KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TISSEEL LYO, 2 mL trombin çözeltisi ve 2 ml fibrinojen çözeltisi içeren iki bileşenli fibrin yapıştırıcı

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

2 mL yapıştırıcı protein çözeltisi (Flakon 1 ve 2):

- İnsan fibrinojeni (pıhtılaştırılabilir protein) 72-110 mg[1]/mL
- Aprotinin (sentetik) 3000 KIU[2]/mL

2 mL trombin çözeltisi (Flakon 3 ve 4):

- İnsan trombini 500 IU[3]/mL (45-55 mg/mL total protein içinde)
- Kalsiyum klorür dihidrat 40 mikromol/mL

Her TISSEEL LYO kutusunda, ikisi liyofilize kuru toz (Flakon 1 ve 3), ikisi çözücü (Flakon 2 ve 4) içeren dört flakon bulunur.

Flakon 1: Liyofilize edilmiş, buharla ısıtılmış, solvent/deterjan uygulanmış, insan kaynaklı yapıştırıcı protein konsantresi

Flakon 2: 3000 KIU[1]/mL liyofilize sentetik aprotinin içeren aprotinin çözeltisi (yapıştırıcı protein konsantresi için çözücü)

Flakon 3: Liyofilize edilmiş buharla ısıtılmış, solvent/deterjan uygulanmış insan trombini

Flakon 4: Kalsiyum klorür dihidrat çözeltisi (trombin oluşturmak için çözücü)

Yardımcı maddeler:

2 mL yapıştırıcı protein çözeltisi (Flakon 1 ve 2):

- Polisorbat 80: 0,6-1,9 mg/mL

Diğer yardımcı maddeler için, bkz. 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Yapıştırıcı çözelti hazırlamak için kuru toz ve renksiz ya da soluk sarı renkli ve berrak ya da hafif opalesan çözeltiler.

---

[1] 96-125 mg/mL toplam protein içinde

[2] 1 EPU (Avrupa Farmakope Ünitesi), 1800 KIU'ya (Kallidinogenaz İnaktivatör Ünitesi) karşılık gelir.

[3] Trombin aktivitesi, trombin için geçerli WHO Uluslararası Standardı kullanılarak hesaplanmıştır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Standart cerrahi tekniklerin yetersiz kaldığı şu durumların destekleyici tedavisinde endikedir:

- Hemostazın iyileştirilmesinde (Bkz. Bölüm 5.1):
- Doku yapıştırıcısı olarak, tutunma/yapışmayı desteklemek için veya sütür desteği olarak:
    - Gastrointestinal anastomozlarda
    - Beyin omurilik sıvısı veya dura mater ile temasın meydana gelebileceği nöroşirürjide

- Fıtık onarımında yama sabitleme için, sütürlere veya zımbalara alternatif veya yardımcı olarak.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

TISSEEL LYO sadece topikal (yani epilezyonel) kullanım içindir, enjekte etmeyiniz.

TISSEEL LYO damar içine uygulanmamalıdır (bkz. bölüm 4.4).

TISSEEL LYO, yalnızca TISSEEL LYO kullanımı konusunda eğitim almış deneyimli cerrahlar tarafından kullanılmalıdır.

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi

Uygulanacak TISSEEL LYO miktarı ve uygulama sıklığı, daima hastanın klinik ihtiyaçlarına göre belirlenmelidir.

Uygulanacak doz bunlarla sınırlı olmamak üzere, cerrahi girişim türü, etkilenen bölge boyutu, tasarlanan uygulama modu ve uygulamaların sayısı gibi birtakım değişkenlere bağlıdır.

Aşırı granülasyon dokusunun oluşmasından kaçınmak ve katılaşmış fibrin yapıştırıcının kademeli absorpsiyonunu sağlamak için, TISSEEL LYO'nun olabildiğince ince bir katman olarak uygulanması önerilir. (Bkz. Bölüm 4.4)

Doku yapışması için kullanılıyorsa, ilk uygulamanın amaçlanan tüm uygulama alanını kapsaması önerilir.

Ürünün uygulanması, tedaviyi uygulayan hekim tarafından hastaya göre, bireysel olarak belirlenmelidir. Klinik çalışmalarda bireysel dozlar genellikle 4 ile 20 mL arasında değişmektedir. Bazı prosedürler için daha büyük hacimler gerekebilir.

Seçilen anatomik alana veya hedef yüzeye uygulanacak ürünün başlangıç miktarı, belirlenen uygulama alanını tamamen kaplamaya yetmelidir. Gerekirse uygulama tekrarlanabilir. Ancak TISSEEL LYO polimerize olmuş bir tabakaya yapışmayacağından, daha önceden polimerize olmuş bir TISSEEL LYO tabakası üzerine yeniden uygulanmasından kaçınılmalıdır.

Yüzeylerin yapıştırılmasına yönelik bir kılavuz olarak, 2 mL'lik 1 paket TISSEEL LYO (örn. 1 mL TISSEEL LYO çözeltisi artı 1 mL trombin çözeltisi), en az 10 cm^2'lik bir alan için yeterli olacaktır.

TISSEEL LYO <u>püskürtme</u> ile uygulandığında, bu miktarlar olgunun bireysel özelliklerine ve spesifik endikasyonlara bağlı olarak <u>çok daha geniş yüzeyleri</u> kaplamak için yeterli olacaktır.

TISSEEL LYO yama sabitleme için kullanıldığında, cerrahın tercihine bağlı olarak damla ve/veya sprey tekniği ile uygulanabilir. Genellikle TISSEEL LYO damlaları, cerrahların zımbaları rutin olarak konumlandırdıkları ve püskürtme ile elde edilen fibrin yapıştırıcı

tabakasının tüm yamanın büzülmeden ve katlanmadan sabitlenmesine izin verdiği yerlerde uygulanır.
Yama sabitleme için gerekli TISSEEL LYO miktarı, seçilen ağ boyutuna bağlıdır ve önerilen miktar farklı uygulama teknikleri için aynıdır. Örneğin, ince bir tabaka halinde uygulanan 2-4 ml sulandırılmış TISSEEL LYO, yaklaşık 10 x 15 cm'lik standart ebatlı bir yamanın gerektiği gibi sabitlenmesi için uygundur.
Damla tekniğini kullanırken cerrahlar, TISSEEL LYO'yu, yamanın sabitlenmesi için kilit bağlantı noktalarına (örneğin, kasık fıtığı onarımında pubik tüberkül) ve yamanın kenarlarına uygulamalıdır. Spreyle, tek başına veya damlalarla uygulamada, yama, ince bir tabaka halinde eşit olarak örtülmelidir.
Kasık fıtığı onarımında vasküler yapıları kaplayan yama ve sinirler TISSEEL LYO ile sadece damla ve/veya sprey kullanılarak sabitlenebilir.

Uygulama şekli (ısıtıldıktan sonra kullanım süresi):

Yalnızca topikal (epilezyonel) kullanım içindir, enjekte etmeyiniz. Damar içine uygulanmamalıdır.

Çözeltiler bölüm 6.6'da tarif edildiği şekilde hazırlanmalıdır.

TISSEEL LYO, uygulama öncesi 33-37°C'ye ısıtılmalı ve 6 saat içerisinde kullanılmalıdır. TISSEEL LYO 37°C'nin üzerindeki sıcaklıklara maruz bırakılmamalı ve mikrodalgaya koyulmamalıdır

TISSEEL LYO'nun iki bileşeninin ayrı, sıralı olarak uygulanmasından kaçınılmalıdır.

