärmungszeiten außerhalb des sterilen Bereichs im nicht-sterilen Wasserbad bei 33 °C bis maximal 37 °C

<b>Packung</b>	<b>Auftau- und Erwärmungszeiten (Produkt in Kunststoffbeuteln)</b>
4 ml	46 Minuten

## 3) Auftauen in einem Inkubator

Als dritte Alternative können die Kleberkomponenten auch in einem Inkubator bei 33 °C bis maximal 37 °C aufgetaut und erwärmt werden.

Die Auftau- und Erwärmungszeiten in einem Inkubator sind in Tabelle 3 angegeben. Die Angaben beziehen sich auf das Produkt in den beiden Kunststoffbeuteln.

Tabelle 3: Doppelspritzen-System – Auftau- und Erwärmungszeiten im Inkubator bei 33 °C bis maximal 37 °C

<b>Packung</b>	<b>Auftau- und Erwärmungszeiten im Inkubator (Produkt in Kunststoffbeuteln)</b>
4 ml	77 Minuten

## 4) Auftauen bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C)

Das Produkt kann bei Raumtemperatur aufgetaut werden. Die in Tabelle 4 angeführten Zeitangaben sind Minimalzeiten für das Auftauen bei Raumtemperatur. Nach dem Auftauen ist das Produkt bei Raumtemperatur zu lagern und muss innerhalb von 72 Stunden verwendet werden.

Wenn das Auftauen bei Raumtemperatur erfolgt, muss das Produkt kurz vor Gebrauch zusätzlich auf 33 °C bis maximal 37 °C erwärmt werden. Die entsprechenden Erwärmungszeiten sind ebenfalls in Tabelle 4 angeführt.

Tabelle 4: Doppelspritzen-System – Auftau- und Erwärmungszeiten bei Raumtemperatur (= RT), gefolgt von einem zusätzlichen Erwärmen vor Gebrauch im Inkubator bei 33 °C bis maximal 37 °C

<b>Packung</b>	<b>Auftauzeiten bei Raumtemperatur (Produkt in Kunststoffbeuteln)</b>	<b>Erwärmungszeiten bei 33 °C bis maximal 37 °C im Inkubator nach dem Auftauen bei RT (Produkt in Kunststoffbeuteln)</b>
4 ml	117 Minuten	+ 30 Minuten

**Hinweis:** Von einem Auftauen in der Hand ist abzusehen!  
 TISSEEL 4 ml nicht in die Mikrowelle legen.  
 Das Produkt nach dem Auftauen auf keinen Fall wieder einfrieren oder im Kühlschrank lagern.

### **Haltbarkeit nach dem Auftauen**

Nach dem schnellen Auftauen (bei Temperaturen zwischen 33 °C und 37 °C) kann TISSEEL 4 ml für maximal 12 Stunden bei 33 °C bis 37 °C aufbewahrt werden.

Bei Raumtemperatur aufgetautes Produkt im ungeöffneten Beutel kann bei kontrollierter Raumtemperatur (bis zu maximal +25 °C) bis zu 72 Stunden aufbewahrt werden. Wird TISSEEL 4 ml nicht innerhalb von 72 Stunden nach dem Auftauen verwendet, muss es verworfen werden.

### **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 unmittelbar vor der Anwendung auf 33 °C bis 37 °C erwärmt 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. Beim 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 4 ml dann auf keinen Fall mehr verwenden!

