

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВЕНАТА
 КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА - Приложение 1
 20090532
 Разрешение № **B6/MAM/MP-54508**
 17. 05. 2021

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 апротининов разтвор

Човешки фибриноген (като коагулиращ протеин) 91 mg¹/ml
 Апротинин (синтетичен) 3000 KIU²/ml

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

Компонент 2: Тромбинов разтвор

Тромбин, лиофилизиран, приготвен с разтвор на калциев хлорид

Човешки тромбин 500 IU³/ml
 Калциев хлорид дихидрат 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
Компонент 1: Залепващ протеинов разтвор				
Човешки фибриноген (като протеин)	45,5 mg	91 mg	182 mg	455 mg
Синтетичен апротинин	1500 KIU	3000 KIU	6000 KIU	15000 KIU
Компонент 2: Тромбинов разтвор				
Човешки тромбин	250 IU	500 IU	1000 IU	2500 IU
Калциев хлорид дихидрат	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.

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

² 1 EPU (Една Единица по Европейска Фармаколея) отговаря на 1800 KIU (Единици Калидиноген) Инактиватор)

³ 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 прахове или зърниста маса, с бяло или бледо жълто оцветяване; 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 и при стомашно-чревни анастомози
- за залепване на тъкани, за да се подобри прилепването на отделена тъкан (напр. тъканни имплантанти, трансплантанти, кожни присадки, фиксирани на подкожно имплантирано олекотено хирургично платно).

Доказана е ефективността при напълно хепаринизирани пациенти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

ТИСИЛ ЛИО трябва да се използва само от опитни хирурзи, обучени да използват ТИСИЛ ЛИО.

Дозировка

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

Дозата, която 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 лекувания лекар. В клинични проучвания са определени 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. Въпреки това, избягвайте повторното приложение на ТИСИЛ ЛИО върху съществуващ вече полимеризиран слой ТИСИЛ ЛИО, тъй като той няма да може да се закрепва върху полимеризирания слой.

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 cm².

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 прескочване образуване на грануляционна тъкан и да се постигне постепенно резорбиране на втвърденото фибриново лепило.



Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ТИСИЛ ЛИО не са установени при педиатрични пациенти.

Начин на приложение

За приложение върху лезия.

Пригответе разтвора, както е описано в точка 6.6.

За да се осигури максимално безопасна употреба на ТИСИЛ ЛИО прилаган като спрей, трябва да се спазват следните препоръки:

При открита хирургия - трябва да се използва регулатор на налягането, който подава максимално налягане не по-голямо от 2,0 бара (28,5 psi).

При минимално инвазивни/лапароскопски процедури - трябва да се използва регулатор на налягането, който подава максимално налягане не по-голямо от 1,5 бара (22 psi) и при който се използва само въглероден диоксид.

Преди да се приложи ТИСИЛ ЛИО повърхностният участък на раната трябва да се подсуши със стандартни техники (напр. периодично поставяне на компреси, тампони, използване на аспириращи устройства, обгаряне). Да не се използва въздух под налягане или газ за подсушаване на участъка.

ТИСИЛ ЛИО трябва да се пулверизира само върху добре видими зони на приложение.

ТИСИЛ ЛИО трябва да се приготвя и прилага само в съответствие с инструкциите и с устройствата, препоръчителни за този продукт (вж. точка 6.6).

За прилагане като спрей вижте точки 4.4 и 6.6 за конкретни препоръки относно необходимото налягане и разстоянието от тъканта за съответната хирургична процедура и дължината на крайниците на апликатора.

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.

ТИСИЛ ЛИО не трябва да се използва в случаи на свръхчувствителност към активните вещества или някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

При случайно вътресъдово приложение, могат да възникнат животозастрашаващи тромбоемболични инциденти.

С особено внимание трябва да се подхожда при приложението фибрин съдържащо тъканно лепило.



с газ под налягане.

Всяко приложение на газ под налягане е свързано с потенциален риск от въздушна или газова емболия, руптура на тъкан или включване на газ под налягане, което може да е животозастрашаващо.

Прилагайте ТИСИЛ ЛИО на тънък слой. Прекомерната дебелина на съпрека може да повлияе неблагоприятно на ефикасността на продукта и на процеса на зарастване на раните.

При използване на спрей-устройства с регулатор на налягането за приложение на фибринови тъканни лепила е настъпвала животозастрашаваща/фатална въздушна или газова емболия. Това събитие изглежда свързано с употребата на спрей-устройството при налягане, по-високо от препоръчителното и/или в непосредствена близост до тъканната повърхност. Рискът изглежда по-висок, когато фибриновите тъканни лепила се пръскат с въздух, в сравнение с CO₂, и поради това не може да се излучи при ТИСИЛ ЛИО, когато се използва в открита хирургия.

