

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

П  
 ОДОЗ  
 ДАТА 17-0326/27.11.2009  
 ПУ-20090532/27.11.2009

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ТИСИЛ ЛИО, прахове и разтворители за тъканно лепило  
 TISSEEL LYO, powders and solvents for sealant

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

**Компонент 1: Залепващ протеинов разтвор**

Залепващ протеинов концентрат, лиофилизиран (ТИСИЛ прах), приготвен с аprotининов разтвор

Човешки фибриноген (като коагулиращ протеин) 91 mg<sup>1</sup>/ml  
 Аprotинин (говежди) 3000 KIU<sup>2</sup>/ml

Помощни вещества:  
 Полисорбат 80 0,6 – 1,9 mg/ml

**Компонент 2: Тромбинов разтвор**

Тромбин, лиофилизиран, приготвен с разтвор на калциев хлорид

Човешки тромбин 500 IU<sup>3</sup>/ml  
 Калциев хлорид 40 µmol/ml

1, 2 или 5 ml залепващ протеинов разтвор и 1, 2 или 5 ml тромбинов разтвор. Смесени те дават 2, 4 или 10 ml готов за употреба разтвор.

След смесване	1 ml	2 ml	4 ml	10 ml
<b>Компонент 1: Залепващ протеинов разтвор</b>				
Човешки фибриноген (като протеин)	45,5 mg	91 mg	182 mg	455 mg
Аprotинин	1500 KIU	3000 KIU	6000 KIU	15000 KIU
<b>Компонент 2: Тромбинов разтвор</b>				
Човешки тромбин	250 IU	500 IU	1000 IU	2500 IU
Калциев хлорид	20 µmol	40 µmol	80 µmol	200 µmol

ТИСИЛ ЛИО съдържа човешки фактор XIII, едновременно пречистен с човешкия фибриноген в количество 0,6 – 5 IU/ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

<sup>1</sup> Съдържащи се в обща протеинова концентрация от 96 - 125 mg/ml

<sup>2</sup> 1 EPU (Една Единица по Европейска Фармакопея) отговаря на 1800 KIU (Единици Калидиногеназа Инактиватор)

<sup>3</sup> Тромбиновата активност е изчислена според настоящият СЗО стандарт за определяне на тромбин



### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прахове и разтворители за тъканно лепило

Лиофилизираните съставки са хигроскопични, бели или с леко жълто оцветяване, с прахова или зърниста консистенция; течните съставки са бистри, безцветни или леко жълтеникави разтвори.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Спомагателно лечение, когато стандартните хирургически методи са недостатъчни (вижте точка 5.1.)

- за подобряване на хемостазата
- като тъканно лепило за подобряване на зарастването на рани или като помощно средство за затваряне на шевове в съдовата хирургия, при стомашно-чревни анастомози, в неврохирургията и при хирургични интервенции, при които е възможен контакт с цереброспинални течности или с твърдата мозъчна обвивка (*dura mater*) (напр. при оториноларингологични операции, в очната хирургия или при свързаната с гръбначния стълб хирургия)
- за залепване на тъкани, за да се подобри прилепването на отделена тъкан (напр. тъканни имплантанти, трансплантанти, кожни присадки [mesh grafts])

Доказана е ефективността при напълно хепаринизирани пациенти.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

ТИСИЛ ЛИО е предназначен само за болнична употреба от лекари или хирурзи със съответен опит (специалност).

##### *Дозировка*

Количеството и честотата на приложение на ТИСИЛ ЛИО винаги се определя от клиничните нужди на пациента.

Дозата, което трябва да се приложи, се определя от различни фактори, включващи вида на хирургическата намеса, размера на засегнатия участък, предвиждания начин на приложение и от това колко пъти ще се използва.

Дозата на продукта трябва да се определя индивидуално за всеки отделен случай от лекуващия лекар. При клинични проучвания са предписвани единични дози от 4 до 20 ml. При някои процедури (напр. травматични увреждания на черния дроб, залепване на големи площи от изгаряния) може да са необходими по-големи обеми.

Използваното в началото на лечението количество от продукта трябва да отговаря на анатомичната структура или на размера на третираното място и да е достатъчно, за да покрива напълно засегнатата област. При нужда може да се приложи повторно.

Като ориентир за залепването на площи важи: 1 опаковка ТИСИЛ ЛИО 2 ml (т. е. 1 ml ТИСИЛ-разтвор плюс 1 ml тромбинов разтвор) е достатъчна за площ от поне 10 cm<sup>2</sup>.