Sprey uygulama yoluyla TISSEEL LYO'nun optimal güvenli kullanımını sağlamak için, aşağıdaki önerilere uyulmalıdır:

Açık yara cerrahisinde; en fazla 2,0 bar (29 psi) basınç uygulayan bir basınç düzenleyici cihaz kullanılmalıdır.

Minimal invazif/laparoskopik prosedürlerde; en fazla 1,5 bar (22 psi) basınç uygulayan ve yalnızca karbondioksit gazı kullanılan bir basınç düzenleyici cihaz kullanılmalıdır.

TISSEEL LYO uygulanmadan önce, yaranın yüzey alanı standart teknikler kullanılarak (örn. aralıklı olarak kompres, bez uygulaması, aspirasyon cihazları kullanımı) kurutulmalıdır. Alanı kurutmak için basınçlı hava veya gaz kullanılmamalıdır.

TISSEEL LYO sprey olarak yalnızca görülebilir uygulama bölgelerine uygulanmalıdır.

TISSEEL LYO, bu ürün için önerilen (bkz. bölüm 6.6) cihazlarla ve talimatlara uygun olarak çözündürülerek hazırlanmalı ve uygulanmalıdır.

Sprey uygulaması için, cerrahi prosedüre göre dokuya olan zorunlu mesafe ve basınç ile uygulayıcı ucu uzunluğuna dair özel önerilere yönelik bölüm 4.4 ve 6.6'ya bakınız.

Amaçlanan alanın dışında uygulamadan kaçınılmalıdır.

Uygulama kesilirse, kanülde derhal tıkanma meydana gelir. Uygulamaya başlamadan hemen önce uygulama kanül, yenisiyle değiştirilmelidir. Birleştirme parçasının (Y konektör) kanüle dönük deliği tıkalıysa, pakette verilen yedek birleştirme parçası kullanılmalıdır.

Minimal hacimde fibrin doku yapıştırıcı kullanımı gerektiren cerrahi girişimlerde ürünün ilk bir kaç damlasının kullanılmadan atılarak uygulanması önerilir. (Bkz. Bölüm 4.4)

Yapıştırıcı proteini ve trombin çözeltileri alkol, iyot veya ağır metal iyonları ile denatüre edilir. Yara alanını temizlemek için bu maddelerden herhangi biri kullanılmışsa, TISSEEL LYO uygulanmadan önce alan iyice yıkanmalıdır.

TISSEEL LYO uygulandıktan sonra, yeterli polimerizasyona ulaşmak için lütfen en az 2 dakika bekleyiniz. Kullanım türüne bağlı olarak, yapıştırılan kısımların sabitlenmesi veya bu süre boyunca istenen konumda tutulması gerekebilir.

Oksitlenmiş selüloz içeren müstahzarlar TISSEEL LYO'nun etkililiğini azaltabilir ve taşıyıcı materyal olarak kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 6.2).

TISSEEL LYO hastaya her uygulandığında, hasta ile ürün serisi arasında bir bağlantının sağlanabilmesi için ürünün adı ve serisi numarasının kaydedilmesi önemle tavsiye edilir.

Daha ayrıntılı talimatlar için (Bkz. Bölüm 6.6).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Ürünün pediatrik hastalardaki güvenlilik ve etkililiği tespit edilmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

TISSEEL LYO konvansiyonel tekniklerle kontrol edilemeyen masif ve şiddetli arteriyel veya venöz kanamalarda tek başına endike değildir.

TISSEEL LYO, cerrahi yara kapamaya yönelik cilt sütürlerinin yerine kullanılmak üzere tasarlanmamıştır.

TISSEEL LYO asla intravasküler olarak uygulanmamalıdır. İntravasküler uygulama, yaşamı tehdit edebilecek boyutta tromboembolik olaylarla sonuçlanabilir.

TISSEEL LYO aprotinin içeren etkin maddelerine veya yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda kontrendikedir (Ayrıca bkz. Bölüm 4.4).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Virüs güvenliği

TISSEEL LYO, insan plazmasından elde edilmektedir. İnsan plazmasından elde edilen ilaçlar, virüsler ve teorik olarak Varyant Creutzfeldt-Jacob (v-CJD) gibi, çeşitli hastalıklara yol açabilen enfeksiyon yapıcı ajanlar içerebilirler. TISSEEL LYO'da Varyant Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski teorik olarak minimumken, klasik Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski hiçbir kanıtla desteklenmez. Alınan önlemlere rağmen, bu tür ürünler halen potansiyel olarak hastalık bulaştırabilir.

Bu tip ürünlerin enfeksiyon yapıcı ajanları bulaştırma riski, plazma verenlerin belirli virüslere önceden maruz kalıp kalmadığının izlenmesi, belirli virüs enfeksiyonlarının halihazırda varlığının test edilmesi ve belirli virüslerin yok edilmesi ve/veya inaktivasyonu ile azaltılmıştır. Bütün bu önlemlere rağmen, bu ürünler hala potansiyel olarak hastalık bulaştırabilirler. Ayrıca, henüz bilinmeyen enfeksiyon yapıcı ajanların bu ürünlerin içerisinde bulunma ihtimali mevcuttur.

HIV, HBV, HCV gibi zarflı virüsler ve HAV gibi zarflı olmayan virüsler için etkili önlemlerin alınmasına dikkat edilmelidir. Parvovirüs B19 gibi zarflı olmayan virüslere karşı alınan tedbirler sınırlı sayıda olabilir. Parvovirüs B19 enfeksiyonu, gebelikte (fetal infeksiyon) ve immün yetmezlik ya da kırmızı kan hücre üretiminde artış olan hastalarda tehlikeli olabilir (hemolitik anemi gibi).

Doktor, bu ilacı hastaya reçete etmeden veya uygulamadan önce hastası ile risk ve yararlarını tartışmalıdır.

TISSEEL LYO tek başına geleneksel cerrahi tekniklerle kontrol edilmeyen şiddetli veya yoğun arteriyel veya venöz kanamanın tedavisi için endike değildir.
Sadece epilezyonel kullanım içindir.

İntravasküler uygulanmamalıdır. TISSEEL LYO'nun yumuşak doku enjeksiyonu, anafilaktoid reaksiyon ve/veya lokal doku hasarı riski taşır.

Fibrin yapıştırıcıları basınçlı hava veya gaz ile kullanırken dikkatli olunmalıdır. (Bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.8).

Eğer TISSEEL LYO yanlışlıkla kas içine uygulanırsa, hayatı tehdit edici tromboembolik komplikasyonlar ortaya çıkabilir.

İntravasküler uygulama intravasküler pıhtılaşmaya yol açabilir ve hayatı tehdit edici tromboembolik olaylara neden olabilir ve duyarlı hastalarda akut aşırı duyarlılık reaksiyonlarının olasılığını ve şiddetini artırabilir.

TISSEEL LYO, örneğin koroner bypass cerrahisinde intravasküler uygulama riskini en aza indirmek için dikkatle uygulanmalıdır. Damar içi enjeksiyon riski nedeniyle, ürün ayrıca burun mukozası gibi yüksek oranda vaskülarize dokuya enjekte edilmemelidir.

Minimum hacimlerde fibrin yapıştırıcı (örn. Pterygium cerrahisi) kullanılmasını gerektiren cerrahi uygulamalarda, yapıştırıcı proteini ve trombin çözeltilerinin yeterince karışmasını sağlamak için uygulamadan önce ilk birkaç damla çıkarılmalı ve atılmalıdır.