Когато прилагате ТИСИЛ ЛИО със спрей-устройство, използвайте налягане, в границите на налягането, препоръчано от производителя на спрей-устройството (за налягането и разстоянието вж. таблицата в точка 6.6).

ТИСИЛ ЛИО трябва да се използва като спрей само, ако е възможно точно да се прецени разстоянието на пръскане, както е препоръчано от производителя. Не пръскайте от разстояние, по-малко от препоръчителното.

Когато прилагате ТИСИЛ ЛИО като спрей, трябва да се наблюдават промените в кръвното налягане, пулса, кислородната сатурация и крайния експираторен CO₂, поради вероятността от развитие на въздушна или газова емболия (вж. също точка 4.2).

ТИСИЛ ЛИО не трябва да се използва с Easy Spray / Spray Set системи в затворени части на тялото.

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

Ако фибриновите лепила се прилагат в ограничени пространства, напр. мозък или спинален канал, трябва да се има предвид риска от компресивни усложнения.

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

Както при всички протеинови продукти не могат да се изключат алергични реакции на свръхчувствителност.

Вътресъдово приложение може да повиши вероятността за проява и тежестта на остри реакции на свръхчувствителност при чувствителни пациенти.

Съобщава се за реакции на свръхчувствителност и анафилаксия (също фатални, вкл. анафилактичен шок) при употребата на ТИСИЛ ЛИО. Проявите на реакциите на свръхчувствителност могат да са кожни обриви, генерализирана уртикария, стягане в гърдите, хрипове и хипотония. При проява на тези симптоми, приложението трябва да се прекъсне незабавно и да се предприемат съвременните стандартните мерки за лечение на алергичните количества от продукта трябва да се отстранят от мястото на приложение.

ТИСИЛ ЛИО съдържа синтетичен протеин (апротинин). И в случаите на местно приложение, съществува риск от анафилактична реакция, която се дължи на синтетичните



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 историята на заболяването на пациента.

Тъй като синтетичният апротинин е по структура идентичен с говеждия апротинин, трябва внимателно да се прецени употребата на ТИСИЛ ЛИО при пациенти с алергии към говежди белтък.

В две ретроспективни, нерандомизирани проучвания в съдова хирургия и поставянето на байпас на пациенти третирани с фибриново лепило, са показали статистически значимо повишен риск от смъртност. Макар 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 дебелина на съсирека може да се отрази отрицателно върху ефективността на продукта и на заздравяването на раната.

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

Стандартните мерки за предотвратяване на инфекции, които могат да се предадат чрез получени от човешка кръв или плазма лекарства, включват подбор на кръводарители, скрининг на индивидуалните дарявания и на сборните плазми за специфични маркери и включване на ефективни мерки при производството за инактивиране/отстраняване на вирусите. Въпреки това, при прилагането на произведения 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 и други патогени.

Предприетите мерки се считат ефективни спрямо обвити вируси като човешкия имунодефицитен вирус (HIV), вируса на хепатит В (HBV) и хепатит С (HCV), както и за необвития вирус на хепатит А (HAV).

При някои необвити вируси, напр. при парвовирус В19, предприетите мерки могат да имат ограничен ефект. Инфекциите причинени от парвовирус В19 могат да са сериозни при бременни жени (инфекция на плода) и при пациенти с имунен дефицит или с повишена еритропоеза (напр. хемолитична анемия).

Вашият лекар може да препоръча подходяща мунизация против хепатит А и В, ако редовно/ или многократно използвате тъканно лепило, съдържащо фибрин, който е получен от човешка плазма.

Настоятелно се препоръчва при всяко прилагане на ТИСИЛ ЛИО на пациент, да се документира името на продукта и номера на партидата, за да може да се направи връзка между пациента и продукта.

Съдържащите оксидирана целулоза продукти не трябва да се използват с ТИСИЛ ЛИО (вижте точка 6.2 Несъвместимости).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. Както други подобни продукти, и тромбинови разтвори, при контакт с разтвори, съдържащи алкохол, йод или тежки метали.



антисептични разтвори), продуктът може да се денатурира. Преди приложение на продукта, такива вещества трябва да се отстранят максимално добре. Вижте също точка 6.2.

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 са достатъчни за оценяване на безопасността по отношение на репродуктивната способност, развитието на ембриона или плода, протичането на бременността, както и перинаталното развитие.