Когато ТИСИЛ ЛИО се нанася под формата на спрей, същото количество е достатъчно за покриване на значително по-големи площи, в зависимост от специфичните индикации и индивидуалния случай.

Препоръчва се ТИСИЛ ЛИО да се нанася на възможно по-тънък слой, за да се избегне прекомерно образуване на грануляционна тъкан и да се постигне постепенно резорбиране на



втвърденото фибриново лепило.

#### ***Начин на приложение***

За приложение върху лезия.

Пригответе разтвора, както е описано в точка 6.6.

Преди приложение повърхността на раната трябва да е по възможност добре подсушена. Подробни инструкции ще намерите в точка 6.6.

При хирургически процедури, изискващи минимални количества фибриново лепило, се препоръчва да се отстранят и изхвърлят първите няколко капки от продукта.

#### **4.3 Противопоказания**

Приложението на ТИСИЛ ЛИО самостоятелно не е показано за лечение на масивни и силни артериални или венозни кръвоизливи.

ТИСИЛ ЛИО не е показан за заместване на кожни шевове с цел затваряне на рани.

ТИСИЛ ЛИО никога не трябва да се прилага вътресъдово. Вътресъдовото приложение може да доведе до животозастрашаващи тромбоемболични инциденти.

Свръхчувствителност към активните вещества или някои от помощните средства.

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Само за приложение върху лезии. Да не се прилага вътресъдово.

При случайно вътресъдово приложение по невнимание могат да възникнат животозастрашаващи тромбоемболични инциденти.

Преди приложението на ТИСИЛ ЛИО покрийте грижливо всички части на тялото, извън третираната област, за да се избегне нежелано срастване на тъкани.

За да се осигури адекватно смесване на залепващия протеинов компонент с тромбиновия компонент първите няколко капки от продукта трябва да се отстранят от канюлата за приложение и изхвърлят.

Както при всички протеинови продукти не могат да се изключат алергични реакции на свръхчувствителност. Проявите на реакциите на свръхчувствителност могат да са кожни обриви, генерализирана уртикария, чувство за стягане в гърдите, хрипове, хипотония и анафилаксия. При проява на тези симптоми приложението трябва да се прекъсне незабавно.

В две ретроспективни, нерандомизирани проучвания в съдова хирургия и поставянето на байпас на пациенти, третирани с фибриново лепило, показаха статистически значимо повишен риск от смъртност. Макар че тези проучвания да не обосновават причинно-следствена връзка, принципната връзка между повишения риск и третирането с ТИСИЛ не може да се изключи. Поради това е необходимо особено внимание, за да се избегне нежелано вътресъдово приложение.

Непременно трябва да се избягва инжектирането в лигавицата на носа, тъй като това може да доведе до усложнения от типа тромбоемболия в областта на очната артерия (*arteria ophthalmica*).

Инжектиране на ТИСИЛ ЛИО в тъканите носи риск от локално увреждане на тъканите.

ТИСИЛ ЛИО трябва да се нанася само на тънък слой. Прекалено дебел слой лепило на съсирека може да се отрази отрицателно върху ефективността на продукта и на възстановяването.



на раната.

ТИСИЛ ЛИО съдържа говежди протеин (апротинин). И в случаите на стриктно локално приложение съществува риск от анафилактична реакция, която се дължи на говеждия апротинин. При пациенти, предварително излагани на въздействието на лекарствения продукт, рискът изглежда повишен, дори и преди това лекарствения продукт да е понесен добре. Поради това всяко прилагане на апротинин или съдържащи апротинин продукти трябва да се отбелязва в анамнезата.

При анафилактични реакции или тежки реакции на свръхчувствителност приложението трябва да се спре незабавно и да се предприемат валидните към момента стандартни мерки за шоково лечение.

Полисорбат 80 може да предизвика локално ограничени дразнения и възпаления на кожата, напр. контактен дерматит.

Стандартните мерки за предотвратяване на трансмисивни инфекции, които могат да се предават чрез произведени от човешка кръв или плазма лекарства, включват подбор на кръводарители, скрининг на индивидуалните дарявания и на сборните плазми за специфични маркери и предприемането на ефективни мерки при производството за инактивиране/отстраняване на вирусите. Въпреки това при прилагането на произведени от човешка кръв или плазма лекарствени продукти не могат напълно да се изключи предаването на инфекциозни заболявания. Това се отнася и до неизвестни досега по природа вируси или други патогени.

