МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО
Приложение към
разрешение за употреба № 11-16188 / 05.04.07
Пр № 22/21.03.07
Ст. експерт

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TISSUCOL KIT
TWO – COMPONENT FIBRIN SEALANT
Steam – treated

ТИСУКОЛ КИТ
ДВУКОМПОНЕНТНО ФИБРИНОВО ЛЕПИЛО
Топлинно обработено с пара

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки TISSUCOL KIT съдържа 5 флакона със следните лекарствени вещества:

2.1 TISSUCOL, прах за слепващия протеинов разтвор, човешки, топлинно обработен с пара

След разтваряне на праха 1 ml TISSUCOL разтвор съдържа:

Clottable protein	75 - 115 mg
от който Fibrinogen	70 - 110 mg
Plasma fibronectin	2 - 9 mg
Factor XIII	10 - 50 U[1]
Plasminogen	40 - 120 µg

2.2 Aprotinin разтвор, разтворител за TISSUCOL прах

Aprotinin, говежди	3000 KIU/ml[2]

2.3 Thrombin 4, прах за thrombin разтвор, човешки, топлинно обработен с пара

След разтваряне на праха 1 ml Thrombin разтвор съдържа:

Thrombin	4 IU[3]

2.4 Thrombin 500, прах за thrombin разтвор, човешки, топлинно обработен с пара

След разтваряне на праха 1 ml Thrombin разтвор съдържа:

Thrombin	500 IU

2.5 Calcium chloride разтвор, разтворител за thrombin прах

Calcium chloride	40 µmol/ml

За помощните вещества вижте точка 6.1 Помощни вещества.

TISSUCOL, DUPLOCATH, DUPLIJECT, FIBRINOTHERM и TISSOMAT са търговски марки BAXTER AG. BAXTER е търговска марка на BAXTER International Inc. DUPLOTIP е търговска марка на BAXTER International Inc. и на Baxter Healthcare S.A.

[1] Една единица фактор XIII съответства на количеството фактор XIII, съдържащо се в 1 ml прясна нормална плазма.
[2] KIU = Kallidinogenase Inactivator Unit
[3] Една международна единица (IU) от thrombin се определя като активността, съдържаща се в 0,0853 mg от Първи международен стандарт на човешки тромбин.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА
Прахове и разтворители за фибриново лепило.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ
4.1 Терапевтични показания

TISSUCOL KIT е предназначен за постигане на хемостаза, за уплътняване или залепване на тъкан и за подпомагане процеса на ранево заздравяване. При някои от приложенията му се използва и биосъвместим материал какъвто е например collagen fleece (колагенова подложка), като носеща субстанция или като подсилващ материал. Показанията включват, но не се изчерпват с:

Хемостаза
Хемостаза при дифузни кръвотечения, след хирургически операции на стави или кости, аденоидектомия и тонзилектомия, както и след лицево – челюстни операции при пациенти със свързани с кръвотечения заболявания, уплътняване на простатното ложе след хирургическо отстраняване на простатата и т.н.

Уплътняване
Покриване и уплътняване на съдови протези, тимпанопластика, обработка на ликворни фистули и лезии на твърдата мозъчна обвивка, херметично уплътняване на шевове и скоби при белодробен паренхим и плевра, на шевове на трахея, бронхи и хранопровод, третиране на злокачествен плеврален излив, уплътняване на очните лещи след травми с перфорации, уплътняване линиите на хирургическия шев при чревни анастомози, допълнително уплътняване на вече направени микросъдови анастомози и т.н.

Залепване на тъкан
Залепване на паренхима при хирургически операции на бъбрек, черен дроб, слезка и панкреас, използване на спонгиоза - трансплантат при запълване на костни кухини и костни дефекти; за постигане на плевродезиз при спонтанен пневмоторакс, фиксиране на кожни присадки и ламба, фиксиране на остеохондрални фрагменти и имплантати, залепване на перифирни нерви, пластична хирургия след отваряне на максиларния синус и т.н.

Подпомагане процеса на ранево заздравяване
Трансплантиране на кожа върху деваскуларизирани и инфектирани области на приемателя, обработка на кожна некроза и лигавични язви, вграждане на хомоложни костни трансплантати и т.н.

4.2. Дозировка и начин на употреба
4.2.1. Дозировка

Необходимата доза TISSUCOL разтвор зависи от размера на повърхността, която трябва да бъде залепена или покрита, или от размера на дефекта, който трябва да бъде запълнен. Дозата зависи също така и от избрания начин на приложение.

Като обща препоръка при залепване на повърхности един TISSUCOL KIT 1.0ml (т.е. 1ml разтвор на TISSUCOL **плюс** 1 ml разтвор на Thrombin) би бил достатъчен за покриване на повърхност от най-малко 10 cm^2.

Когато фибриновото лепило се прилага чрез спрей - техника, същото количество ще бъде достатъчно за покриване на повърхност до 100 cm^2, в зависимост от специфичното показание и индивидуалния случай.

