

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **TISSEEL 2 ml**

Humanes Fibrinogen, Humanes Thrombin, synthetisches Aprotinin, Kalziumchlorid Dihydrat

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie sie später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Ihren Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

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

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

#### **1. Was ist TISSEEL 2 ml und wofür wird es angewendet?**

##### **Was ist TISSEEL 2 ml?**

TISSEEL 2 ml ist ein Zweikomponenten-Gewebekleber, der aus zwei Lösungen, der Kleberproteinlösung und der Thrombinlösung besteht. TISSEEL 2 ml enthält Fibrinogen und Thrombin, das sind zwei für die Blutgerinnung wichtige Bluteiweiße (Proteine). Werden diese Proteine während der Anwendung gemischt, bilden sie am Verabreichungsort ein Gerinnsel.

Das durch TISSEEL 2 ml gebildete Gerinnsel ist dem bei der normalen Blutgerinnung gebildeten Gerinnsel sehr ähnlich. Es wird wie das körpereigene Gerinnsel abgebaut und hinterlässt keine Rückstände. Um die Haltbarkeit des Gerinnsels zu verlängern und einen vorzeitigen Abbau zu verhindern, wird ein synthetisches Eiweiß (synthetisches Aprotinin) zugesetzt.

##### **Wofür wird TISSEEL 2 ml angewendet?**

TISSEEL 2 ml wird als unterstützende Behandlung eingesetzt, wenn herkömmliche, chirurgische Verfahren unzureichend erscheinen:

- zur Verbesserung der Blutstillung
- als Gewebekleber zur Verbesserung der Wundheilung oder zur Abdichtung von Nähten in der Gefäßchirurgie und im Magen-Darm-Trakt
- zur Gewebeklebung, um zum Beispiel Haut-Transplantate anzukleben.

TISSEEL 2 ml wirkt auch bei Patienten, die mit dem gerinnungshemmenden Medikament Heparin behandelt werden.

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

##### **TISSEEL 2 ml darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch (überempfindlich) gegen einen der Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- bei starken arteriellen oder venösen Blutungen. Die alleinige Verabreichung von TISSEEL 2 ml ist in dieser Situation nicht angezeigt.

- TISSEEL 2 ml darf nicht in ein Blutgefäß (Arterie oder Vene) gespritzt werden. Da TISSEEL 2 ml an der Verabreichungsstelle ein Gerinnsel bildet, kann die Injektion in ein Blutgefäß dort zur Bildung von Blutgerinnseln führen. Wenn diese Gerinnsel in die Blutbahn geschwemmt werden, können sie lebensbedrohliche Komplikationen verursachen.
- TISSEEL 2 ml darf nicht als Ersatz für Hautnähte zum Verschluss chirurgischer Wunden verwendet werden.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie vor der Anwendung von TISSEEL 2 ml mit Ihrem Arzt, Ihrem Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von TISSEEL 2 ml ist erforderlich,

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

Bei Auftreten eines dieser Symptome ist die Anwendung unverzüglich abzubrechen. Schwere Symptome benötigen eine sofortige Notfallbehandlung.