Bu prosedürlerde ilk birkaç damlanın kullanılması ürünün etkisiz olmasına neden olabilir.

Koroner Arter Bypass Greft (KABG) cerrahisinde yapılan retrospektif, randomize olmayan iki çalışmada, fibrin yapıştırıcı uygulanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı artmış mortalite riski gözlenmiştir. Bu çalışmalarda her ne kadar belirli bir neden-sonuç ilişkisi gösterilememiş olsa da, TISSEEL LYO kullanımı ile artmış risk göz ardı edilememektedir. Bu nedenle ürünün kazayla intravasküler uygulanmaması için azami çaba gösterilmelidir.

Yapıştırıcı protein çözeltisi ve/veya trombin çözeltisi enjeksiyonu anafilaktoid reaksiyon riski taşır. İntravasküler ve intraventriküler uygulama ek tromboembolik komplikasyon riski taşır. Her iki komplikasyon da hayatı tehdit edici olabilir. Bu nedenle, TISSEEL LYO ve/veya trombin çözeltisinin sadece topikal olarak uygulanmasına dikkat edilmelidir.

Basınçlı hava veya gaz kullanarak fibrin yapıştırıcı maddesi uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Basınçlı hava veya gazın herhangi bir uygulaması, hayati tehlike veya ölümcül olabilecek potansiyel hava veya gaz embolisi, doku rüptürü veya kompresyonlu gaz sıkışması riski ile ilişkilidir.

TISSEEL LYO'yu ince bir tabaka oluşturacak şekilde uygulayınız. Fazla pıhtı kalınlığı ürünün etkililiğini ve yara iyileşme sürecini olumsuz etkileyebilir.

Fibrin yapıştırıcıların uygulanması için bir basınç düzenleyici içeren sprey cihazlarının kullanımı ile yaşamı tehdit edici/ölümcül hava veya gaz embolisi meydana gelmiştir. Bu olay, sprey cihazının önerilen basınçların üzerinde ve/veya doku yüzeyine yakın mesafede kullanımıyla ilişkili görünmektedir. Bu riskin fibrin yapıştırıcıların CO_2 yerine hava ile sprey şeklinde püskürtüldüğünde daha yüksek olduğu düşünülmektedir, dolayısıyla TISSEEL LYO açık yara cerrahisinde spreyleme yöntemi ile uygulandığında bu risk göz ardı edilemez.

TISSEEL LYO'yu sprey cihazı kullanarak uygularken, kullanılacak basınç düzeyi sprey cihazı üreticisi tarafından önerilen basınç aralığı dahilinde olmalıdır (basınç ve mesafeler için Bölüm 6.6'daki tabloya bakınız).

TISSEEL LYO sprey uygulaması sadece, üreticinin önerdiği sprey mesafesini tam olarak belirlemek mümkünse kullanılmalıdır. Spreyi tavsiye edilenden daha yakın mesafelerde kullanılmamalıdır.

TISSEEL LYO'yu sprey şeklinde püskürtürken hava veya gaz embolisi oluşma ihtimali nedeniyle kan basıncındaki değişiklikler, nabız, oksijen saturasyonu ve end tidal CO_2 düzeyleri izlenmelidir (ayrıca Bkz. Bölüm 4.2).

TISSEEL LYO kapalı vücut boşlukları içinde Easy Sprey / Sprey Seti sistemleri ile kullanılmamalıdır.

TISSEEL LYO'nun uygulanmasından önce, istenmeyen bölgelerde doku yapışmasını önlemek için belirlenen uygulama alanı dışında kalan vücut bölgelerinin yeterli şekilde korunmasına/örtülmesine dikkat edilmelidir.

Fibrin yapıştırıcıların beyin ve omurilik gibi kapalı alanların içinde uygulandığı durumlarda basınca bağlı komplikasyon riski dikkate alınmalıdır.

Protein içeren diğer ürünlerde de olduğu gibi, alerjik tipte aşırı duyarlılık reaksiyonları da mümkündür. Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının belirtileri arasında kurdeşen, yaygın ürtiker, göğüste sıkışma hissi, hırıltılı solunum, hipotansiyon ve anafilaksi bulunur. Bu semptomlar ortaya çıkarsa uygulama derhal durdurulmalıdır.

İntravasküler uygulama, duyarlı hastalarda akut aşırı duyarlılık reaksiyonlarının görülme riskini ve şiddetini artırabilir.

TISSEEL LYO kullanımıyla aşırı duyarlılık ve anaflaktik reaksiyonlar (ve ayrıca anafilaktik şok dahil ölümcül reaksiyonlar) bildirilmiştir. TISSEEL LYO'ya karşı gözlenen aşırı duyarlılık reaksiyonlarının belirtileri şunları içerir: bradikardi, taşikardi, hipotansiyon, kızarma, bronkospazm, hırıltılı solunum, dispne, bulantı, ürtiker, anjiyoödem, kaşıntı, eritem, parestezi. TISSEEL ile anafilaktik şok dahil ölümcül anafilaktik reaksiyonlar da rapor edilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Aşırı duyarlılık reaksiyonunun ilk belirtisinde veya semptomunda TISSEEL LYO uygulaması durdurulmalı ve tıbbi bakım başlatılmalıdır. Kalan ürün uygulama alanında uzaklaştırılmalıdır.

Arteria oftalmika bölgesinde tromboembolik komplikasyonlar olabileceğinden, burun mukozasına enjeksiyondan kaçınılmalıdır.

TISSEEL LYO'nun dokuya enjekte edilmesi lokal doku hasarı riski taşır.

TISSEEL LYO, anafilaktik reaksiyonlarla ilişkili olduğu bilinen monomerik bir polipeptit olan sentetik aprotinin içermektedir. Aprotininin tamamen lokal uygulamada dahi, özellikle daha önceki maruziyet durumunda, anafilaktik reaksiyon riski vardır. Aprotinin, antifibrinolitik özellikleri nedeniyle TISSEEL LYO'ya dahil edilmiştir. Diğer aprotinin içeren ürünlerde olduğu gibi, ürün uygulamaları hastanın dosyasına (kayıtlarına) işlenmelidir.

Sentetik aprotinin yapısal olarak sığır aprotinini ile aynı olduğundan, TISSEEL LYO'nun bovin proteinlerine alerjisi olan hastalarda kullanımı dikkatle değerlendirilmelidir.

Şok durumunda, standart şok tıbbi tedavisi uygulanmalıdır.

Kapalı alanlarda fibrin yapıştırıcıları uygulanırsa, bası komplikasyonları riski dikkate alınmalıdır.

Yapıştırıcı protein çözeltisi ve trombin çözeltisi insan plazmasından yapılır. Enfeksiyöz bir ajanın bulaşma riski, plazma bağışçılarının belirli virüslere önceden maruziyet açısından taranması, bazı mevcut viral enfeksiyonların varlığının test edilmesi ve virüslerin etkisiz hale getirilmesi ve/veya çıkarılmasıyla azaltılmıştır.

Buna rağmen, insan kanından veya plazmasından hazırlanan tıbbi ürünler uygulandığında, enfektif ajanların bulaşma olasılığı tamamen dışlanamamaktadır. Bu aynı zamanda bilinmeyen veya yeni ortaya çıkan virüsler veya diğer patojenler için de geçerlidir.