Тези мерки се считат ефективни за обвитите вируси като HIV, HBV и HCV, както и за необвития вирус на HAV.

При някои необвити вируси, напр. малките вируси от фамилия parvoviridae, напр. при parvovirus B19 тези мерки могат да имат само ограничен ефект. Инфекциите с parvovirus B19 могат да имат тежки последствия при бременни (инфекции на плода) и пациенти с дефекти на имунната система или с повишена еритропоеза (напр. хемолитична анемия).

В интерес на пациента се препоръчва при всяко прилагане на ТИСИЛ ЛИО да се документира наименованието на продукта и номера на партидата, за да може да се направи връзка между пациента и продукта.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. Както други подобни продукти или тромбинови разтвори, продуктът може при контакт с разтвори, съдържащи алкохол, йод или тежки метали (напр. антисептични разтвори) да се денатурира. Преди приложение на продукта такива вещества трябва да се отстранят максимално добре.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

Безопасността на фибринови лепила/хемостатици по време на бременност и кърмене не е изследвана в контролирани клинични проучвания. Проведените с животни изследвания не могат да бъдат достатъчно надежден източник на информация за преценката на безопасността по отношение на репродуктивната способност, развитието на ембриона и плода, протичането на бременността, както и перинаталното развитие.

Поради това по време на бременност и кърмене препаратът трябва да се прилага само при ясни индикации.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Неприложимо.





#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

В редки случаи при пациенти лекувани с фибриново лепило/хемостатици могат да възникнат реакции на свръхчувствителност или алергични реакции (които, без да се ограничават само до ангиоедема, парене и бødeжи на мястото на приложение, брадикардия, бронхоспазъм, втрисане, респираторни оплаквания, временно зачервяване на кожата, генерализирана уртикария, главоболие, кожни обриви, хипотония, летаргия, гадене, пруритус, безпокойство, тахикардия, стягане в гърдите, изтръпване, повръщане, хрипове).

В единични случаи тези реакции могат да прераснат в тежки анафилактични прояви. Такива реакции могат да се наблюдават особено тогава, когато продукта е прилаган няколкократно или при пациенти, при които вече е имало прояви на свръхчувствителност към апротинин (вж. точка 4.4) или други съставки на продукта.

Дори и когато няколкократното лечение с ТИСИЛ ЛИО е било понасяно добре, допълнителното приложение на ТИСИЛ ЛИО или системното лечение с апротинин могат да имат като последствие тежки анафилактични реакции.

В редки случаи могат да се образуват антитела срещу съставки на фибриновото лепило/хемостатика.

Случайното вътресъдово инжектиране може да доведе до тромбоемболия. Освен това съществува риск от анафилактична реакция (вж. точка 4.4).

За информация за безопасността по отношение на трансмисивни инфекции виж точка 4.4.

В 3 клинични проучвания се съобщава за следните нежелани реакции. Нито една от тях не е класифицирана като тежка или сериозно.

По време на клинично проучване в сърдечно-съдова хирургия, при която с ТИСИЛ са лекувани 157 пациенти, са наблюдавани 2 случая на повишени нива на фибриновия D-димер. Въпреки това, стойностите не са надхвърлили описаните в литературата стойности след такива хирургични интервенции. Постоперативно повишение на D-димер може да се дължи поне отчасти на разграждането на фибриновото лепило.

В проучване за резекция на аксиларен лимфен възел с ТИСИЛ са лекувани 79 пациенти. Най-честите нежелани реакции са били сероми (13 случая) и болка в крайника (4 случая). Но все пак средният брой на случаите на сероми (с или без връзка) и обусловените от метода болки в групата на лекуваните с ТИСИЛ пациенти и в контролната група на нелекувани пациенти в това проучване е съпоставим (21,5 % срещу 18,3%). Други нежелани реакции бяха: по 2 случая на гадене, постоперативна инфекция на раните и постоперативни болки и по 1 случай на повишена телесна температура, повишено ниво на фибрин-деградационните продукти, сензорни нарушения, обрив, тромбоза на аксиларните вени и хипотония.

В проучване с протезиране на тазобедрена става с ТИСИЛ са лекувани 53 пациенти. Не са наблюдавани нежелани реакции, свързани с продукта.