- da TISSEEL 2 ml ein synthetisches Eiweiß, das sogenannte Aprotinin, enthält. Selbst wenn dieses Eiweiß nur in geringer Menge und ausschließlich auf der Wundoberfläche aufgetragen wird, besteht das Risiko von schweren, allergischen Reaktionen. Das Risiko scheint bei Patienten, die schon einmal TISSEEL 2 ml oder Aprotinin erhalten haben, erhöht zu sein, selbst wenn es bei früheren Verabreichungen gut vertragen wurde. Deshalb soll jede Anwendung von Aprotinin oder aprotininhaltigen Produkten in Ihrer Krankenakte vermerkt werden. Da das synthetische Aprotinin eine identische Struktur wie Rinder-Aprotinin hat, soll die Anwendung von TISSEEL 2 ml bei Patienten mit Allergien gegen Rindereiweiß sorgfältig abgewogen werden.
- da bei versehentlicher Injektion in ein Blutgefäß lebensbedrohliche Komplikationen durch in die Blutbahn geschwemmte Blutgerinnsel auftreten können.
- da eine intravaskuläre Verabreichung die Wahrscheinlichkeit und Schwere von akuten Überempfindlichkeitsreaktionen bei anfälligen Patienten erhöhen kann. Insbesondere muss der Arzt bei einer Operation am Herzen besondere Vorsicht walten lassen, damit TISSEEL 2 ml nicht in ein Blutgefäß gespritzt wird. Ebenso muss eine Injektion in die Nasenschleimhaut unbedingt vermieden werden, da dies zu Blutgerinnseln im Bereich der Augenarterie führen kann.
- da die Gefahr besteht, dass es bei Injektion in ein Gewebe zu einer örtlichen Gewebeschädigung kommt.
- um eine Gewebeklebung an einer unerwünschten Stelle zu vermeiden. Vor der Anwendung sind daher alle Körperteile außerhalb der zu behandelnden Fläche sorgfältig abzudecken.
- da sich ein zu dickes Fibringerinnsel negativ auf die Wirksamkeit des Produkts und die Wundheilung auswirken kann. TISSEEL 2 ml soll daher nur als dünne Schicht aufgetragen werden.

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

**Bei der Verwendung von Sprühgeräten mit Druckgasreglern zur Verabreichung von Fibrinklebern sind sehr selten lebensbedrohliche/tödliche Luft- oder Gasembolien (Eintritt von Luft in die Blutbahn) aufgetreten. Dies scheint auf die Verwendung von Sprühapplikatoren bei einem höheren als dem empfohlenen Druck und/oder in zu geringem Abstand zur Geweboberfläche**

**zurückzuführen zu sein. Das Risiko scheint höher zu sein, wenn Fibrinkleber mit Luft aufgesprüht werden, als beim Sprühen mit CO<sub>2</sub> und ist daher beim Aufsprühen von TISSEEL 2 ml auf offene Operationswunden nicht auszuschließen.**

**Den Sprühgeräten und Zubehören liegen Gebrauchsanleitungen bei, in denen Empfehlungen für die anzuwendenden Druckbereiche und den Sprühabstand zur Gewebeoberfläche gegeben werden.**

**TISSEEL 2 ml darf nur gemäß den Anweisungen und unter Verwendung der Geräte verabreicht werden, die für dieses Produkt empfohlen werden.**

**Beim Aufsprühen von TISSEEL 2 ml sollen Änderungen von Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung und endexpiratorischem CO<sub>2</sub> überwacht werden, da die Möglichkeit einer Luft- oder Gasembolie besteht.**

Bei der Herstellung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Plasma werden bestimmte Maßnahmen getroffen, um die Übertragung von Infektionen zu verhindern. Hierzu zählen:

- Die sorgfältige Auswahl der Blut- und Plasmaspender, um sicherzustellen, dass diejenigen ausgeschlossen werden, bei denen ein Infektionsrisiko besteht.
- Die Testung jeder einzelnen Spende und der Plasmapools auf Anzeichen von Viren/Infektionen.
- Die Verarbeitung von Blut und Plasma zur Herstellung dieser Präparate beinhaltet ferner wirksame Schritte zur Inaktivierung/Abtrennung von Viren.

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

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

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

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von TISSEEL 2 ml die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargennummer mittels beigefügter Selbstklebeetikette in der Krankenakte zu dokumentieren.

#### **Anwendung von TISSEEL 2 ml zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht-verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind nicht bekannt.

Wie auch vergleichbare Produkte oder Thrombinlösungen kann das Produkt durch den Kontakt mit Lösungen, die Alkohol, Jod oder Schwermetalle enthalten (z. B. antiseptische Lösungen), zerstört werden. Solche Substanzen sollten vor der Anwendung des Produkts so gut wie möglich entfernt werden.

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

### Anwendung von TISSEEL 2 ml zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Bitte fragen Sie Ihren Arzt. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie vor der Anwendung von TISSEEL 2 ml essen oder trinken dürfen.

### Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme/Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Ihr Arzt wird entscheiden, ob TISSEEL 2 ml während der Schwangerschaft und Stillzeit angewendet werden darf.

### Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

TISSEEL 2 ml hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen.