За да се избегне образуването на излишна гранулационна тъкан и да се осигури постепенна абсорбция на втвърденото фибриново лепило, е необходимо да се нанася само тънък слой от разтвора на TISSUCOL – Thrombin, или отделните компоненти.

Времето за втвърдяване на тъканното лепило зависи от концентрацията на използвания разтвор на Thrombin. Докато на лепилото са необходими от 30 до 60 секунди, за да се втвърди при концентрация на Thrombin 4 IU/ml, то този процес на втвърдяване ще бъде напълно завършен в рамките на няколко секунди, ако се използва по-високата концентрация на Thrombin от 500 IU/ml. По-високата концентрация на Trombin е необходима, когато се цели да се постигне хемостаза, докато по-ниската концентрация на Thrombin е подходяща за залепване на тъкани, тъй като тя осигурява време за адаптиране на раневите повърхности.

4.2.2 Начини на употреба

След приготвянето на TISSUCOL KIT по начина описан в параграф 6.6, компонентите на фибриновото лепило могат да се прилагат по следните начини:

I) <u>Едновременно приложение</u>

а) чрез използване на DUPLOJECT Клипс за две спринцовки, Съединяваща част и Апликационна игла

б) чрез използване на DUPLOJECT Клипс за две спринцовки, Спрей-наконечник и TISSOMAT - уред специално предназначен за контролиране налягането и дебита на движещия газ

в) чрез използване на DUPLOJECT Клипс за две спринцовки и DUPLOCATH Апликационен катетър

г) чрез използване на DUPLOJECT Клипс за две спринцовки и DUPLOTIP Апликатор

д) чрез предварително смесване (напр. със спонгиоза или костни фрагменти) чрез използване на DUPLOJECT Клипс за две спринцовки и свързваща част.

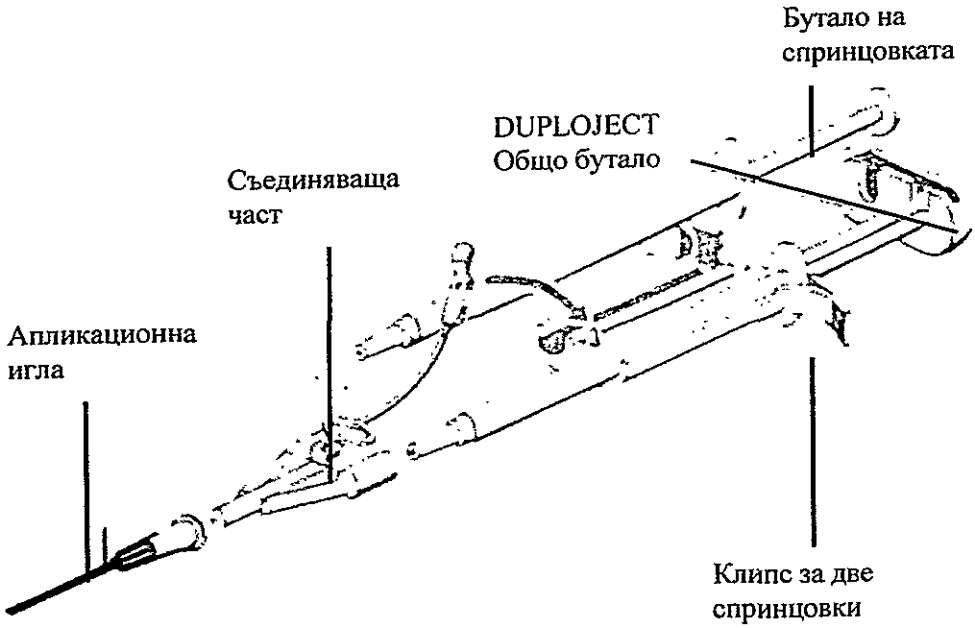
Забележка: За едновременно приложение чрез предварително смесване се препоръчва използването на Thrombin разтвор съдържащ 4 IU Thrombin/ml.

II). <u>Последователно приложение</u>

I. Едновременно приложение

Системата DUPLOJECT Клипс за две спринцовки позволява едновременно приложение на равни количества от двата компонента TISSUCOL разтвор и Thrombin разтвор и осигурява възможността те да бъдат смесени бързо и точно. Това е необходимо условие, за да достигне фибриновото лепило своята оптимална сила.

а) <u>Едновременно приложение чрез използване на DUPLOJECT Клипс за две спринцовки, Съединяваща част и Апликационна игла:</u>
DUPLOJECT Two-Syringe Clip се състои от две ложета за еднакви еднократни спринцовки и общо бутало, което позволява равни обеми от двата компонента да бъдат подавани през общата съединяваща част, преди да бъдат смесени в апликационната игла и изтласкани навън.