Alınan önlemlerin HIV, HBV ve HCV gibi zarflı virüsler ve zarfsız HAV virüsleri için etkili olduğu düşünülmektedir.

Alınan önlemler parvovirüs B19 gibi zarfsız küçük virüslere karşı sınırlı bir değere sahip olabilir. Parvovirüs B19 enfeksiyonu gebe kadınlar (fetal enfeksiyon) ve immün yetmezliği veya artmış eritropoezi (ör. Hemolitik anemi) durumları olan kişiler için ciddi olabilir.

Bir hastaya her TISSEEL LYO dozu uygulandığında, hasta ile ürün serisi arasında bir bağlantının sağlanabilmesi için ürünün adı ve serisi numarasının kaydedilmesi önemle tavsiye edilir.

Okside selüloz içeren preparatlar TISSEEL LYO ile birlikte kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 6.2.).

Biyolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

Polisorbat 80 lokal deri reaksiyonlarına (kontakt dermatit gibi) neden olabilir.

Kanama tedavisi için veya vasküler cerrahide esnek bir endoskop aracılığıyla bu ürünün uygulamada kullanımını desteklemek için yeterli veri mevcut değildir.

Sınırlı klinik çalışma verileri mevcut olduğundan pediatrik hastalarda ürünün güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Karşılaştırılabilir ürünler veya trombin çözeltilerine benzer olarak ürün, alkol, iyot ya da ağır metaller-içeren çözeltilere (örn. antiseptik çözeltilere) maruz kalınca denatüre olabilir. Bu tür maddeler, ürün uygulanmadan önce mümkün olduğunca temizlenmelidir.

(Ayrıca Bkz. Bölüm 6.2.).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

TISSEEL LYO'nun çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

TISSEEL LYO'nun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Fibrin yapıştırıcıların/hemostatiklerin insan gebeliği esnasında kullanımına ilişkin güvenliliği, kontrollü klinik çalışmalarda ortaya konulmamıştır. Deneysel hayvan çalışmaları, üreme, embriyo veya fötüs gelişimi, gebeliğin ilerleyişi ve doğum öncesi ve sonrası gelişim bakımından güvenliliği değerlendirmek için yeterli değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar gebelik/embriyonal/fötal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

TISSEEL LYO gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Parvovirüs B19 enfeksiyonu hakkında bilgi için bölüm 4.4'e bakınız.

Laktasyon dönemi

Fibrin yapıştırıcıların/hemostatiklerin emzirme esnasında kullanımına ilişkin güvenliliği, kontrollü klinik çalışmalarda ortaya konulmamıştır. Deneysel hayvan çalışmaları, üreme, embriyo veya fötüs gelişimi, gebeliğin ilerleyişi ve doğum öncesi ve sonrası gelişim bakımından güvenliliği değerlendirmek için yeterli değildir.

Doktorlar TISSEEL LYO'yu reçete etmeden önce her hasta için potansiyel riskleri ve yararları dikkatle değerlendirilmelidir.

Üreme yeteneği fertilite

Hayvan üreme çalışmaları yürütülmemiştir. İnsanlardaki üreme yeteneği / fertiliteyi etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Geçerli değildir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Fibrin yapıştırıcılar/hemostatiklerle tedavi edilenlerde seyrek olguda hipersensitivite veya alerjik reaksiyonlar (bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla anjiyoödem, uygulama yerinde yanma ve batma, bradikardi, bronkospazm, titreme, dispne, geçici eritem (flushing (kızarma)), yaygın ürtiker, baş ağrısı, kurdeşen, hipotansiyon, letarji, bulantı, kaşıntı, huzursuzluk, parestezi, taşikardi, göğüste sıkışma, karıncalanma, kusma, hırıltılı solunum (wheezing) dahil) ortaya çıkabilir, anafilaktik reaksiyonlar ve anafilaktik şok ölümcül sonuçlar içermiştir.

İzole olgularda bu reaksiyonlar şiddetli anafilaksiye dönüşmüştür. Bu reaksiyonlar özellikle preparat ile tekrarlanan uygulamalarda ya da aprotinin'e (bkz. bölüm 4.4) veya ürünün diğer herhangi bir bileşenine hipersensitivite gösterdiği bilinen hastalara uygulanıyorsa görülebilir.

TISSEEL LYO'nun tekrar eden uygulaması iyi tolere edilmiş olsa bile, TISSEEL LYO'nun sonraki bir uygulaması ya da sistemik aprotinin uygulanması şiddetli bir anafilaktik reaksiyonla sonuçlanabilir.

Seyrek olarak vakalarda fibrin yapıştırıcı/hemostatik ürünlerin bileşenlerine karşı antikor gelişebilir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları durumunda uygulama derhal kesilmelidir.

TISSEEL LYO yumuşak doku enjeksiyonu, anafilaktoid reaksiyon ve / veya lokal doku hasarı riski taşır (bkz. Bölüm 4.4).

Kazayla intravasküler enjeksiyon, tromboembolik olaylara ve dissemine/yaygın intravasküler koagülasyona (DIC) neden olabilir. Dahası anafilaktik reaksiyon riski bulunmaktadır (Bkz. Bölüm 4.4).

Bulaşıcı (geçiş gösteren) ajanları ile ilgili güvenlilik için bölüm 4.4'e bakınız.

Bu bölümde sunulan advers reaksiyonlar, TISSEEL LYO'nun güvenliliğini ve etkililiğini araştıran klinik çalışmalardan ve (aşağıdaki advers olay tablosunda [p] ile belirtilen) Baxter Fibrin Yapıştırıcılar ile olan pazarlama sonrası deneyimden elde edilmiştir. Klinik çalışmalarda, TISSEEL LYO kardiyak, vasküler ve total kalça replasman cerrahilerinde hemostaza ek olarak uygulanmış ya da karaciğer ve dalak cerrahisinde kullanılmıştır. Diğer klinik çalışmalar

arasında aksiller lenf düğümü diseksiyonu uygulanan hastalarda lenf damarlarının sızdırmazlığının sağlanması, kolon anastomozlarında sızdırmazlığın sağlanması ve posterior fossa girişimlerinde duramater sızdırmazlığının sağlanması yer almaktadır.

Sıklık aşağıdaki kriterlere göre değerlendirilmiştir. Çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila <1/10), yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100), seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000), çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sistem organ sınıfı (SOC)	**Tercih Edilen MedDRA Terimi**	**Sıklık**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Postoperatif yara enfeksiyonu	Yaygın
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Artmış fibrin yıkım ürünleri	Yaygın olmayan
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Aşırı duyarlılık reaksiyonları *	Bilinmiyor
	Anafilaktik reaksiyonlar *	Bilinmiyor
	Anafilaktik şok*	Bilinmiyor
	Parestezi	Bilinmiyor
	Bronkospazm	Bilinmiyor
	Hırıltılı solunum	Bilinmiyor
	Kaşıntı	Bilinmiyor
	Eritem	Bilinmiyor
Sinir sistemi hastalıkları	Duyusal bozukluk	Yaygın
Kardiyak hastalıklar	Bradikardi	Bilinmiyor
	Taşikardi	Bilinmiyor
Vasküler hastalıklar	Aksiller ven trombozu **	Yaygın
	Hipotansiyon	Seyrek
	Hematom (NOS)	Bilinmiyor
	Arteriyel emboli	Bilinmiyor
	Hava embolisi ***	Bilinmiyor
	Serebral arter embolisi	Bilinmiyor
	Serebral enfarktüs **	Bilinmiyor
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Dispne	Bilinmiyor
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı	Yaygın olmayan
	Bağırsak tıkanması	Bilinmiyor
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Döküntü	Yaygın
	Ürtiker	Bilinmiyor
	İyileşmede gecikme	Bilinmiyor

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Bir ekstremitede ağrı	Yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Artmış vücut sıcaklığı	Yaygın
	Ağrı	Yaygın
	Prosedürel ağrı	Yaygın olmayan
	Kızarma	Bilinmiyor
	Ödem	Bilinmiyor
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar	Seroma	Çok yaygın
	Anjiyoödem	Bilinmiyor

* Anafilaktik reaksiyonlar ve anafilaktik şok, ölümcül sonuçları da içermektedir.