### TISSEEL 2 ml enthält Polysorbat 80

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

## 3. Wie ist TISSEEL 2 ml anzuwenden?

TISSEEL 2 ml darf nur von erfahrenen Chirurgen angewendet werden, die in der Anwendung von TISSEEL 2 ml geschult wurden.

Vor dem Aufbringen von TISSEEL 2 ml muss die Wundoberfläche mittels Standardtechniken (z. B. intermittierende Anwendung von Kompressen, Tupfern, Anwendung von Saugern) getrocknet werden. Zum Trocknen der Oberfläche keine Druckluft und kein Gas verwenden. TISSEEL darf nur auf sichtbare Applikationsstellen aufgesprüht werden.

**Wird TISSEEL 2 ml mithilfe eines Sprühgeräts aufgetragen, muss sichergestellt werden, dass der Druck und der Gewebeabstand innerhalb des folgenden, vom Hersteller empfohlenen Bereichs liegen:**

| Empfohlener Druck, Gewebeabstand und Sprühgeräte für die Applikation von TISSEEL 2 ml |                                    |   |                                  |                                    |                                |
|---|------------------------------------|---|----------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
| Art der Chirurgie   | Zu verwendendes Sprühset           | Zu verwendende Applikationshilfe                      | Zu verwendender Druckregler      | Empfohlener Abstand vom Zielgewebe | Empfohlener Sprühdruck         |
| Offene Operationswunden   | Tisseel/Artiss Spray Set           | n. z.   | EasySpray                        | 10-15 cm                           | 1,5-2,0 bar<br>(21,5–28,5 psi) |
|   | Tisseel/Artiss Spray Set 10er-Pack | n. z.   | EasySpray                        |                                    |                                |
| Laparoskopie/minimal invasive Eingriffe   | n. z.                              | Duplospray MIS Applikator 20 cm                       | Duplospray MIS Regulator 1,5 bar | 2-5 cm                             | 1,2-1,5 bar<br>(18–22 psi)     |
|   |                                    | Duplospray MIS Applikator 30 cm                       |                                  |                                    |                                |
|   |                                    | Duplospray MIS Applikator 40 cm                       |                                  |                                    |                                |
|   |                                    | Spray Set 360 Endoskopischer Applikator mit Snap Lock |                                  |                                    |                                |
| Spray Set 360 Endoskopischer Applikator mit Sicherungsglasche                         |                                    |   |                                  |                                    |                                |

|  |  |                      |  |  |  |
|--|--|----------------------|--|--|--|
|  |  | Austauschbare Spitze |  |  |  |
|--|--|----------------------|--|--|--|

**Beim Aufsprühen von TISSEEL 2 ml sollen Änderungen von Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung und endexpiratorischem CO<sub>2</sub> überwacht werden, da die Möglichkeit einer Luft- oder Gasembolie besteht (siehe Abschnitt 2).**

Die zu verabreichende Menge richtet sich immer nach Ihrem persönlichen Bedarf.

Die Dosierung hängt von verschiedenen Faktoren ab, darunter die Art der Operation, die Größe der betroffenen Fläche, die Art der vorgesehenen Verabreichung und die Anzahl der Verabreichungen. Ihr Arzt wird entscheiden, wieviel benötigt wird und genug verabreichen um die Bildung einer dünnen Schicht über der Läsion sicherzustellen. Wenn die Menge nicht auszureichen scheint, kann die Anwendung wiederholt werden.

Nach dem Auftragen von TISSEEL 2 ml tritt rasch eine Gerinnung ein. Es muss vermieden werden, eine neue Schicht auf eine bereits bestehende TISSEEL 2 ml-Schicht aufzutragen, da die neue Schicht nicht auf der bestehenden haften wird. Ein getrenntes Auftragen von Kleberprotein-Komponente und Thrombin-Komponente muss vermieden werden.

Bei klinischen Studien wurden Einzeldosen von 4 bis 20 ml verabreicht. Bei einigen Eingriffen (z. B. Leberverletzungen oder der Verklebung großer Verbrennungsflächen) können größere Mengen erforderlich sein.

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

Beim Aufsprühen von TISSEEL 2 ml reicht dieselbe Menge aus, um deutlich größere Flächen zu bedecken.