Свързаните с продукта нежелани реакции, наблюдавани при клинични изпитвания, проведени в областите на сърдечно-съдовата хирургия и отстраняването на лимфни възли са изброени в таблицата по-долу съгласно MedDRA-базата данни на системно-органните класове. Тъй като индикациите на проучванията бяха прекалено различни, за да могат да се обобщят данните, цитираната честота се базира на броя на пациентите в съответното проучване.



Системо-органи класове	Нежелани реакции	Брой случаи/брой лекувани пациенти
Нарушения на кръвта и лимфната система	Повишаване на фибриновия D-димер	2 от 157
	Повишаване на фибрин-деградационните продукти	1 от 79
Нарушения на нервната система	Сензорни нарушения	1 от 79
Стомашно чревни нарушения	Гадене	2 от 79
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Кожни обриви	1 от 79
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болки в крайниците	4 от 79
Инфекции и инфестации	Постоперативни инфекции на рани	2 от 79
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Сероми с натрупване на ликвор и лимфна течност в тъканни кухини	13 от 79
Съдови нарушения	Тромбоза на аксиларните вени	1 от 79
	Хипотония	1 от 79
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Дължащи се на процедурата болки	2 от 79
	Болки	1 от 79
	Повишена телесна температура	1 от 79

Изброените по-долу нежелани реакции са докладвани в рамките на пост-маркетинговия опит с фибриновите лепила на Baxter. Честота им не може да бъде определена от наличните данни (неизвестна).

*Нарушения на имунната система*

- Анафилактични реакции, реакции на свръхчувствителност

*Сърдечни нарушения*

- Брадикардия, тахикардия

*Съдови нарушения*

- Хипотония, хематоми (NOS)

*Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*

- Задух (диспнея)

*Стомашно-чревни нарушения*

- Гадене, запушване на червата

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

- Уртикария



Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

- Зачервяване на кожата, забавено зарастване на раните, отоци, пирексия

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции

- Сероми

#### 4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Локални хемостатици, АТС-код: B02BC; тъканно лепило, АТС-код: V03AK

Системата за адхезия на фибрина имитира последната фаза на физиологичното кръвосъсирване. Превръщането на фибриногена във фибрин става посредством разграждането на фибриногена до фибринови мономери и фибринопептиди. Фибриновите мономери се слепват един за друг и образуват фибринов съсирек. Фактор XIIIa, който се получава от Фактор XIII при взаимодействие на тромбин и калциеви йони, стабилизира съсирека чрез кръстосано омрежване на фибриновите влакна.

При напредващо зарастване на раните чрез ензима плазмин и възникването на фибрин-деградационните продукти се иницира повишена фибринолитична активност. Това ензимно разграждане на фибрина се блокира от антифибринолитици. В ТИСИЛ ЛИО се съдържа аprotинин като антифибринолитик, за да се предотврати преждевременно разграждане на съсирека.

За оценка на ефикасността, са проведени *in vivo* изпитвания с животни посредством 4 модела, които са имитирали ситуацията при пациентите максимално точно. По отношение на първичната и вторична хемостаза, както и зарастването на раните ТИСИЛ беше ефективен.

ТИСИЛ е оценен в проспективно, рандомизирано, двойно сляпо, многоцентрово клинично проучване с паралелен дизайн в сравнение с друга предишна, еднократно вирусно инактивирана форма на продукта, проведено при 317 пациента със сърдечна операция с кардиопулмонален байпас и медианна стернотомия. Ако спирането на кръвенето е могло да се постигне с конвенционални хирургични методи, пациентите са лекувани с ТИСИЛ или контролен продукт. Целта е била да се постигне хемостаза в рамките на 5 минути от приложението и запазването в това състояние до хирургичното затваряне на раната.

Резултатът, базиращ се на едностранен доверителен интервал на основата на случаен избор от 97,5 %, показва, че ТИСИЛ (двойно вирусно инактивиран) в сравнение с предишната форма (единично вирусно инактивиран) не е по-малко ефикасен за успешното лечение на пациентите.