** Süperior petrosal sinüse intravasküler uygulamanın bir sonucu olarak.

***Diğer fibrin yapıştırıcılarda olduğu gibi basınçlı hava veya gazlı cihazlar kullanırken oluşan yaşamı tehdit edici/ölümcül hava veya gaz embolisi; bu durum, sprey cihazının uygun olmayan (ör. Önerilenden daha yüksek bir basınçta ve doku yüzeyine yakın bir mesafeden) kullanımıyla ilişkili görünmektedir.

Sınıf Reaksiyonları

Fibrin yapıştırıcı/hemostatik sınıf ile ilişkili diğer advers reaksiyonlar şunları içerir: Basınçlı hava veya gaz içeren cihazları kullanırken hava veya gaz embolisi, sprey cihazının tavsiye edilenden daha yüksek basınçlarda ve doku yüzeyine yakın kullanımıyla ilgili olduğu görünmektedir. Uygulama yeri tahrişi, göğüste sıkıntı, üşüme, baş ağrısı, letarji, huzursuzluk ve kusma olarak ortaya çıkabilecek hipersensitivite reaksiyonları.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Hiçbir doz aşımı vakası bildirilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kan ve kan oluşturan organlar, Antihemorajik, K vitamini ve diğer

ATC kodu: B02BC30

Fibrin adezyon sistemi, fizyolojik kan pıhtılaşmasının son dönemini taklit eder. Fibrinojenin fibrin monomerleri ve fibrinopeptidlere parçalanmasıyla fibrinojenin fibrine dönüşümü gerçekleşir. Fibrin monomerleri bir araya toplanır ve bir fibrin pıhtısı oluşur. Trombinin ve

kalsiyum iyonlarının birlikte etkisiyle Faktör XIII'den oluşan Faktör XIIIa, fibrin liflerinin çapraz bağlanmasıyla pıhtıyı stabilize eder.

Yarada iyileşme süreci ilerlerken, plazmin uyarısıyla fibrinolitik aktivite artar ve fibrinin fibrin yıkım ürünlerine dönüşümü başlar. Fibrinin proteolitik yıkımı anti-fibrinolitiklerce inhibe edilir. TISSEEL LYO bileşiminde bulunan aprotinin bir anti-fibrinolitik olarak pıhtının prematür yıkımını önler.

Hemostazda etkinlik kardiyopulmoner cerrahi, dalak cerrahisi ve nöroşirürjide gösterilmiştir.
Tutunmayı/yapışmayı desteklemek için doku yapıştırıcı veya sütür desteği olarak kullanılır: Gastrointestinal anastomozlar ve serebro-omurilik sıvısı veya dura mater ile temasın olabileceği nöroşirürji prosedürleri dahil olmak üzere ameliyatlarda etkililik gösterilmiştir.
Hemostaz, yapışma ve doku tutunmasını gösteren klinik çalışmalar en az 4.706 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalar hemostaz (n=1.300), gastrointestinal anastomozlar (n=1.114), nöroşirürji (n=511) dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere çok sayıda cerrahi uzmanlık, cerrahi prosedür ve uygulama tekniklerinde gerçekleştirilmiştir.
Çeşitli açık ve laparoskopik tekniklerle inguinal, femoral ve kesi fıtığı onarımı sırasında yama sabitlemede TISSEEL LYO'nun kullanımını göstermek üzere 2.625 hastada 21 açık ve karşılaştırmalı klinik çalışma yapılmıştır. TISSEEL LYO, halihazırda tercih edilen tüm cerrahi teknikler kullanılarak inguinal veya femoral fıtık onarımı sırasında yama sabitlemede zımbalar, çiviler veya sütürler kadar etkili olmuştur. TISSEEL LYO, nüks oranları ile değerlendirildiğinde, kesi fıtıklarının onarımında en az bunlar kadar etkili olmuştur. Ek olarak, kanıtlar, yama sabitleme yöntemleri arasında postoperatif komplikasyonlarda fark olmadığını göstermiştir. Birçok çalışmada postoperatif ağrı düzeyi, TISSEEL LYO grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.
Kalp cerrahisi sırasında çocuklarda sınırlı deneyim mevcuttur (yaş 4-134 ay: n=14).

Etkililik, tamamen heparinize hastalarda da gösterilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

TISSEEL LYO sadece epilezyonel kullanıma yöneliktir. İntravasküler uygulanması kontrendikedir. Dolayısıyla insanda intravasküler farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır.

Değişik tür laboratuvar hayvanlarında farmakokinetik çalışmalar gerçekleştirilmemiştir.

Fibrin yapıştırıcılar/hemostatikler endojen fibrin ile aynı yolla fibrinoliz ve fagositoz aracılığıyla metabolize olurlar.

TISSEEL LYO'dan sistemik yararlanım yoktur.

Emilim:

Yerel olarak TISSEEL LYO uygulanan vücut bölgelerinden vücut sıvı ve dokularına emilimi olmaz.

Dağılım:
Vücutta karaciğerden doğal olarak üretilen fibrinojen en yoğun olarak plazmada bulunur. Kan plazmasının yaklaşık %5'i fibrinojendir. Plazmadaki fibrinojen miktarı yaklaşık olarak 5 g/litre'dir. Fibrinojen sadece kan plazmasında değil, aynı zamanda çeşitli vücut sıvılarında da (lenf sıvısı, iltihabi sıvı birikintileri vb) bulunur.
Kanı pıhtılaştıran bir protein olan trombin normalde vücut sıvılarında bulunmaz. İhtiyaç halinde karaciğerde üretilen protrombinin enzimatik yıkımıyla oluşur ve fibrinojeni fibrine yani suda erimeyen haline dönüştürür.

Aprotinin vücutta doğal olarak üretilmez ve bulunmaz. Sığır kaynaklı aprotinin intravenöz yoldan uygulandığında plazma yarılanma süresinin yaklaşık 150 dakika olduğu ve terminal yarılanma süresinin ise yaklaşık 10 saat olduğu bilinmektedir.

Biyotransformasyon:
Trombinin etkisiyle fibrinojenin fibrine dönüşümü sonucu oluşmuş fibrin monomerleri biraraya toplanır ve fibrin pıhtısı oluşur. Fibrin liflerinin çapraz bağlanmasıyla sabitleşen pıhtıdaki fibrin ise daha sonra yani pıhtıya artık gerek kalmadığı zaman fibrin yıkım ürünlerine dönüşür. Karaciğerde metabolize edilen fibrin yıkım ürünleri ise böbreklerden atılır.
Vücuda dışarıdan uygulanan aprotinin lizozomal enzimler tarafından yavaş bir yıkıma uğrarlar.