Es empfiehlt sich, eine möglichst dünne Schicht von TISSEEL 2 ml aufzutragen, um eine übermäßige Bildung von Granulationsgewebe zu vermeiden und eine allmähliche Resorption des Fibrinklebers zu erzielen.

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

#### **Wenn Sie eine größere Menge von TISSEEL 2 ml angewendet haben, als Sie sollten**

TISSEEL 2 ml wird nur während Operationen angewendet. Der Arzt bestimmt die benötigte Menge. Es sind keine Fälle einer Überdosierung bekannt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **Anwendung bei Kindern**

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

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Bei Patienten, die mit Fibrinkleber behandelt werden, können Überempfindlichkeitsreaktionen oder allergische Reaktionen auftreten. Diese sind zwar selten, können aber schwerwiegend sein.

Erste Anzeichen einer allergischen Reaktion können u. a. sein:

- flüchtige Hautrötungen („Flush“)
- Juckreiz
- Nesselausschlag
- Übelkeit, Erbrechen
- Kopfschmerzen
- Schläfrigkeit
- Ruhelosigkeit
- Brennen und Stechen an der Anwendungsstelle
- Kribbeln
- Schüttelfrost
- Engegefühl in der Brust
- Anschwellen von Lippen, Mund und Kehle  
(was zu Atem- und/oder Schluckbeschwerden führen kann)
- Atembeschwerden
- niedriger Blutdruck
- beschleunigter oder verlangsamer Puls
- Bewusstseinsverlust aufgrund eines Blutdruckabfalls.

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

Selbst wenn eine wiederholte Behandlung mit TISSEEL 2 ml gut vertragen wurde, kann eine nachfolgende Verabreichung von TISSEEL 2 ml oder eine Infusion von Aprotinin schwere allergische (anaphylaktische) Reaktionen zur Folge haben.

Das behandelnde Operationsteam ist sich des Risikos dieser Art von Reaktionen bewusst und wird die Anwendung von TISSEEL 2 ml beim Auftreten der ersten Anzeichen von Überempfindlichkeit sofort abbrechen. Bei schweren Symptomen können Notfallmaßnahmen erforderlich werden.

Die Injektion von TISSEEL 2 ml in Weichteilgewebe kann zu einer lokalen Gewebeschädigung führen.

Die Injektion von TISSEEL 2 ml in Blutgefäße (Venen oder Arterien) kann zur Bildung von Gerinnseln (Thrombosen) führen.

Da TISSEEL 2 ml aus Plasma von Blutspenden gewonnen wird, kann das Risiko einer Infektion nicht vollständig ausgeschlossen werden. Die Hersteller unternehmen jedoch zahlreiche Maßnahmen, um dieses Risiko zu reduzieren (siehe Abschnitt 2).

In seltenen Fällen können Antikörper gegen Bestandteile des Fibrinklebers auftreten.

#### **Folgende Nebenwirkungen wurden bei der Behandlung mit TISSEEL 2 ml beobachtet:**

Die Nebenwirkungen werden nach folgenden Häufigkeiten bewertet:

**Sehr häufig:** treten bei mehr als 1 von 10 Personen auf

**Häufig:** treten bei weniger als 1 von 10 Personen auf

**Gelegentlich:** treten bei weniger als 1 von 100 Personen auf

**Selten:** treten bei weniger als 1 von 1000 Personen auf

**Sehr selten:** treten bei weniger als 1 von 10.000 Personen auf

**Nicht bekannt:** Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

| Allgemeine Bereiche                     | Nebenwirkung                | Häufigkeit |
|---|-----------------------------|------------|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Postoperative Wundinfektion | Häufig     |

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

\* das Auftreten von Luft-oder Gasbläschen im Gefäßsystem ist bei Fibrinklebern aufgetreten, die mit Medizinprodukten verabreicht wurden, bei denen Druckluft oder Druckgas zum Einsatz kam. Es wird angenommen, dass dies durch eine unsachgemäße Anwendung des Sprühsystems (entweder höherer Druck oder geringerer Gewebsabstand als empfohlen) verursacht wurde.