Хемостаза в рамките на 5 минути и поддържането ѝ до хирургичното затваряне на раната		
	ТИСИЛ (двойно вирусно инактивиран)	Фибриново лепило (единично вирусно инактивирано)
ITT	127/144 (88,2%)	129/144 (89,6%)
След протоколиране на анализа	108/123 (87,8%)	122/135 (90,4%)

В сравнение с контролните групи, които не са получавали ТИСИЛ, в проучването са включени



на тазобедрената става по отношение на постоперативната кръвозагуба след замяна на ставата, както и при проучването с лимфни възли по отношение на продължителността на дренирането след резекция на аксиларните лимфни възли, не бе показана разлика.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

ТИСИЛ ЛИО е показан само за приложение върху лезии. Вътресъдовото приложение е противопоказано. Вследствие на това не са провеждани фармакокинетични проучвания за вътресъдово приложение при хора.

Фибриновите лепила/хемостатиците също като ендогенния фибрин се метаболизират чрез фибринолиза и фагоцитоза.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Въз основа на свойствата си и специалния начин на приложение (по принцип еднократно, само в изключителни случаи повторно прилагане само на няколко милилитра) и механизъм на действие (локално действие без системни ефекти или преминаване в други органи или тъкани), няма предклинични данни за безопасност за ТИСИЛ ЛИО по отношение на хроничната токсичност, канцерогенното действие, токсичността върху репродуктивните функции и развитието или имунната стимулация.

Изследвания относно токсичността след еднократно прилагане при плъхове и зайци не показват данни за остра токсичност от страна на ТИСИЛ ЛИО. Освен това при съответните проучвания *in vitro* няма данни за мутагенно действие. Разтворът на залепващия протеин показва *in vitro*, при клетъчни култури от човешки фибробласти, отлична клетъчна поносимост и абсолютна липса на цитотоксичност. На базата на обстойни литературни изследвания може да се изключи всякакво отрицателно въздействие или токсичност, причинени от остатъци от S/D-реагентите върху ТИСИЛ ЛИО.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Компонент 1: Залепващ протеинов разтвор:

Човешки албумин  
Хистидин  
Ниацинамид  
Натриев цитрат дихидрат  
Полисорбат 80 (Tween 80)  
Вода за инжекции

Компонент 2: Тромбинов разтвор:

Човешки албумин  
Натриев хлорид  
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

Лекарственият продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, освен тези, изброени в точка 6.6.

### 6.3 Срок на годност

2 години.

### 6.4 Специални условия на съхранение





Да се съхранява под 25°C. Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Приготвеният разтвор да се използва до 4 часа. Съхранявайте приготвения стерилен разтвор под 37°C или стайна температура без да го разбърквате, ако не се използва незабавно. Приготвеният разтвор не трябва да се охлажда или замразява.

### 6.5 Данни за опаковката

Всички компоненти на ТИСИЛ ЛИО са в стъклени флакони (ТИСИЛ прах, 5 ml, във флакон от стъкло тип II; всички останали опаковки са във флакони от стъкло тип I, в съответствие с Ph. Eur.). Флаконът с праха ТИСИЛ е снабден с магнитна бъркалка.

Гумените запушалки на праха ТИСИЛ и тромбиновият прах са от бутилов каучук. Гумените запушалки на разтворите аprotинин и на калциевият хлорид са от халогено-бутилов каучук.

#### **Съдържание на опаковката:**

- 1 флакон, съдържащ ТИСИЛ, прах (компонент 1, лиофилизиран с 91 mg/ml човешки фибриноген)
- 1 флакон, съдържащ тромбин, прах (компонент 2, лиофилизиран с 500 IU/ml човешки тромбин)
- 1 флакон, съдържащ разтвор на аprotинин (разтворител за компонент 1 с 3000 KIU/ml аprotинин)
- 1 флакон, съдържащ разтвор на калциев хлорид (разтворител за компонент 2 с 40 µmol/ml калциев хлорид)
- 1 изделие Duploject за приготвяне и приложение, състоящо се от:
  - 1 Duploject двоен държач за спринцовки
  - 2 свързващи елемента
  - 2 еднократни спринцовки със синя скала за ТИСИЛ
  - 2 еднократни спринцовки с черна скала за тромбин
  - 4 еднократни игли
  - 4 канюли за приложение (затъпени)

#### **Видове опаковки:**

ТИСИЛ ЛИО се предлага в следните опаковки по: 1 x 2 ml (1 ml + 1 ml), 1 x 4 ml (2 ml + 2 ml) и 10 ml (5 ml + 5 ml).

1 ml, 2 ml или 5 ml залепващ протеинов разтвор заедно с 1 ml, 2 ml или 5 ml тромбинов разтвор дават 2 ml, 4 ml или 10 ml готов за употреба краен продукт.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Изделието за разтваряне и приложение (система Duploject) е предназначено само за еднократна употреба. Да не се използва и/или стерилизира повторно!