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

Вижте точка 4.4 за информацията относно инфекции, предизвикани от парвовирус В19.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Неприложимо.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В редки случаи при пациенти третирани с фибриново лепило/хемостатици, могат да възникнат реакции на свръхчувствителност или алергични реакции, анафилактични реакции и анафилактичен шок с фатален изход (които могат да включват, но без да се ограничават до ангиоедема, парене и боджежи на мястото на приложение, брадикардия, бронхоспазъм, втрисане, респираторни оплаквания, транзиторно зачервяване на кожата, генерализирана уртикария, главоболие, кожни обриви, хипотония, летаргия, гадене, пруритус, безпокойство, парестезия, 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 продуктът е прилаган неколкостранно или при пациенти, при които вече е имало прояви на свръхчувствителност към апротинин (вижте точка 4.4) или други съставки на продукта.

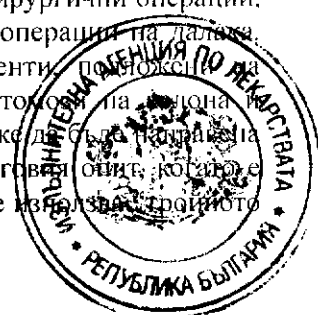
Дори и когато неколкостранното лечение с ТИСИЛ ЛИО е било понасяно добре, допълнителното приложение на ТИСИЛ ЛИО или системното лечение с апротинин, могат да имат като последици тежки анафилактични реакции.

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

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

За информация за безопасността по отношение на трансмисивни инфекции (вижте точка 4.4).

Нежеланите реакции описани в този раздел са докладвани в клинични изпитвания, проучващи безопасността и ефективността на ТИСИЛ, както и от постмаркетинговия опит (отбелязано с "4" в таблицата с нежелани реакции по-долу) с тъканни лепила на Baxter. В клинични изпитвания ТИСИЛ е прилаган за подпомагане на хемостазата при сърдечни и съдови хирургични операции, при тотално тазобедрено ендопротезиране и при чернодробни операции и операции на далака. Други клинични изпитвания за залепване на лимфни съдове при пациенти, подложени на хирургично отстраняване на аксиларни лимфни възли, залепване на анастомозите на коронарните артерии и залепване на твърдата мозъчна обвивка при фоса постериор. Тъй като не може да бъде направена оценка на честотата на наблюдаваните нежелани реакции от постмаркетинговия опит, когато е възможно, горната граница от 95% доверителен интервал е изчислена като се използва тройното



правило” по следния начин: $3/1146 = 0,0026$ или $0,26\%$, което е “Нечести” (където “1146” е общия брой пациенти, които са получили ТИСИЛ в клинични проучвания, от които са взети данните и са включени в КХП).

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ to $<1/10$)

Нечести ($\geq 1/1,000$ to $<1/100$)

Редки ($\geq 1/10,000$ to $<1/1,000$)

Много редки ($< 1/10,000$)

С неизвестна честота (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни)

Системо-органи класове (SOC)	Термин съгласно MedDRA	Честота по MedDRA конвенцията
Инфекции и инфестации	Постоперативно инфектиране на раната	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Повишаване на концентрацията на разпадните продукти на фибрина	Нечести
Нарушения на имунната система	Реакции на свръхчувствителност* ^P	Нечести
	Анафилактични реакции* ^P	Нечести
	Анафилактичен шок* ^P	Нечести
	Парестезия ^P	Нечести
	Бронхоспазъм ^P	Нечести
	Хрипове ^P	Нечести
	Сърбеж ^P	Нечести
Нарушения на нервната система	Еритема ^P	Нечести
Нарушения на нервната система	Сензорни нарушения	Чести
Сърдечни нарушения	Брадикардия ^P	Нечести
	Тахикардия ^P	Нечести
Съдови нарушения	Тромбоза на аксиларните вени**	Чести
	Хипотония	Редки
	Хематом ^P	Нечести
	Тромбоемболия	Нечести
	Въздушна емболия*** ^P	С неизвестна честота
	Емболия на церебрални артерии ^P	Нечести
	Венозен тромботичен мозъчен инфаркт**	Нечести
	Мозъчен инфаркт** ^P	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея ^P	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Нечести
	Интестинална обструкция ^P	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Зачервяване	Чести
	Уртикария ^P	Нечести
	Нарушено зарастване на раната ^P	Нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болка в крайниците	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка	Чести
	Повишена телесна температура	Чести
	Зачервяване ^P	Нечести
	Едем ^P	Нечести



Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Болка по време на процедурата	Нечести
	Серома	Много чести
	Ангиоедем ^p	Нечести

* анафилактични реакции и анафилактичен шок, включително и такива с фатален изход.

** като резултат от вътресъдово приложение в супериор петрозен синус.

*** както и при другите фибринови лепила може да се наблюдава животозастрашаваща/фатална въздушна или газова емболия като резултат от вътресъдово приложение с помощта на газ или въздух под налягане; това събитие изглежда е свързано с неправилна употреба на спрей-изделието (напр. при по-високо налягане от препоръчаното и в непосредствена близост до повърхността на третираната тъкан).