## **Meldung von Nebenwirkungen**

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

## **5. Wie ist TISSEEL 2 ml aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Behältnis unter „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

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

Die Spritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

*Lagerung nach dem Auftauen:*

Das ungeöffnete, bei Raumtemperatur aufgetaute Produkt kann bis zu 72 Stunden bei kontrollierter Raumtemperatur (nicht über 25 °C) gelagert werden.

Nach dem Auftauen darf die Lösung nicht wieder tiefgekühlt oder in den Kühlschrank gegeben werden!

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was TISSEEL 2 ml enthält**

TISSEEL 2 ml besteht aus zwei Komponenten:

#### **Komponente 1: Kleberprotein-Lösung**

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

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

#### **Komponente 2: Thrombin-Lösung**

Die Wirkstoffe in 1 ml Thrombin-Lösung sind: Humanes Thrombin, 500 I.E./ml; Kalziumchlorid Dihydrat, 40  $\mu$ mol/ml.

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



| <b>Nach dem Mischen</b>                            | <b>1 ml</b> | <b>2 ml</b> |
|--|-------------|-------------|
| <b>Komponente 1: Kleberprotein-Lösung</b>          |             |             |
| Humanes Fibrinogen (als gerinnungsfähiges Protein) | 45,5 mg     | 91 mg       |
| Synthetisches Aprotinin                            | 1.500 KIE   | 3.000 KIE   |
| <b>Komponente 2: Thrombin-Lösung</b>               |             |             |
| Humanes Thrombin                                   | 250 I.E.    | 500 I.E.    |
| Kalziumchlorid Dihydrat                            | 20 µmol     | 40 µmol     |

TISSEEL 2 ml enthält 0,6-5 I.E./ml humanen Faktor XIII, der zusammen mit humanem Fibrinogen aus dem Plasma isoliert wird.

### **Wie TISSEEL 2 ml aussieht und Inhalt der Packung**

#### **Lösungen zur Fibrinklebung**

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

Die gefrorenen Lösungen sind farblos bis leicht gelblich und opaleszierend.

Nach dem Auftauen sind sie farblos bis leicht gelblich.

TISSEEL 2 ml ist in folgendem Verhältnis verfügbar:

**Doppelspritzen-System:** 1 ml Kleberprotein-Lösung und 1 ml Thrombin-Lösung in zwei vorgefüllten Einzelspritzen (aus Polypropylen), jede Spritze mit einer Spitzenkappe verschlossen, in 2 Beuteln verpackt, zusammen mit einem Medizinprodukt, bestehend aus 2 Anschluss-Stücken und 4 Applikationskanülen.

#### ***Packungsgrößen:***

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

Die Lösungen sind gefroren.

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

Deutschland, Finnland, Norwegen, Österreich, Schweden, Schweiz, Tschechien, Ungarn und Vereinigte Staaten von Amerika.

#### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller:**

Pharmazeutischer Unternehmer:

Baxter Deutschland GmbH

Edisonstraße 4

85716 Unterschleißheim

Hersteller: Baxter AG, Industriestraße 67, A-1221 Wien

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

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| <b>Österreich:</b>            | TISSEEL - Lösungen für einen Gewebekleber     |
| <b>Bulgarien:</b>             | ТИСИЛ - разтвори за тъканно лепило            |
| <b>Deutschland</b>            | TISSEEL 2 ml<br>TISSEEL 4 ml<br>TISSEEL 10 ml |
| <b>Frankreich</b>             | TISSEEL - solutions pour colle                |
| <b>Griechenland:</b>          | TISSEEL - Διαλύματα για στεγανοποιητικό       |
| <b>Malta</b>                  | TISSEEL - Solutions for sealant               |
| <b>Norwegen:</b>              | TISSEEL - vevslim                             |
| <b>Polen:</b>                 | TISSEEL - klej tkankowy                       |
| <b>Spanien</b>                | TISSEEL - soluciones para adhesivo tisular    |
| <b>Tschechische Republik:</b> | TISSEEL - roztoky pro lepidlo                 |