Други изделия за приложение на продукта могат да се получат от BAXTER.

### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

#### **Общи положения**

Преди приложението на ТИСИЛ ЛИО покрийте грижливо всички части на тялото извън лекуваната област, за да се избегне нежелано срастване на тъкани.

За да се предотврати прилепването на ТИСИЛ ЛИО към хирургичните ръкавици и инструменти, преди контакта ги навлажнете с разтвор на натриев хлорид.



Указанията към повърхността за залепване е: 1 опаковка ТИСИЛ ЛИО 2 ml (т.е. 1 ml слепващ протеинов разтвор плюс 1 ml тромбинов разтвор) е достатъчна за площ от поне 10 cm<sup>2</sup>.

Количеството се определя от размера на площта за залепване.

#### **Указания за работа и подготовка**

Преди разтваряне на компонентите на фибриновото лепило внимателно почистете гумените запушалки на всички флакони.

Трябва да се избягва директният контакт между дезинфектанта и продукта (виж точка 4.5).

#### **I. Подготовка на залепващият протеинов разтвор (компонент I)**

Прахът ТИСИЛ се разтваря с аprotининовия разтвор и образува разтвора за тъканно лепило.

Разтворете праха ТИСИЛ с помощта на изделието за топлинна обработка и разбъркване FIBRINOTHERM (препоръчван метод). Алтернативно може да се използва стерилна водна баня с температура 33°C – 37°C.

#### **Разтваряне с помощта на изделието FIBRINOTHERM:**

Изделието FIBRINOTHERM поддържа постоянна температура от 37°C. Освен това времето за разтваряне на праха ТИСИЛ се съкращава с помощта на съдържащата се във всеки флакон с прах ТИСИЛ магнитна бъркалка.

- Поставете флаконите с праха ТИСИЛ и разтвора аprotинин в съответните отвори на изделието FIBRINOTHERM и подгрейте в продължение на около 3 минути.
- Прехвърлете разтвора аprotинин във флакона с праха ТИСИЛ с помощта на игла и спринцовка (със синята скала) за еднократна употреба от стерилния набор за разтваряне. Поставете флакона с праха ТИСИЛ в отвора за разбъркване на изделието FIBRINOTHERM (евентуално използвайте подходящ адаптер) и разбъркайте, докато прахът се разтвори напълно. Разтварянето е приключило, когато не се виждат частици, когато флакона се държи срещу светлината. Ако има още частици, разбърквайте разтвора още няколко минути при 37°C, докато прахът се разтвори напълно. След това изключете магнитната бъркалка. Изключете магнитната бъркалка, когато разтварянето е пълно.

**Забележка:** Не разбърквайте прекалено много, защото в противен случай може да се наруши качеството на продукта!

- Ако няма да се използва веднага, съхранявайте залепващият протеинов разтвор без разбъркване при 37°C. За да се хомогенизира, разбъркайте за кратко или разклатете залепващият протеинов разтвор преди да го изтеглите в спринцовката със синя скала, която се доставя с двойно стерилно опакования набор за приложение.
- Изтегляйте приготвения залепващ протеинов разтвор от флакона в стерилни условия.

За допълнителни указания вижте в упътването на изделието FIBRINOTHERM.

#### **Разтваряне с използване на водна баня:**

- Загрейте флаконите с праха ТИСИЛ и разтвора аprotинин в продължение на около 3 минути на водна баня при 33°C – 37°C. (В никакъв случай не загрявайте над 37°C!)
- Прехвърлете разтвора аprotинин във флакона с праха ТИСИЛ с помощта на иглата и спринцовката (със синя скала) за еднократно приложение от стерилния набор за разтваряне.
- Върнете флакона с праха ТИСИЛ за една минута обратно във водната баня при 33°C – 37°C.
- Разклатете за кратко, като избягвате по възможност разпенване. След това поставете флакона отново във водната баня и редовно проверявайте дали се е разтворил напълно. Разтварянето е приключило, когато не се виждат частици, когато флакона се държи срещу светлината.



светлината. Ако има още частици, задръжете флакона още няколко минути при температура от 33°C - 37°C и разклащайте, докато прахът се разтвори напълно.