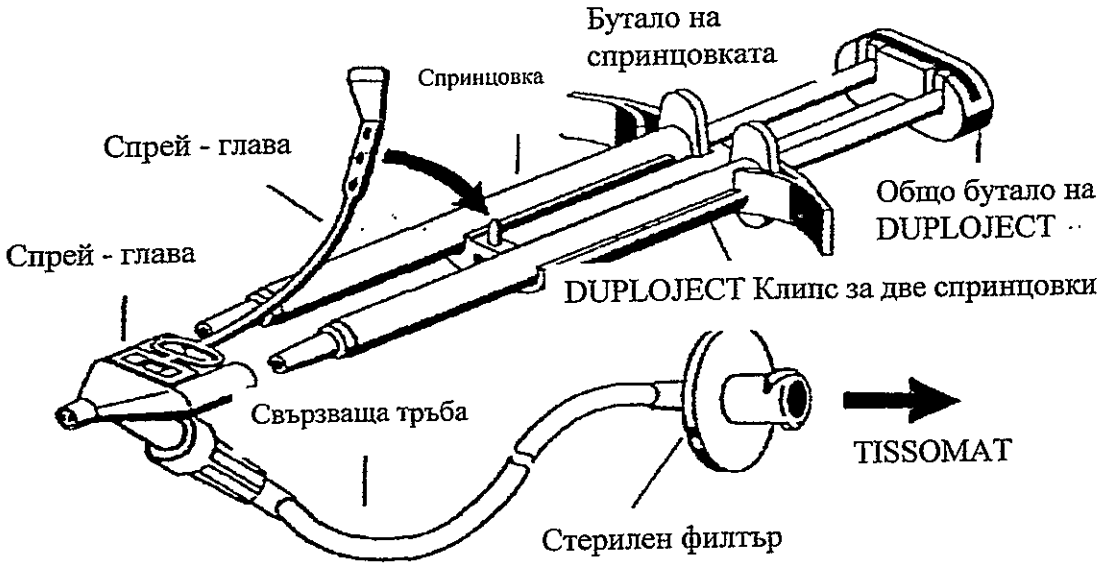
Указания за работа:

- Поставете напълнените с готови разтвори на TISSUCOL и Thrombin спринцовки в клипса. Двете спринцовки трябва да бъдат напълнени с равни обеми от разтворите и не трябва да съдържат въздушни мехурчета.
- Свържете накрайниците на двете спринцовки към общата съединяваща част, съблюдавайки за това тя да бъде сигурно и плътно фиксирана. Осигурете това чрез закопчаване на изхождащата от съединяващата част лентичка върху съответното място на DUPLOJECT Клипс за две спринцовки. Ако връзката не е добра и има изтичане, използвайте другата резервна съединяваща част. Ако нямате такава резервна в момента, използването на същата свързваща част е възможно, но е необходимо да се осигури максимална плътност на връзката, за да се предотврати риска от изтичане.
- Поставете една от апликационните игли върху общата съединяваща част. Не правете опит да остраните остатъчния въздух от вътрешността на съединяващата част или от апликационната игла, тъй като отворът на иглата може да залепне, преди да бъде приложено лепилото.
- Приложете фибриновото лепило (разтвора TISSUCOL–Thrombin) върху повърхността на приемателя или върху повърхностите на частите, подлежащи на залепване.

Ако приложението на компонентите на фибриновото лепило се прекъсне, настъпва незабавно слепване в иглата. Заменете апликационната игла с нова непосредствено преди да започнете приложението отново. Ако отворите на съединяващата част са запушени, използвайте резервната такава от опаковката.

б) Едновременно приложение чрез използване на DUPLOJECT Клипс за две спринцовки, Спрей - наконечник и TISSOMAT - уред за контролиране налягането и дебита на движещия газ

При третиране на широки раневи повърхности – както е при тъканна присадка (кожа) или за овладяване на капилярен тип кръвотечения, TISSUCOL разтвор и Thrombin разтвор могат да бъдат приложени по начина представен на фигурата по-долу:



Спрей - наконечникът се прикрепва към накрайниците на двете спринцовки. Като се използва общото бутало, двата разтвора се изтласкват през два съседни изходни отвора. От отделен отвор, разположен точно под двата изходни отвора, едновременно се изтласква струята газ, така че компонентите на лепилото да бъдат смесени оптимално в момента на тяхното разпръскване във вътрешността на спрей-главата. Пулверизирането се осъществява като се използва стерилен движещ газ (въздух под налягане или азот; налягане: приблизително 1.5-2 bar, 5-20 l/min). Обемът на разтворите, които ще се пулверизират, се контролира с помощта на DUPLOJECT буталото. Налягането и скоростта на движещия газ се контролират с TISSOMAT - уред специално предназначен за контролиране налягането и дебита на движещия газ. Спрей-наконечникът трябва да се използва само във връзка с TISSOMAT - уред специално предназначен за контролиране налягането и дебита на движещия газ. Не се препоръчва при приложението на TISSUCOL разтвор и Thrombin разтвор да се използва спрей-наконечник на други производители.

Забележка: Подробно описание на този начин на приложение е представен в придружаващата листовка на спрей-наконечника (Spray Set).

в) <u>Едновременно приложение чрез използване на DUPLOJECT Клипс за две спринцовки и DUPLOCATH Апликационен катетър</u>

Този начин на приложение на TISSUCOL разтвор и Thrombin разтвор е особено подходящ за оперативни места, където достъпът е труден, при употреба в минимално инвазивната хирургия чрез троакар, или при използване на ендоскоп.