Eliminasyon:
Fibrin yıkım ürünleri böbreklerden elimine olmaktadır.
Tek bir intravenöz doz radyoaktif işaretli aprotinin uygulanması sonrası, radyoaktivitenin yaklaşık %25-40 kadarı idrarla elimine edilmiştir. Bir milyon KIU aprotininin 30 dakikada infüzyonu sonrası yaklaşık %2'si, 2 milyon KIU'luk daha yüksek bir doz aprotininin 30 dakikada infüzyonu sonrası ise yaklaşık %9'u idrarla değişmeden atılmaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Özel uygulama yöntemi (genellikle tek, sadece istisnai durumlarda birkaç mL'lik tekrar eden uygulama) ve etki mekanizmasının (diğer organ ve dokulara sistemik etki ya da dağılım olmaksızın lokal etki) yanı sıra doğası gereği, TISSEEL LYO'nun kronik toksisite, karsinojenite, üreme ve gelişim toksisitesi veya immün stimülasyonu üzerine mevcut klinik öncesi güvenlilik verisi bulunmamaktadır.

Sıçan ve tavşanlarda yapılan tek-doz toksisite çalışmalarında TISSEEL LYO akut toksisiteye neden olmamıştır. Ayrıca, uygun *in vitro* testlerde hiçbir mutajenisite kanıtı görülmemiştir. Yapıştırıcı protein çözeltisi de mükemmel hücresel uygunluk ve non-sitotoksisite göstererek in vitro insan fibroblast kültürlerinde iyi tolere edilmiştir. Detaylı literatür incelemesi temel alındığında, çözücü/deterjan kalıntılarının TISSEEL LYO üzerindeki negatif etkisinin veya toksisitesinin ihmal edilebilir düzeylerde olduğu kabul edilmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Bileşen 1: Yapıştırıcı Protein Çözeltisi
İnsan albumini
L-Histidin
Niyasinamid
Polisorbat 80 (Tween 80)
Sodyum sitrat dihidrat
Enjeksiyonluk Su

Bileşen 2: Trombin Çözeltisi
İnsan albumini
Sodyum klorür
Enjeksiyonluk Su

6.2. Geçimsizlikler

Düşük pH trombin aktivitesini etkileyebileceğinden, oksidize selüloz içeren preparatlar TISSEEL LYO ile birlikte kullanılmamalıdır.

Bu tıbbi ürün, bölüm 6.6'da belirtilenler dışında başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2-25°C'nin arasındaki sıcaklıklarda saklanmalıdır. Dondurulmasından kaçınılmalıdır. Donmuş ürünler çözündürülerek kullanılmamalıdır.

Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklanmalıdır.

TISSEEL LYO'nun kimyasal ve fiziksel stabilitesi, bileşenleri karıştırıldıktan sonra da oda sıcaklığı 37ºC arasında 4 saat süreyle korunur (karıştırılan çözelti tekrar buzdolabına konmamalıdır).

Mikrobiyolojik açıdan, yüzde yüz kontaminasyonu önleyici bir yöntemden emin olunmadığı müddetçe, ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığı durumlarda saklama zamanı ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Bütün bileşenler Avrupa Farmakopesi gereksinimlerini karşılayan cam şişelere doldurulmuştur. Yapıştırıcı protein konsantresini içeren flakon içinde dönebilen manyetik bir pervane bulunur.

Her TISSEEL LYO kutusu aşağıdaki bileşenleri içerir:

- 1 flakon liyofilize Yapıştırıcı Protein Konsantresi (bileşen 1, 91 mg/mL liyofilize insan fibrinojeni)
- 1 flakon liyofilize İnsan Trombini (bileşen 2, 500 IU/mL liyofilize insan trombini)
- 1 flakon Aprotinin Çözeltisi (bileşen 1 için 3000 KIU/mL sentetik aprotinin içeren çözücü)
- 1 flakon Kalsiyum Klorür Dihidrat Çözeltisi (bileşen 2 için 40 mikromol/mL kalsiyum klorür dihidrat içeren çözücü)
- Çözündürerek hazırlama ve uygulama için bir kit

Çözündürerek Hazırlama ve Uygulama kit içeriği

Çözündürerek hazırlama ve uygulama kiti, steril olmayan alanda çözündürerek hazırlama için bir tek-steril takım-ekipman, steril alanda aplikasyon için de bir çift-steril-takım ekipman içerir.

Çözündürerek hazırlama seti 2 adet tek kullanımlık iğne, 1 adet mavi çizgili tek kullanımlık enjektör ve 1 adet siyah çizgili tek kullanımlık enjektör içerir.

Aplikasyon seti 2 tek kullanımlık iğne, 1 adet mavi çizgili tek kullanımlık enjektör, 1 adet siyah çizgili tek kullanımlık enjektör, 1 adet DUPLOJECT İki-Enjektör Klipsi, 2 birleştirme parçası ve 4 aplikasyon iğnesi içerir.

Çözündürerek hazırlama ve uygulama ayrıntıları için izleyen bölüme bakınız.

Tek kullanımlıktır ve re-sterilize edilemez.

6.6. Tıbbi ürünlerden arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Genel

TISSEEL LYO'yu uygulamadan önce, istenmeyen bölgelere doku yapışmasını önlemek için, uygulanacak bölgenin dışında kalan tüm vücut alanlarının örtülmesine dikkat edilmelidir.

TISSEEL LYO'nun eldiven ve cihazlara yapışmasını önlemek için, bu gereçleri temas öncesinde sodyum klorür çözeltisiyle ıslatın.

Yapıştırılacak yüzeyler için bir rehber olmak üzere: Bir paket TISSEEL LYO 2 mL (1 mL yapıştırıcı protein çözeltisi artı 1 mL trombin çözeltisi) en az 10 cm^2'lik yüzeyler için yeterlidir.

Doz, yapıştırılacak yüzeyin boyutuna göre değişmektedir.

TISSEEL LYO'nun iki bileşeninin ayrı ayrı, birbirini takip eden uygulamasından kaçınılmalıdır. Her iki bileşen birlikte uygulanmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrol Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği'ne uygun olarak imha edilmelidir.

Hazırlama ve çözündürerek hazırlama

Not: Ek hazırlama ve uygulama talimatları için DUPLOJECT Sistem Kullanım Talimatlarına bakınız.

Aşağıda açıklanan prosedürler genel bir kılavuz niteliğindedir.

37ºC'nin üzerindeki sıcaklıklara maruz bırakmayınız.

Mikrodalgada ısıtmayınız.

Rekonstitüsyondan sonra ürün 4 saat içinde kullanılmalıdır. Buzdolabında saklamayın veya dondurmayınız.

Fibrin yapıştırıcı bileşenleri çözdürürken ve hazırlarken aseptik teknik kullanılmalıdır.

Fibrin yapıştırıcının bileşenlerinin çözündürerek hazırlanmasından önce bütün flakonların kauçuk tıpaları uygun dezenfektanla temizlenmeli ve ürünle dezenfektanın doğrudan temasından kaçınılmalıdır. (Bkz. Bölüm 4.5).

Yapıştırıcı protein konsantresini, yapıştırıcı protein çözeltisi oluşturmak için aprotinin çözeltisi ile çözülür.

Trombin tozu, trombin çözeltisi oluşturmak için kalsiyum klorür çözeltisinde çözülür.