- След пълното разтваряне, съхранявайте залепващият протеинов разтвор при температура от 33°C - 37°C. За да се хомогенизира, разклатете за кратко залепващият протеинов разтвор преди да го изтеглите в маркираната със синя скала спринцовка, която се доставя в двойно стерилно опакования комплект за приложение.
- Изтегляйте приготвения залепващ протеинов разтвор от флакона в стерилни условия.

**Забележка:** Когато за разтваряне вместо изделието FIBRINOTHERM се използва водна баня, непременно обърнете внимание флакона да не се потапя изцяло, за да се предпази септума от замърсяване.

### **II. Подготовка на тромбиновия разтвор (компонент 2):**

Разтворете праха тромбин с разтвора калциев хлорид, за да получите тромбиновия разтвор. Прехвърлете съдържанието на флакона с разтвора калциев хлорид във флакона с тромбин. За целта използвайте втората игла и маркираната с черна скала спринцовка от стерилния набор за разтваряне.

Разклатете за кратко, за да разтворите лиофилизираната субстанция. За да загреете тромбиновия разтвор, използвайте или изделието FIBRINOTHERM или водна баня. Дръжте тромбиновия разтвор до използването му при температура 33°C – 37°C. Преди употреба изтеглете тромбиновия разтвор с втората игла и маркираната с черна скала спринцовка, които се съдържат в двойно стерилно опакования комплект за приложение.

**Забележка:** Никога не използвайте спринцовките и иглите за разтваряне на даден компонент, за разтварянето и на другия компонент, тъй като в противен случай този компонент може да се втвърди предварително във флакона или в спринцовката.

### **III. Използване на разтворените компоненти на фибриновото лепило**

Двата компонента на фибриновото лепило трябва да се използват в рамките на 4 часа след разтваряне.

#### **Приложение**

Залепващият протеин и тромбиновият разтвор трябва да са прозрачни, до леко опалесциращи. Не използвайте разтвори, които са мътни или в които има отлагания. Преди приложение проверете визуално разтворените продукти за неразтворени частици и промяна в цвета.

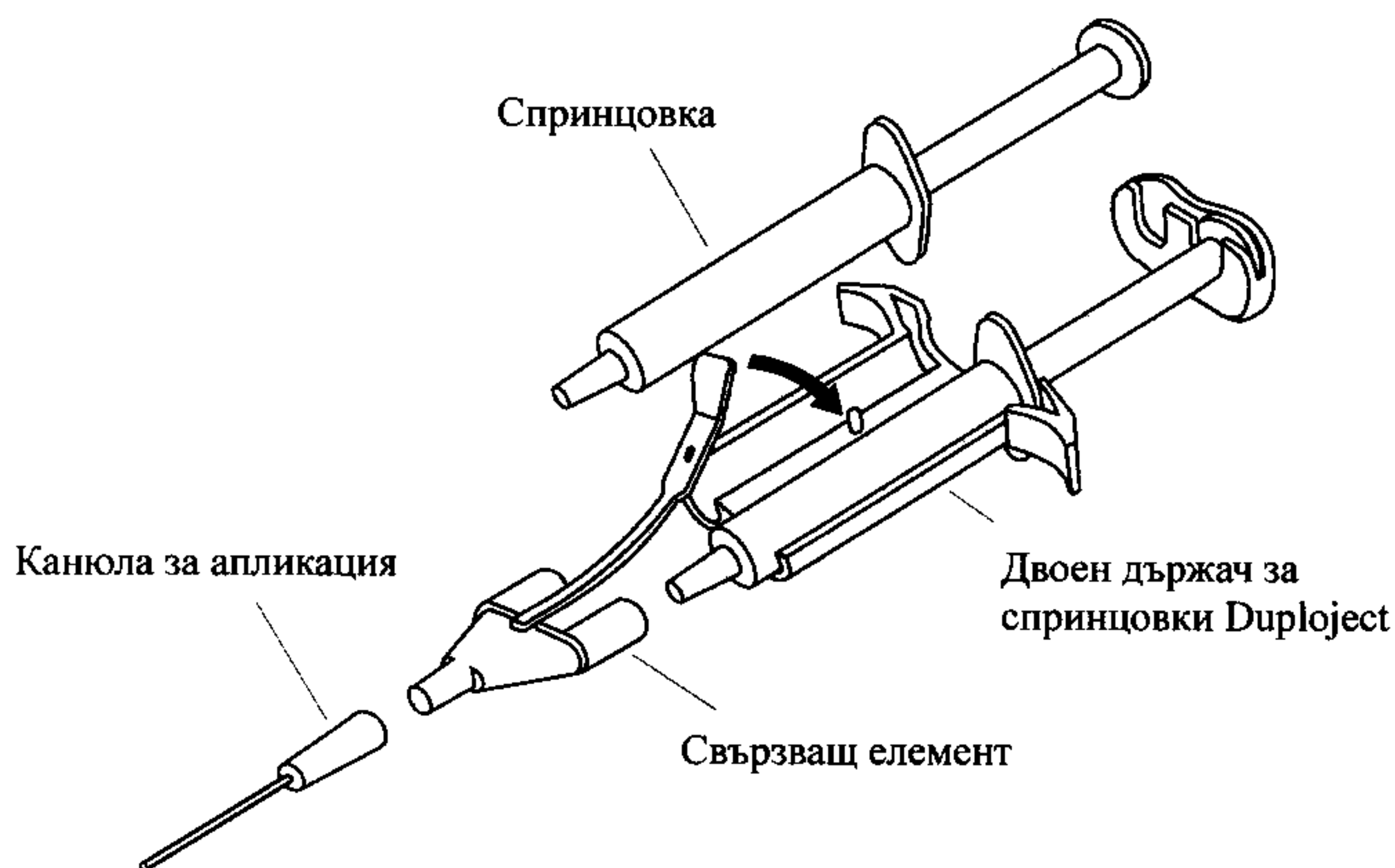
Преди приложение загрейте ТИСИЛ ЛИО до 33°C – 37°C.