Забележка: Подробно описание на този метод на приложение е включен в придружаващата листовка на DUPLOCATH Апликационен катетър.

г) <u>Едновременно приложение чрез използване на DUPLOJECT Two-Syringe Clip и DUPLOTIP Апликатори</u>

Този метод на приложение на TISSUCOL разтвор и Thrombin разтвор е особено подходящ за оперативни места, където достъпът е труден (напр. в неврохирургията, УНГ), както и в минимално инвазивната хирургия.

Забележка: Подробно описание на този метод на приложение е включен в придружаващата листовка на DUPLOTIP Апликатор.

д) Едновременно приложение чрез предварително смесване
Този начин на приложение се препоръчва само, когато се използва Thrombin в концентрация 4 IU/ml. Смесват се равни обеми от двата компонента на лепилото и веднага след това то се прилага върху повърхността на приемателя. Около една минута е времето, което имате на разположение за смесване на двете съставки, приложение на лепилото и адаптиране на раневите повърхности. Лепилото (TISSUCOL разтвор - Thrombin разтвор) може да бъде предварително смесено, напр. със спонгиоза за изпълване на костни дефекти.

II. Последователно приложение
При този начин на приложение двете спринцовки не се поставят в DUPLOJECT Клипс за две спринцовки, а се използват поотделно.
Разтворът на TISSUCOL се прилага към едната от повърхностите, подлежаща на залепване и равно количество от Thrombin разтвор се прилага върху другата повърхност; след това се залепват двете повърхности. Ако използвате висока концентрация на тромбин, бързото втвърдяване на фибриновото лепило оставя сравнително кратко време на разположение за адаптиране на повърхностите.

Забележка: След като двете съставки са вече нанесени, адаптирайте раневите повърхности. Двете части се притискат или държат с постоянен лек натиск в желаното положение за около 3-5 минути, за да се осигури плътното адхериране на фибриновото лепило към съседните тъкани.

При определени приложения се използва биосъвместим материал, като collagen fleece (колагенова подложка) като носител или за подсилване.

4.3. Противопоказания

TISSUCOL KIT не е показан за самостоятелно приложение при масивен и силен артериален или венозен кръвоизлив.

Известна свръхчувствителност към апротинин (или други говежди протеини) или към някое от другите вещества, съдържащи се в TISSUCOL KIT.

Трябва да се избягва инжектиране в носната лигавица, тъй като са наблюдавани тежки алергични-анафилактични реакции и могат да се появят тромбоемболични усложнения в областта на очната артерия.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

4.4.1. Специални предупреждения

TISSUCOL прах и Thrombin прах са произведени от човешка плазма. Когато се прилагат лекарствени продукти, произведени от човешка кръв или плазма, не могат да се изключат напълно инфекциозни заболявания, дължащи се на предаване на инфекциозни агенти. Това се отнася също и за патогени с неизвестен досега произход. Рискът от предаване на инфекциозни агенти се намалява чрез:

- подбор на дарителите чрез преглед и скрининг на отделните дарявания и плазмени пулове за HBsAg и антитела към HIV и HCV
- изследване на плазмените пулове за геномен материал за HIV-1, HIV-2, HAV, HCV, HBV и parvovirus B19
- процедурите за вирусно отстраняване/инактивиране, включени в производствения процес трябва да бъдат валидирани, като се използват моделни вируси. Тези процедури се считат за ефективни за HIV-1, HIV-2, HAV, HBV и HCV.

Използваните процедури за вирусно отстраняване/инактивиране могат да имат ограничена стойност срещу не-обвитите вируси като parvovirus B19. Parvovirus B19 може да бъде сериозно опасен за бременни жени (инфекция на плода), както и при лица с имунен дефицит или повишено производство на еритроцити (напр. хемолитична анемия).

4.4.2. Специални предпазни мерки

1. При пациенти с алергична нагласа или известна свръхчувствителност към лекарствени продукти, както и при пациенти предварително лекувани с апротинин трябва да бъде направена внимателна оценка на отношението риск/полза. Препоръчва се приложението на антихистаминови препарати преди лечението с апротинин.
2. **TISSUCOL KIT не трябва да се прилага интраваскуларно поради риск от анафилактични реакции и/или тромбоемболични усложнения, които могат да бъдат животозасрашаващи. TISSUCOL KIT трябва да бъде прилаган с повишено внимание най-вече в сърдечно-съдовата хирургия, за да се намали до минимум риска от интраваскуларно приложение.**
3. **Инжектирането на TISSUCOL KIT в меките тъкани носи риск от анафилактоидна реакция.**

Следователно TISSUCOL и/или Thrombin разтвор/и трябва да се прилагат само локално. При добре обосновани случаи, обаче, когато е показано инжектирането на TISSUCOL и/или Thrombin разтвор/и в тъкани трябва да се направи внимателен анализ на отношението риск-полза във всеки отделен случай.