Erken pıhtılaşmayı önlemek için iki çözeltiyi hazırlarken daima ayrı şırıngalar ve iğneler kullanınız.

Her iki çözelti de berrak veya hafif opalesan olmalıdır. Hazırlanan çözeltileri uygulamadan önce görsel olarak kontrol edin. Bulanık, rengi bozulmuş, tortu veya görünümünde başka değişiklikler olan çözeltileri kullanmayınız.

Hava kabarcıkları, hazırladığınız yapıştırıcı protein çözeltisinin bulanık görünmesine neden olabilir, ancak bu bulanıklık ürünün etkinliğini veya kullanılabilirliğini etkilemez.

I. <u>FIBRINOTHERM cihazı kullanarak çözündürme:</u>

FIBRINOTHERM cihazı 37°C sabit sıcaklığı korur ve liyofilize edilmiş yapıştırıcı protein konsantresinin karıştırılarak çözünmesini sağlar.

Ia. TISSEEL Lyo'nun ön ısıtılması

TISSEEL Lyo'da bulunan dört flakonun tamamını, uygun boyuttaki adaptör halkasını/halkalarını kullanarak FIBRINOTHERM cihazının önceden ısıtılmış kuyularına yerleştirin ve flakonların yaklaşık 3 dakika ısınmasını bekleyin.

Ib. Yapıştırıcı Protein Çözeltisinin (bileşen 1) Hazırlanması (FIBRINOTHERM)

• Yapıştırıcı protein konsantresi ve aprotinin çözeltisi şişelerinin kapaklarını çıkarın. Her iki şişe de mavi renkle işaretlenmiştir.

• **Çözündürerek hazırlama için** steril **kitte (Paket A)** bulunan iğnelerden birini ve mavi ölçekli şırıngayı kullanarak aprotinin çözeltisini yapıştırıcı protein konsantresi içeren şişeye aktarın.

• Yapıştırıcı protein konsantresinin tamamen ıslandığından emin olmak için şişeyi yavaşça döndürün.

• Şişeyi FIBRINOTHERM cihazının en büyük açıklığına yerleştirin (gerekirse uygun bir adaptör kullanın).

• Manyetik karıştırıcıyı açın ve yapıştırıcı protein konsantresi çözünene kadar karıştırın.

• Hiçbir partikül görünmediğinde çözündürme tamamlanmış demektir.

• Partiküller mevcutsa, çözünme, şişenin elle yatay olarak çalkalanmasıyla çözünme kolaylaştırılabilir (dikey olarak çalkalamaktan kaçının). Görsel inceleme ve/veya kısa bir elle çalkalamadan sonra, flakonu tekrar FIBRINOTHERM'e yerleştirin ve yapıştırıcı protein konsantresi tamamen eriyene kadar çözeltiyi 37°C'de karıştırmaya devam edin.

• Çözünme tamamlandığında manyetik karıştırıcıyı kapatın.

Not:

• Yapıştırıcı protein konsantresi 20 dakika içinde tamamen çözünmezse, flakonu atın ve yeni bir kit hazırlayın.

• Yapıştırıcı protein çözeltisini hemen kullanılmayacaksa oda sıcaklığında, veya 37 °C'de karıştırmadan saklayın. Homojenliği sağlamak için, steril **uygulama kiti (Paket B)** içerisinde bulunan mavi ölçekli şırıngaya iğnelerden birini kullanarak çekmeden önce yapıştırıcı protein çözeltisini kısa bir süre çalkalayın. 10 ml TISSEEL Lyo için, mavi pullu şırıngaya daha büyük iğneyi takın.

Ic. Trombin Çözeltisinin Hazırlanması (Bileşen 2) (FIBRINOTHERM)

• Trombin tozu ve kalsiyum klorür çözeltisi şişelerinin kapaklarını çıkarın. Her iki şişe de siyah işaretlidir.

• Kalsiyum klorür çözeltisini trombin şişesine aktarın. **Rekonstitüsyon steril kitinde (Paket A)** bulunan diğer iğneyi ve siyah ölçekli şırıngayı kullanın.

• Liyofilize tozu çözmek için kısa bir süre çalkalayın ve flakonu FIBRINOTHERM cihazının uygun boyuttaki ağzına yerleştirin.

• Trombin çözeltisini 37°C'de veya hemen kullanılmayacaksa oda sıcaklığında saklayın. Homojenliği sağlamak için, steril **uygulama kiti (Paket B)** içerisinde bulunan siyah ölçekli şırıngaya diğer iğneyi kullanarak çekmeden önce yapıştırıcı trombin çözeltisini kısa bir süre çalkalayın.

Daha fazla talimat için lütfen FIBRINOTHERM cihazının kullanım talimatlarına bakın.

II. Su banyosu kullanarak çözündürme

Not: Çözündürerek hazırlama için su banyosu kullanırken olası kontaminasyondan kaçınmak için flakonu, özellikle de septumu, suya tamamen batırmamaya daima özen gösterin.

IIa. Yapıştırıcı Protein Çözeltisinin (bileşen 1) Hazırlanması (su banyosu)

- Yapıştırıcı sızdırmazlık protein konsantresi ve aprotinin çözeltisini içeren mavi işaretli flakonları, 33-37°C sıcaklıktaki su banyosunda yaklaşık 3 dakika önceden ısıtın.
- Aprotinin çözeltisini, steril **rekonstitüsyon kitinde (Paket A)** bulunan iğnelerden birini ve mavi ölçekli şırıngayı kullanarak, yapıştırıcı protein konsantresi içeren flakona aktarın.
- Flakonu 33-37°C'deki su banyosuna bir dakika boyunca geri koyun.
- Kısa bir süre çalkalayın, ancak mümkün olduğunca köpürtmeyin. Ardından flakonu su banyosuna geri koyun ve tamamen çözünene kadar periyodik olarak kontrol edin.
- Hiçbir parçacık görünmediğinde çözündürme işlemi tamamlanmış demektir. Parçacıklar mevcutsa, flakonu birkaç dakika daha 33-37°C'lik bir sıcaklıkta tutun ve tamamen çözünene kadar çalkalayın.
- Tamamen çözündükten sonra, yapıştırıcı protein çözeltisini hemen kullanılmayacaksa oda sıcaklığında veya 33-37°C arasında bir sıcaklıkta tutun. Homojenliği sağlamak için, steril **uygulama kiti (Paket B)** içerisinde bulunan mavi ölçekli şırıngaya iğnelerden birini kullanarak çekmeden önce yapıştırıcı proteini çözeltisini kısa bir süre çalkalayın. 10 ml TISSEEL Lyo için, mavi pullu şırıngaya daha büyük iğneyi takın.

IIb. Trombin Çözeltisinin (bileşen 2) Hazırlanması (su banyosu)

• Kalsiyum klorür çözeltisi içeren flakonun içeriğini trombin flakonuna aktarın (her ikisi de siyah işaretli). Steril **rekonstitüsyon kitinde (Paket A)** verilen diğer iğneyi ve siyah işaretli şırıngayı kullanın.

• Liyofilize tozun çözünmesi için kısa bir süre çalkalayın.

• Flakonu 33-37°C'lik su banyosuna yerleştirin.

• Trombin tozunun tamamı çözündüğünde rekonstitüsyon tamamlanmış olur.