За приложение използвайте двете еднократни спринцовки с готовите залепващ протеинов разтвор и тромбинов разтвор в двойния държач за спринцовки Duploject и ги свържете със съединителен елемент и канюла за апликация. Всички необходими за това елементи се намират в двойно стерилно опакования набор за приложение.

Общото бутало на двойния държач за спринцовки Duploject гарантира, че от двата компонента на лепилото през съединителния елемент в канюлата за апликация ще постъпват еднакви количества, които се смесват там и след това се нанасят.

#### **Указания за начина на работа**





- Поставете двете спринцовки със залепващия протеинов разтвор и тази с тромбиновия разтвор в двойния държач за спринцовки. Двете спринцовки трябва да са пълни с еднакъв обем.
- Свържете конусите на двете спринцовки със съединителния елемент. Обърнете внимание да са здраво закрепени. Фиксирайте съединителния елемент с фиксиращата лайсна към двойния държач за спринцовки Duploject. Ако фиксиращата лайсна се скъса, използвайте резервния съединителен елемент. Ако няма съединителен елемент, системата може да се използва въпреки това, като се обръща специално внимание, връзката да е плътна и добре прилегла.
- Поставете върху съединителния елемент канюла за апликация. Избутайте въздуха в съединителния елемент и в канюлата за апликация едва при същинската апликация, тъй като в противен случай е възможно канюлата за апликация да се запуши или задръсти.
- Нанесете смесения залепващ протеиново-тромбинов разтвор върху кожата на пациента или върху повърхностите на частите, които трябва да се залепят.

Когато се прекъсне нанасянето на компонентите на фибриновото лепило, канюлата веднага се запушва. В този случай сменете канюлата за апликация с нова едва непосредствено преди следващо приложение. Ако отворите на съединителния елемент са задръстени, използвайте доставения резервен съединителен елемент.

**Забележка:** Поради високата концентрация на тромбиновия разтвор (500 IU/ml) втвърдяването на фибриновото лепило започва в рамките на секунди след обединяване на компонентите на лепилото.

Фибриновото лепило може да се нанася и с други, доставени от Baxter принадлежности, които са специално пригодени, например за ендоскопски изследвания, минимално-инвазивната хирургия или за апликация върху големи или трудно достъпни площи. Когато използвате такива помощни средства за апликиране, процедирайте, като спазвате упътването точно.

След нанасяне на двата компонента адаптирайте повърхността на работни и придържайте залепените части около 3 – 5 минути в желаното положение, като притискате непрекъснато леко, за да постигнете добро сцепление на





втвърденото фибриново лепило върху тъканта.

В определени случаи се използва и биосъвместим материал, например колагенови влакна и тъкани като носещ и усилящ материал.

**Изхвърляне**

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Baxter d.o.o., Zelezna cesta 18, 1000 Ljubljana, Словения.

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Октомври 2009 г.