При лечение на кръвотечения от язви чрез субмукозно приложение на фибриновото лепило в кухи органи (стомах, дуоденум) са наблюдавани следните случаи:

- Въвеждането на канюлата в стената на органа води до случайна перфорация, която в редки случаи може да доведе до наранявания на съседни органи и тъкани.
- В един случай неумишленото инжектиране на фибриново лепило в кръвоносен съд е довело до тежки исхемични усложнения вследсвие на тромбоемболични процеси в съседните коремни органи (черен дроб, панкреас, стомах, слезка). За да се намали риска от тези усложнения при всички обстоятелства трябва да се има пред вид следното: **Приложението на повече от 1 ml (0,5 ml TISSUCOL разтвор и 0,5 ml Thrombin разтвор) в еднократно инжектиране трябва да се избягва.** Ако субмукозното инжектиране на фибриновото лепило няма хемостатичен ефект или има само недостатъчен ефект, или кръвотечението продължава със същия интензитет след известно време и апликационният катетър все още е на мястото си, трябва да се има предвид възможността от неправилно инжектиране на фибриновото лепило в кръвоносен съд.
  Ако хемостаза не може да се постигне с приложението на споменатите по-горе еднократни дози, трябва да се извършат съответни хирургически процедури.
- Инжектирането в субмукозните мембрани на стомаха или дуоденума може в редки случаи да доведе до образуване на местен вътрестенен хематом, който може да причини особено в областта на стената на дуоденума компресия на панкреасния канал. Като последствие могат да се развият симптоми на остър панкреатит.

4. TISSUCOL KIT не трябва да се използва за уплътняване/залепване при невроанастомози, тъй като високото съдържание на апротинин в TISSUCOL

разтвор (3000 KIU/ml) забавя абсорбцията на фибриновото лепило и то не може да бъде изключено като причина за образуване на фиброза.[4]

5. Фибриновото лепило може да се приложи чрез напръскване, като се използва сгъстен въздух. Всяко приложение на сгъстен въздух може да е свързано с риск от въздушна емболия, газов емфизем или руптура на тъкан или орган, която може да бъде животозастрашаваща. Последващото приложение чрез спрей-наконечник на фибриновото лепило не трябва да бъде извършвано в затворено телесно пространство. Приложението чрез напръскване трябва да бъде извършвано само под визуален контрол чрез използването на TISSOMAT - уред специално предназначен за контролиране налягането и дебита на движещия газ, **като минималното разстояние трябва да бъде 10 cm**.
   Не се препоръчва приложението чрез спрей-техника на TISSUCOL разтвор и Thrombin разтвор да става с устройства от други производители. TISSOMAT-уредът за контролиране налягането и дебита на движещия газ и спрей-наконечникът се предлагат от BAXTER.
6. Тъй като TISSUCOL разтвор и Thrombin разтвор могат да се денатурират след контакт с разтвори, съдържащи алкохол, йод или тежки метали (напр. в дезинфектанти), тези субстанции трябва да бъдат отстранявани преди приложение.
7. Ако е възможно, всички съседни тъкани около мястото на приложение е желателно да се покриват преди да се приложат TISSUCOL разтвор и Thrombin разтвор.
8. За да се избегне залепване на фибриновото лепило към ръкавиците или инструментите, добре е те да се навлажняват с физиологичен разтвор преди контакт с него.
9. Препоръчва се при възможност всеки път, когато се прилага TISSUCOL KIT в историята на заболяването на пациента да се отразява името и партидния номер на продукта.

4.5. Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействия
Не са известни. TISSUCOL KIT може да се прилага и при напълно хепаринизирани пациенти (напр. при екстракорпорално кръвообращение).

4.6. Употреба по време на бременност и кърмене
Не са докладвани нежелани реакции по време на бременност или кърмене. Съгласно принципно приетите препоръки по време на бременност или кърмене лекарствените продукти трябва да бъдат прилагани само при строги показания.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини
Не се разглеждат.

4.8. Нежелани лекарствени реакции
Изброените по-долу нежелани лекарствени реакции се базират на постмаркетинговото наблюдение за приложението на тази група продукти. Тяхната честота е определена въз основа на следния критерий: много чести (≥ 10 %), чести (<10%-≥ 1%), нечести (<1%-≥1°/∞), редки (<1°/∞-≥1/10 000) и много редки (<1/10 000).

---

[4] За уплътняване/залепване на невроанастомози обикновено се използва Tissucol разтвор с приблизително 100 KIU Aprotinin/ml, за да се осъществи пълна абсорбция на фибриново лепило за кратко време (около 2 дни). Подходяща концентрация може да бъде получена както е описано в т. 6.6. Приготвяне на разтвор Tissucol – Забележка.

Изброените по-долу нежелани лекарствени реакции отразяват вида на нежеланите реакции, които са докладвани за TISSUCOL KIT или може да са свързани с неговото приложение. Тяхната честота е <1/10 000, т.е. много редки.