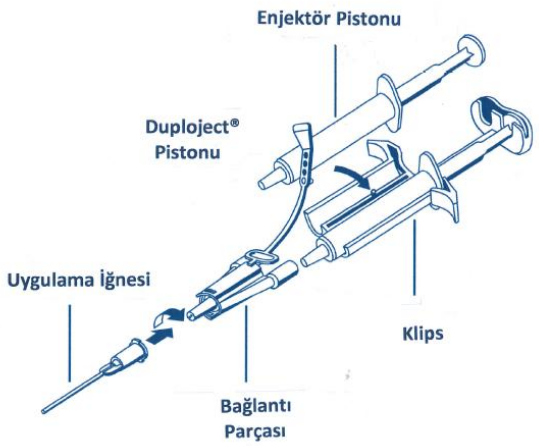
• Trombin çözeltisini kullanana kadar 33-37°C'de veya oda sıcaklığında tutun.

• Kullanmadan önce, uygulama için steril **uygulama kitindeki (Paket B)** diğer iğneyi ve siyah işaretli şırıngayı kullanarak trombin çözeltisini çekin.

III - Çözündürerek hazırlanmış Fibrin Yapıştırıcı Bileşenlerinin kullanımı

Uygulama öncesinde TISSEEL LYO'yu 33-37°C'ye ısıtın.

Kullanım talimatları



- Her iki şırınga da eşit hacimlerde doldurulmalıdır.
- Herhangi bir uygulama cihazını takmadan önce şırıngadaki tüm havayı boşaltın.
- Yapıştırıcı protein çözeltisi ve trombin çözeltisi içeren iki şırıngayı DUPLOJECT-İki Şırıngalı Klips'e yerleştirin.
- Bağlantı parçasını hizalayın ve şırınganın yan tarafına güvenlik kayışı bağlantı noktasıyla bağlayın.
- Her iki şırınganın ucunu sıkıca birleştiklerinden emin olarak bağlantı parçasına bağlayın. Güvenlik şeridini bağlayarak bağlantı parçasını DUPLOJECT iki şırınga klipsine sabitleyin. Güvenlik şeridinin yırtılması halinde yedek bağlantı parçasını kullanın. Bunlardan hiçbiri mevcut değilse, bağlantının sağlam ve sızıntısız olduğundan emin olmak için dikkat edilerek sistem yine de kullanılabilir.
- Uygulama kanülünü bağlantı parçasına takın.
- Uygulama kanülü tıkanabileceğinden gerçek uygulamaya başlayana kadar bağlantı parçasında ve uygulama kanülü içinde kalan havayı atmayın.

DUPLOJECT iki şırınga klipsinin ortak pompası, karıştırıldıkları ve sonra uygulandıkları uygulama kanülüne bağlantı parçası üzerinden iki yapıştırıcı bileşeninin eşit miktarlarının verilmesini sağlar.

Uygulama

- TISSEEL Lyo uygulanmadan önce yara yüzeyinin standart tekniklerle (örneğin, aralıklı kompres uygulaması, tampon uygulaması, aspirasyon cihazlarının kullanımı) kurutulması gerekir. Bölgeyi kurutmak için basınçlı hava veya gaz kullanmayınız.
- Karıştırılmış yapıştırıcı protein - trombin çözeltisini, yapıştırılacak parçaların yüzeyine veya alıcı yüzeye, ortak pistonun arkasına yavaşça bastırarak uygulayın.
- Minimum miktarda fibrin yapıştırıcı kullanılmasını gerektiren cerrahi işlemlerde, ürünün ilk birkaç damlasının atılması önerilir.
- TISSEEL LYO uygulandıktan sonra, yeterli polimerizasyona ulaşmak için lütfen en az 2 dakika bekleyin.

Not:

Yapıştırıcı bileşenlerinin karıştırılmasından sonra fibrin yapıştırıcı, yüksek yapıştırıcı konsantrasyonu (500 IU/mL) sebebiyle saniyeler içinde etki göstermeye başlar. Bu nedenle fibrin yapıştırıcı bileşenlerinin uygulanması yarıda kesilirse, kanülde hemen tıkanma meydana gelebilir. Böyle bir durumda, uygulamaya devam etmeden hemen önce uygulama kanülünü yenisiyle değiştirin. Bağlantı parçasındaki delikler tıkanırsa, pakette sunulan yedek bağlantı parçasını kullanın.

Fibrin yapıştırıcı, örneğin endoskopik kullanım, minimal invazif cerrahi veya büyük veya erişmesi zor bölgelere uygulama için özellikle uygun olan ve BAXTER'in sunduğu diğer aksesuarlarla da uygulanabilir. Bu uygulama cihazlarını kullanırken, lütfen kullanım talimatlarına kesinlikle uyunuz.

Belirli uygulamalarda, taşıyıcı madde olarak ya da güçlendirme amacıyla kolajen örtü gibi biyo-uyumlu materyal kullanılır.

Sprey Uygulaması

TISSEEL LYO sprey cihazı kullanarak uygulanırken, basınç ve dokuya mesafenin üretici tarafından önerilen aşağıdaki aralıklar dahilinde olduğundan emin olunmalıdır.

<table>
<tr><th colspan="6">TISSEEL LYO sprey uygulaması için önerilen basınç, mesafe ve cihazlar</th></tr>
<tr><td>Cerrahi</td><td>Kullanılacak sprey seti</td><td>Kullanılacak aplikatör uçları</td><td>Kullanılacak basınç regülatörü</td><td>Hedef dokuya önerilen mesafe</td><td>Önerilen sprey basıncı</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Açık yara</td><td>Tisseel / Artiss Sprey Seti</td><td>Geçerli değildir</td><td>EasySpray</td><td rowspan="2">10-15cm</td><td rowspan="2">1,5-2,0 bar (21,8-29,0 psi).</td></tr>
<tr><td>Tisseel / Artiss Sprey Seti 10’lu ambalaj</td><td>Geçerli değildir</td><td>EasySpray</td></tr>
<tr><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td rowspan="8">Laparoskopik / minimal invazif prosedürler</td><td rowspan="8">Geçerli değildir</td><td rowspan="2">Duplospray MIS Aplikatör 20cm</td><td>Duplospray MIS Regülatör</td><td rowspan="8">2 – 5 cm</td><td rowspan="8">1,2-1,5 bar (18-22 psi)</td></tr>
<tr><td>Duplospray MIS Regülatör NIST B11</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Duplospray MIS Aplikatör 30cm</td><td>Duplospray MIS Regülatör</td></tr>
<tr><td>Duplospray MIS Regülatör NIST B11</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Duplospray MIS Aplikatör 40cm</td><td>Duplospray MIS Regülatör</td></tr>
<tr><td>Duplospray MIS Regülatör NIST B11</td></tr>
<tr><td></td><td>Duplospray MIS Regülatör</td></tr>
</table>

		Değiştirilebilir uç	Duplospray MIS Regülatör NIST B11		

<u>TISSEEL LYO'yu sprey şeklinde püskürtürken, kan basıncı, nabız, oksijen satürasyonu ve soluk sonu karbondioksit değerlerindeki değişimler, muhtemel hava veya gaz embolisi yönünden takip edilmelidir (Bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).</u>

TISSEEL LYO'yu kapalı torasik ve abdominal alanlarda uygulamak için, DuploSpray MIS uygulayıcı ve düzenleyici sistemi önerilmektedir. Lütfen DuploSpray MIS cihazının talimatlar kılavuzuna bakınız.

7. RUHSAT SAHİBİ

Baxter Turkey Renal Hizmetler A.Ş.

Sarıyer-İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2019/519

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

20/02/2019

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