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Oktober 2018.**

---

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

### Allgemeines

- Vor der Anwendung von TISSEEL 2 ml alle Körperteile außerhalb der zu behandelnden Fläche abdecken, um eine Gewebeadhäsion an einer unerwünschten Stelle zu vermeiden.
- Um zu verhindern, dass TISSEEL 2 ml an OP-Handschuhen oder Instrumenten anhaftet, diese vor dem Kontakt mit Kochsalzlösung befeuchten.
- Als Richtlinie zur Klebung von Flächen gilt: 1 Packung von TISSEEL 2 ml (d. h. 1 ml Kleberprotein-Lösung plus 1 ml Thrombin-Lösung) reicht für eine Fläche von mindestens 10 cm<sup>2</sup>.
- Die erforderliche Dosis hängt von der Größe der zu klebenden Oberfläche ab.
- Die beiden Komponenten von TISSEEL 2 ml **nicht** getrennt applizieren. Beide Komponenten müssen gemeinsam aufgetragen werden.
- TISSEEL 2 ml **nicht** Temperaturen über 37 °C aussetzen. **Nicht** in der Mikrowelle erwärmen.
- Das Produkt **nicht** durch Halten in der Hand auftauen.
- TISSEEL 2 ml erst dann verwenden, wenn es vollständig aufgetaut und auf 33 °C bis 37 °C erwärmt ist. Schutzkappe erst dann von der Spritze entfernen, wenn das Auftauen und Erwärmen abgeschlossen ist.
- Spritze vollständig entlüften, dann das Anschluss-Stück und die Applikationskanüle anbringen.

### Hinweise für die Handhabung und Vorbereitung

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

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

1. **Schnelles Auftauen/Erwärmen (steriles Wasserbad) – empfohlene Methode**
2. Auftauen/Erwärmen in einem nicht-sterilen Wasserbad
3. Auftauen/Erwärmen in einem Inkubator
4. Die Fertigspritzen können auch bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) aufgetaut und bis zu 72 Stunden gelagert werden. Vor der Anwendung ist ein Erwärmen erforderlich.

#### 1) Schnelles Auftauen/Erwärmen (steriles Wasserbad) – empfohlene Methode

Es wird empfohlen, die beiden Kleberkomponenten in einem sterilen Wasserbad bei 33 °C–37 °C aufzutauen und zu erwärmen.

- Das Wasserbad darf eine Temperatur von 37 °C nicht überschreiten. Um den vorgegebenen Temperaturbereich zu überwachen, die Wassertemperatur mit einem Thermometer kontrollieren und gegebenenfalls das Wasser wechseln.
- Wird ein steriles Wasserbad für das Auftauen und Erwärmen verwendet, das Doppelspritzen-System aus den Beuteln nehmen.

**Anweisungen:**

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

Tabelle 1: Doppelspritzen-System – Mindestzeit für Auftauen und Erwärmen mit sterilem Wasserbad

| Packung | Mindestzeit für Auftauen und Erwärmen,<br>33 °C bis 37 °C, steriles Wasserbad,<br>Produkt ohne Beutel |
|---------|---|
| 2 ml    | 8 Minuten   |

**2) Auftauen/Erwärmen in einem nicht-sterilen Wasserbad****Anweisungen:**

Das Doppelspritzen-System in beiden Beuteln belassen und für die entsprechende Dauer in ein Wasserbad außerhalb des sterilen Bereichs legen (siehe Tabelle 2). Sicherstellen, dass die Beutel während der gesamten Auftauzeit vollständig in dem Wasser untergetaucht bleiben. Die Beutel nach dem Auftauen aus dem Wasserbad nehmen, den äußeren Beutel abtrocknen und den inneren Beutel mit dem Doppelspritzen-System in den sterilen Bereich bringen.