Нарушения на Сърдечната система

- Брадикардия, тахикардия

Гастроинтестинални нарушения

- Гадене

Нарушения в общото състояние и на мястото на приложение

- Реакции на свръхчувствителност

Нарушения на Имунната система

- Анафилактични реакции, алергични реакции, анафилактичен шок, уртикария

Травма, отравяне и усложнения от процеса на приложение

- Анафилактоидни реакции

Проучвания

- Понижаване на кръвното налягане

Респираторни, торакални и медиастинални нарушения

- Апное

Кожни и подкожни нарушения

- Пруритус

Съдови нарушения

- Зачервяване, хипотония, тромбоемболични нарушения

Много рядко анафилактични и анафилактоидни реакции могат да се появят след повторно приложение на TISSUCOL KIT, системно приложение на апротинин и/или известна свръхчувствителност към апротинин, ако не е приложена профилактична премедикация.

Дори когато повторното приложение на TISSUCOL KIT е понесено добре, последващо приложение на TISSUCOL KIT или системно приложение на апротинин могат да доведат до тежки анафилактични реакции. Симптомите, свързани с алергични/анафилактични реакции, включват зачервяване, уртикария, сърбеж, гадене, понижаване на кръвното налягане, тахикардия или брадикардия, задух, тежка хипотенсия и анафилактичен шок.

В случай на анафилактични реакции приложението трябва да се спре и да се приложат спешни мерки според съвременните препоръки за лечение на шок.

В много редки случаи тези реакции се появяват при пациенти, получаващи апротинин или TISSUCOL KIT за първи път.

TISSUCOL KIT не трябва да се прилага интраваскуларно поради риск от анафилактични реакции и/или тромбоемболични усложнения, които могат да бъдат животозасрашаващи. TISSUCOL KIT трябва да бъде прилаган с повишено внимание най-вече в сърдечно-съдовата хирургия, за да се намали до минимум риска от интраваскуларно приложение.

Инжектирането на TISSUCOL KIT в меки тъкани носи риск от анафилактоидна реакция. Следователно TISSUCOL и/или Thrombin разтвор трябва да се прилагат само локално. При добре обосновани случаи, обаче, когато е показано инжектирането на TISSUCOL и/или Thrombin разтвор/и в тъкани, трябва да се направи внимателен анализ на отношението риск-полза във всеки отделен случай (вижте точка 4.4.2. Специални предпазни мерки).

За информация относно вирусната безопасност вижте точка 4.4.

4.9. Предозиране
TISSUCOL KIT трябва да се прилага само в тънък слой. Дебелият слой може да повлияе негативно ефикасността на продукта и процеса на ранево оздравяване.

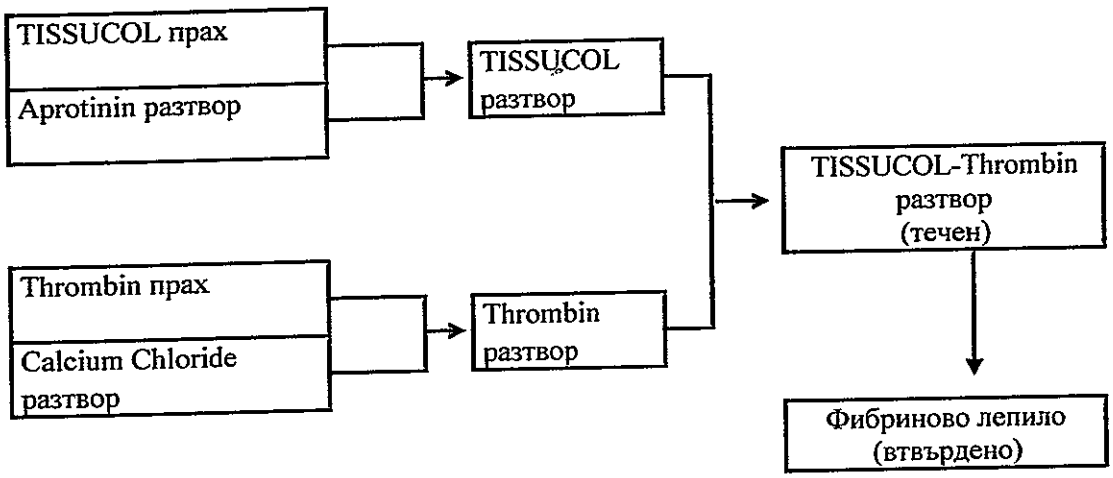
5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Кръв и кръвообразуващи органи / антихеморагици / витамин К и други хемостатици / кръвни коагулационни фактори.
АТС код: B02BC

TISSUCOL KIT е биологично дву-компонентно лепило. Компонентите (TISSUCOL разтвор и Thrombin разтвор) се смесват по време или непосредствено преди приложение (вижте т. 4.2.2. Начини на приложение). Това води до образуване на вискозен Tissucol-Thrombin разтвор, който бързо се преобразува в бяла, еластична маса (фибриново лепило), която здраво се свързва към тъканите. Този процес наподобява основните етапи на физиологичния процес на кръвосъсирване и се използва за постигане на хемостаза, за залепване или уплътняване на тъканите и за подпомагане процеса на ранево заздравяване.