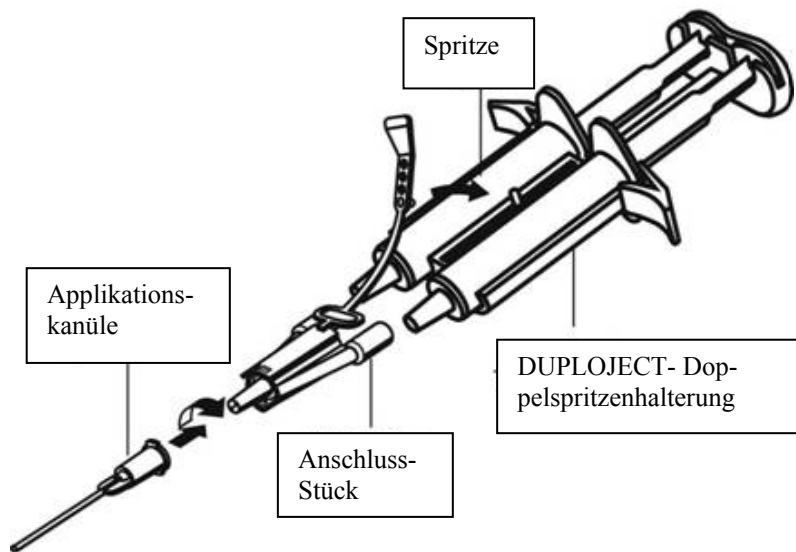
Das Doppelspritzen-System erst kurz vor der Verwendung aus den Kunststoffbeuteln nehmen. Die Schutzkappen der Spritzen erst kurz vor der Anwendung entfernen. TISSEEL 4 ml erst verwenden, wenn es aufgetaut und vollständig erwärmt ist (flüssige Konsistenz).

Zu weiteren Anweisungen für die Vorbereitung bitte das zuständige medizinische Fachpersonal oder den Arzt befragen.

### **Anwendung**

Für die Applikation die beiden Spritzen zum Einmalgebrauch mit der Kleberprotein- und der Thrombin-Lösung an ein Anschluss-Stück und eine Applikationskanüle anschließen, die im Set mit dem Applikationszubehör (DUPLOJECT COMBI) mitgeliefert wurden. Der gemeinsame Kolben der DUPLOJECT-Doppelspritzenhalterung stellt sicher, dass gleiche Mengen über das Anschluss-Stück in die Applikationskanüle gelangen, wo sie gemischt und anschließend aufgetragen werden.

## Handhabungshinweise zum Doppelspritzen-System



- Die Konusse des Doppelspritzen-Systems mit dem Anschluss-Stück verbinden. Dabei auf festen Halt achten. Das Anschluss-Stück mit der Sicherungslasche an der DUPLOJECT-Doppelspritzenhalterung fixieren. Sollte die Sicherungslasche reißen, das Ersatz-Anschluss-Stück verwenden. Sollte keines vorhanden sein, kann das System trotzdem verwendet werden, sofern sorgfältig darauf geachtet wird, dass die Verbindung fest sitzt und dicht ist.
- 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.
- Die gemischte Kleberprotein-Thrombin-Lösung auf die vorgesehene Oberfläche oder auf die Flächen der zu verklebenden Teile auftragen.

**Hinweis:** Wird das Auftragen der Fibrinkleberkomponenten unterbrochen, kommt es sofort zu einer Verstopfung der Kanüle. 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 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 genau nach Bedienungsanweisung vorgehen.

Nach Auftragen von TISSEEL 4 ml mindestens 2 Minuten vergehen lassen, um eine ausreichende Polymerisation zu erzielen.

Produkte, die oxidierte Zellulose enthalten, sollen nicht zusammen mit TISSEEL 4 ml verwendet werden.

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

**Wird TISSEEL 4 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 4 ml					
Art der Chirurgie	Zu verwendendes Sprühset	Zu verwendende Applikationshilfe	Zu verwendender Druckregler	Empfohlener Abstand vom Zielgewebe	Empfohlener Sprühdruk
Offene Operationswunden	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	2-5 cm	1,2-1,5 bar (18–22 psi)
			Duplospray MIS Regulator NIST B11		
		Duplospray MIS Applikator 30 cm	Duplospray MIS Regulator		
			Duplospray MIS Regulator NIST B11		
		Duplospray MIS Applikator 40 cm	Duplospray MIS Regulator		
			Duplospray MIS Regulator NIST B11		
		Austauschbare Spitze	Duplospray MIS Regulator		
			Duplospray MIS Regulator NIST B11		

**Beim Aufsprühen von TISSEEL 4 ml 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 4 ml im umschlossenen Brust- oder Bauchraum wird das Duplo-Spray 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.