Tabelle 2: Doppelspritzen-System – Mindestzeit für Auftauen und Erwärmen mit nicht sterilem Wasserbad

| Packung | Mindestzeit für Auftauen und Erwärmen,<br>33 °C bis 37 °C, nicht steriles Wasserbad,<br>Produkt in Beuteln |
|---------|--|
| 2 ml    | 31 Minuten   |

**3) Auftauen/Erwärmen in einem Inkubator****Anweisungen:**

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

Tabelle 3: Doppelspritzen-System – Mindestzeit für Auftauen und Erwärmen in einem Inkubator

| Packung | Mindestzeit für Auftauen und Erwärmen,<br>33 °C bis 37 °C, Inkubator,<br>Produkt in Beuteln |
|---------|---|
| 2 ml    | 62 Minuten  |

**4) Auftauen bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) vor Erwärmen****Anweisungen:**

Die Fertigspritzen in beiden Beuteln belassen und für die entsprechende Dauer bei Raumtemperatur außerhalb des sterilen Bereichs auftauen (siehe Tabelle 4). Nach dem Auftauen das Produkt zum Erwärmen vor der Anwendung in dem äußeren Beutel in einem Inkubator erwärmen.

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

| Packung | Mindestzeit für Auftauen bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C), Produkt in Beuteln | Zeit für Erwärmen auf 33 °C bis maximal 37 °C im Inkubator nach Auftauen bei RT, Produkt in Beuteln |
|---------|--|---|
| 2 ml    | 82 Minuten   | + 28 Minuten  |

### **Haltbarkeit nach dem Auftauen**

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

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

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

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

Nach Beginn des Auftauens nicht wieder einfrieren oder im Kühlschrank lagern.

### **Handhabung nach dem Auftauen/vor der Anwendung**

Um eine optimale Vermischung der beiden Lösungen und eine optimale Verfestigung des Fibrinklebers zu erzielen, **müssen die beiden Kleberkomponenten bis zur Anwendung auf 33 °C bis 37 °C gehalten werden.**

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

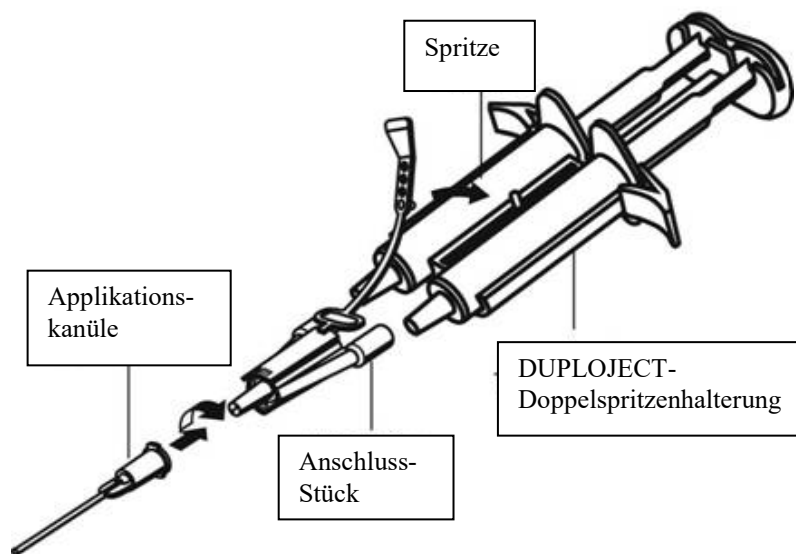
Die aufgetaute Kleberprotein-Lösung sollte flüssig, aber leicht viskös sein. Wenn die Lösung die Konsistenz eines verfestigten Gels aufweist, muss davon ausgegangen werden, dass sie (möglicherweise aufgrund einer Unterbrechung der Kühlkette oder durch Überhitzung beim Erwärmen) denaturiert ist. TISSEEL 2 ml dann **auf keinen Fall** mehr verwenden!

- Das Doppelspritzen-System erst kurz vor der Verwendung aus den Beuteln nehmen.
- TISSEEL 2 ml erst verwenden, wenn es aufgetaut und vollständig erwärmt ist (flüssige Konsistenz).
- Die Schutzkappe der Spritzen erst kurz vor der Anwendung entfernen.

### **Anwendung mit dem Doppelspritzen-System**

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

### Hinweise zur Handhabung des Doppelspritzen-Systems



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

#### Anwendung:

Vor der Anwendung von TISSEL 2 ml muss die Wundoberfläche mit Standardtechniken (z. B. mehrmaliges Aufdrücken von Kompressen oder Tupfern, Verwendung von Sauggeräten) getrocknet werden. Zum Trocknen keine Druckluft und kein Gas verwenden.