Процесът може да бъде илюстриран чрез следната диаграма:



5.2. Фармакокинетични свойства
Когато компонентите на фибриновото лепило влизат в контакт един с друг, полимеризацията (превръщането на фибриногена във фибрин и кръстосаното свързване на фибрина) започва веднага и води до образуване на мрежа от фибриново лепило за няколко секунди.
Втвърденото фибриново лепило се абсорбира напълно в хода на процеса на ранево заздравяване

5.3 Предклинични данни за безопасност
Поради неговото естество, както и специалния начин на приложение и механизъм на действие (обикновено еднократно, само в извънредни случаи повторно приложение на малки обеми; локална ефективност), липсват предклинични данни за безопасност на TISSUCOL KIT при остра токсичност, подостра и хронична токсичност,

канцерогенност или стимулиране на имунната система. Нито един от протеините, съдържащи се в TISSUCOL KIT, както и калциевият хлорид не притежават мутагенни ефекти.

Проучванията при животни плъхове показват, че TISSUCOL KIT е безопасен по отношение на локална токсичност.

Високи дози апротинин, инжектирани венозно при бременни плъхове, нямат ембриотоксичен или тератогенен ефект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Помощни вещества

6.1.1. Помощни съставки в TISSUCOL прах

Human Albumin
Glycine
Sodium Chloride
Sodium Citrate
Tyloxapol (Triton WR1339)

6.1.2. Помощни съставки в разтвора на Aprotinin

Water for injections

6.1.3. Помощни съставки в Thrombin прах

Sodium Chloride
Glycine

6.1.4. Помощни съставки в разтвора на калциев хлорид

Water for injections

6.2. Физико-химични несъвместимости

Лекарственият продукт не трябва да бъде смесван с лекарствени продукти различни от описаните в точка 6.6.
TISSUCOL и Thrombin разтвори могат да бъдат денатурирани при контакт с разтвори, съдържащи алкохол, йод или тежки метали.

6.3. Срок на годност

TISSUCOL KIT има срок на годност 30 месеца. Срокът на годност е отбелязан върху опаковката.

Физичната и химична стабилност на готовите TISSUCOL и Thrombin разтвори е установена 6 часа на стайна температура до 37°C. Разтворенят вече продукт не трябва да се връща обратно за съхранение в хладилник.

6.4. Специални указания за съхранение

TISSUCOL KIT трябва да се съхранява при температура от 2° C до 8° C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Да не се замразява.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Наборът за разтваряне и приложение (DUPLOJECT System) може да се съхранява при температура от 2° C до 8° C, както и на стайна температура.

6.5. Данни за опаковката

Вид на първичната опаковка:
Всички компоненти на TISSUCOL KIT се предлагат в стъклени флакони, отговарящи на изискванията на Ph.Eur. Флаконите, съдържащи TISSUCOL прах са с магнитна бъркалка.
Флаконите са със запушалки от халогенобутилов каучук.

Съдържание:
Всяка опаковка TISSUCOL KIT съдържа:

- 1 флакон, съдържащ TISSUCOL прах
- 1 флакон, съдържащ Thrombin 4 IU/ml прах
- 1 флакон, съдържащ Thrombin 500 IU/ml прах
- 1 флакон, съдържащ Aprotinin разтвор
- 1 флакон, съдържащ калциев хлорид разтвор
- 1 набор за разтваряне и приложение

TISSUCOL KIT се предлага в опаковки от 0,5 ml, 1,0 ml, 2,0 ml и 5,0 ml.

6.5.1. Набор за разтваряне и приложение

Всеки набор съдържа *един стерилен* комплект от изделия за разтваряне при нестерилни условия и един двоен стерилен набор от изделия за приложение при стерилни условия.

Наборът за разтваряне съдържа 2 еднократни игли и една еднократна спринцовка със синя скала и една спринцовка с черна скала.

Наборът за приложение се състои от 2 еднократни игли, една еднократна спринцовка със синя скала и една спринцовка с черна скала, един DUPLOJECT Клипс за две спринцовки, 2 свързващи системи и 4 апликационни игли.

Детайлите относно разтваряне и приложение вижте съответно в раздела 6.6 Указания за използване и 4.2 Начини за приложение.

Наборът за разтваряне и приложение (DUPLOJECT System) е стерилен и апирогенни в затворена и неувредена опаковка и е стерилизиран с етиленов оксид.

Само за еднократна употреба. Да не се стерилизира повторно!
Допълнителни уреди, свързани с приложението на TISSUCOL KIT, които се предалагат от BAXTER:

TISSOMAT	Контролно устройство за движещия газ газ с включващ педал, манометър, редуциращ вентил и тръба под налягане
SPRAY SET	Стерилна еднократна система, състояща се от стерилен филтър, свързваща тръба и два спрей-наконечника
DUPLOCATH APPLICATION CATHETERS	Стерилни, еднократни Апликационни катетри
DUPLOTIP APPLICATORS	Стерилни, еднократни апликатори

6.6. Указания при употреба

Приготвяне на компонентите

Преди разтваряне на компонентите на фибриновото лепило каучуковите запушалки на всички флакони трябва да се дезинфекцират.