- Die gemischte Kleberprotein-Thrombin-Lösung auf die vorgesehene Oberfläche oder auf die Flächen der zu verklebenden Teile durch Ausüben von Druck auf die Rückseite des gemeinsamen Kolbens auftragen.
- Bei chirurgischen Eingriffen, die das Auftragen eines Mindestvolumens des Fibrinklebers verlangen, wird empfohlen, die ersten Tropfen des Produkts herauszudrücken und zu verwerfen.
- Nach Auftragen von TISSEEL 2 ml mindestens 2 Minuten vergehen lassen, um eine ausreichende Polymerisation zu erzielen.

**Hinweis:** Wird das Auftragen der Fibrinkleberkomponenten unterbrochen, kann es zu einer Verstopfung der Kanüle kommen. Die Applikationskanüle in diesem Fall erst unmittelbar vor der Fortsetzung der Applikation gegen eine neue austauschen. Sollten die Öffnungen des Anschluss-Stücks verstopft sein, das mitgelieferte Ersatz-Anschluss-Stück verwenden.

Aufgrund der hohen Konzentration der Thrombinlösung (500 I.E./ml) setzt die Verfestigung des Fibrinklebers innerhalb von Sekunden nach Vereinigung der

Kleberkomponenten ein.

Der Fibrinkleber kann auch mit anderem, von Baxter gelieferten, Zubehör aufgetragen werden, das z. B. speziell für den endoskopischen Einsatz, die minimal invasive Chirurgie oder die Applikation auf große oder schwer zugängliche Flächen geeignet ist. Beim Einsatz solcher Applikationshilfen bitte sorgfältig nach Bedienungsanweisung vorgehen.

Produkte, die oxidierte Zellulose enthalten, sollen nicht zusammen mit TISSEEL 2 ml verwendet werden, da der niedrige pH-Wert die Thrombin-Aktivität stört.

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

**Sprühapplikation:**

Wird TISSEEL 2 ml mithilfe eines Sprühgeräts aufgetragen, muss sichergestellt werden, dass der Druck und der Gewebeabstand innerhalb des folgenden, vom Hersteller empfohlenen Bereichs liegen:

| <b>Druck, Gewebeabstand und Sprühgeräte für die Applikation von TISSEEL 2 ml</b> |                                    |   |                                    |   |                                |
|--|------------------------------------|---|------------------------------------|---|--------------------------------|
| <b>Art der Chirurgie</b>   | <b>Zu verwendendes Sprühset</b>    | <b>Zu verwendende Applikationshilfe</b>   | <b>Zu verwendender Druckregler</b> | <b>Empfohlener Abstand vom Zielgewebe</b> | <b>Empfohlener Sprühdruck</b>  |
| Offene Operationswunden  | Tisseel/Artiss Spray Set           | n. z.   | EasySpray                          | 10-15 cm                                  | 1,5-2,0 bar<br>(21,5–28,5 psi) |
|  | Tisseel/Artiss Spray Set 10er-Pack | n. z.   | EasySpray                          |   |                                |
| Laparoskopie/<br>minimal invasive Eingriffe                                      | n. z.                              | Duplospray MIS Applikator 20 cm<br>Duplospray MIS Applikator 30 cm<br>Duplospray MIS Applikator 40 cm<br>Spray Set 360 Endoskopischer Applikator mit Snap Lock<br>Spray Set 360 Endoskopischer Applikator mit Sicherungsglasche<br>Austauschbare Spitze | Duplospray MIS Regulator 1,5 bar   | 2-5 cm                                    | 1,2-1,5 bar<br>(18–22 psi)     |

**Beim Aufsprühen von TISSEEL 2 ml sollen Änderungen von Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung und endexpiratorischem CO<sub>2</sub> überwacht werden, da die Möglichkeit einer Luft- oder Gasembolie besteht (siehe Abschnitt 2).**

Zur Anwendung von TISSEEL 2 ml im umschlossenen Brust- oder Bauchraum wird das DuploSpray MIS Applikator- und Regler-System empfohlen. Bitte beachten Sie die Bedienungsanleitung des DuploSpray MIS Applikators.

**Entsorgung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.