I. Приготвяне на разтвор TISSUCOL (Първа компонента)

TISSUCOL прах се разтваря с Aprotinin разтвор от 3000 KIU/ml за да се получи TISSUCOL разтвор. За да се постигне по - ниска концентрация на апротинин, Aprotinin разтвор се разрежда със стерилна вода за инжекции.

Забележка: За залепване на нерв / уплътняване на невроанастомози се използва концентрация на Aprotinin от 100 KIU/ml. За получаване на тази концентрация се разрежда 0.2ml Aprotinin с 5 ml вода за инжекции.

Когато се запълват костни дефекти със смес от фибриново лепило и спонгиоза, апротинин обикновено не се добавя. Разтварянето на TISSUCOL прах се извършва с необходимото количество вода за инжекции.
Има два основни начина за разтваряне на TISSUCOL прах:

1. Като се използва FIBRINOTHERM, уред за затопляне и бъркане.
2. Във водна баня при температура 37°C.

Разтваряне чрез използване на уредът FIBRINOTHERM:
Уредът FIBRINOTHERM поддържа постоянна температура 37°C. Той също така скъсява времето за разтваряне на TISSUCOL прах посредством магнитната бъркалка, съдържаща се във всеки флакон с TISSUCOL прах. Бъркалката се върти от магнит в уреда FIBRINOTHERM.

1. Флаконите, съдържащи лиофилизирания TISSUCOL прах и разтвор на Aprotinin се поставят в съответните по размер отвори на FIBRINOTHERM и се включват (с помощта на оранжевото копче). Изчаква се докато сигналната лампа престане да свети, което показва, че уредът FIBRINOTHERM е достигнал 37 °C. Флаконите се затоплят за около десет минути.
2. Разтворът на Aprotinin се прехвърля във флакона, съдържащ лиофилизирания TISSUCOL прах, като се използва една игла и спринцовката със синя скала, която е включена в единичния набор за разтваряне.
3. Флаконът с TISSUCOL прах се поставя в най - широкия отвор на FIBRINOTHERM, ако е необходимо се използва адаптор. Бъркалката се включва (чрез зеленото копче) и съдържанието на флакона се разбърква в продължение на 8-10 минути.

Разтваряне на TISSUCOL прах чрез използване на водна баня:

- Флаконите с лиофилизирания TISSUCOL прах и Aprotinin разтвор се затоплят около 10 минути на водна баня при температура 37°C. (Да не се затоплят при температура по-висока от 40°C).
- Aprotinin разтвор се прехвърля във флакона, съдържащ TISSUCOL прах, като се използва една игла и спринцовката със синя скала, включена в стерилния набор за разтваряне
- Флаконът с TISSUCOL прах се връща отново във водната баня при 37°C за около една минута.
- Флаконът се разклаща енергично и за кратко време чрез кръгови движения, но без прекомерно образуване на пяна. Флаконът се поставя обратно във водната баня и периодично се проверява за пълното му разтваряне (вижте **"Забележка"**).

Забележка: В случай, че няма да бъде използван веднага, готовият разтвор на TISSUCOL трябва да бъде оставен на 37 °C без разбъркване. За постигане на хомогенност бъркалката се включва съвсем за кратко преди изтеглянето на TISSUCOL разтвора със спринцовката със синя скала, включена в стерилния набор за приложение.

Винаги да се проверява дали TISSUCOL прах е напълно разтворен: разтварянето е пълно, когато не се виждат неразтворени частици срещу светлина. При наличие на частици, флаконът се поставя на 37°C за още няколко минути и разтворът се разбърква както преди.

В случай че няма да бъде използван веднага, готовият разтвор TISSUCOL трябва да бъде оставен на 37°C. За да постигнете хомогенност, флаконът се разклаща леко чрез кръгови движения преди TISSUCOL разтвор да бъде изтеглен със спринцовката със синя скала, включена в двойния стерилен набор за приложение.

Готовият TISSUCOL разтвор се изтегля от флакона при стерилни условия.

II. Приготвяне на Thrombin разтвор (Втора Компонента)

В зависимост от необходимата концентрация на тромбин, съдържанието на флакона с разтвор на калциев хлорид се прехвърля или във флакона, съдържащ Thrombin 500 (бързо втвърдяване) или в този, съдържащ Thrombin 4 (бавно втвърдяване). Използва се втората игла и спринцовка с черна скала в единичния стерилен набор за разтваряне.

Прахообразният материал се разбърква за кратко и след това Thrombin разтвор се поставя на 37 °C до неговата употреба. Преди употреба изтеглете Thrombin разтвор от флакона, като използвате втората игла и спринцовка с черна скала, включена в двойния стерилен набор за приложение.

Забележка: Спринцовките и иглите, използвани за разтваряне на едната съставка не трябва да се използват за разреждане на Aprotinin разтвор или за приготвяне на другата съставка, тъй като това може да доведе до втвърдяване на този компонент във флакона или спринцовката.

Унищожаване на използваните продукти

Всеки неизползван продукт трябва да бъде унищожен в съответствие с националните указания за работа с отпадъци.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА.

BAXTER AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna, Austria

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ОТ ЗЛСАХМ.

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ.

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА.

Август 2004