^p Нежелани реакции от постмаркетинговия опит.

Реакции характерни за класа

Други нежелани реакции, свързани с фибриновите тъканни лепила / хемостатичните продукти включват: проявите на свръхчувствителност включват възпаление на мястото на приложение, дискомфорт в гърдите, втрисане, главоболие, сънливост, безпокойство и повръщане.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

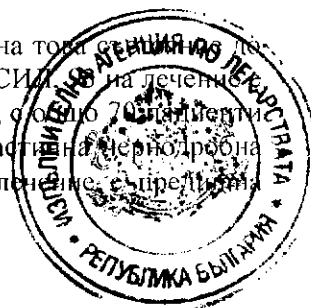
Фармакотерапевтична група: Комбинации от локални хемостатици, АТС-код: V02BC30; тъканно лепило, АТС-код: V03AK

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 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 инхибира от антифибринолитици. В ТИСИЛ ЛИО се съдържа апротинин като антифибринолитик, за да се предотврати преждевременно разграждане на съсирека.

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

Клинични проучвания демонстриращи постигане на хемостаза и запазване на това състояние до затваряне на раната са проведени с общо 213 пациенти (120 на лечение с ТИСИЛ, 93 на лечение с контролен продукт) претърпели съдова операция с eПТФЕ свързващи тръби, с общо 70 пациенти (35 на лечение с ТИСИЛ, на лечение с контролен продукт) претърпели частична/пълнокръвна резекция и при общо 317 пациенти (157 на лечение с ТИСИЛ, 160 на лечение с контролен продукт).



еднократно вирусно инактивирана форма на продукта като контрола) претърпели сърдечна операция с кардиопулмонален байпас и медианна стернотомия.

Ефикасността на ТИСИЛ като допълнение към конвенционалните хирургични методи при залепване на анастомози на колона при пациенти с травма, претърпели временна колоностомия е демонстрирана в рандомизирано, контролирано, проспективно, многоцентрово проучване, проведено през 1986 г. с общо 120 пациенти (61 на лечение с ТИСИЛ, 59 на лечение с контролен продукт).

Ефикасността на ТИСИЛ при фиксиране на подкожно имплантирано олекотено хирургично платно е потвърдена в рандомизирано, контролирано многоцентрово проучване, проведено през 2009-2012 г. В сравнение с основен шев (PS) като контрола, ТИСИЛ е използван за фиксиране на олекотено хирургично платно подкожно пред мускулната стена (onlay) (OMR, N = 188, p = 0,0016 спрямо PS), както и в позицията между мускулната стена и перитонеума (sublay) (SMR, N = 185, p = 0,05 спрямо PS) за подсилване на тъканта, за да се предотврати появата на инцизионна херния при високорискови пациенти. Няма разлика между OMR и SMR (p = 0,31).

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.

Не са провеждани фармакокинетични проучвания при различни видове лабораторни животни.

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.

Изследванията относно токсичността при единична доза 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
L-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

Съдържащите оксидирана целулоза продукти не трябва да се използват с ТИСИЛ ЛИО, тъй като ниското рН влияе върху активността на тромбина.

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.

Съхранявайте флаконите в оригиналната опаковка, за да се предпазят светлина.

Пригответният разтвор да се използва до 4 часа. Съхранявайте приготвения стерилен разтвор под 37°C или на стайна температура без да го разбърквате, ако не се използва незабавно. Пригответният 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 апротинин 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 апротинин (разтворител за компонент 1 с 3000 KIU/ml синтетичен апротинин)
- 1 флакон, съдържащ разтвор на калциев хлорид (разтворител за компонент 2 с 40 µmol/ml калциев хлорид дихидрат)
- 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 канюли
 - 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 1 x 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 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 или инструменти, преди контакта ги навлажнете с разтвор на натриев хлорид.

Указанието към повърхността за залепване е: 1 опаковка ТИСИЛ ЛИО 2 ml (т.е. 1 ml залепващ протеинов разтвор плюс 1 ml тромбинов разтвор) е достатъчна за площ от поне 10 cm².

Необходимото количество се определя от размера на площта за залепване.

НЕ прилагайте двата компонента на ТИСИЛ ЛИО поотделно. Трябва да се прилагат заедно и двата компонента.

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)

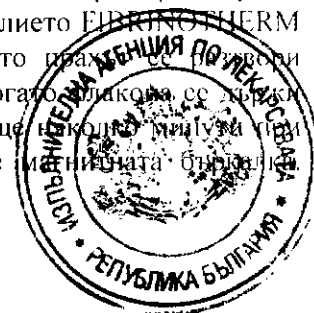
Прахът ТИСИЛ се разтваря с аprotининовия разтвор и образува разтвора за тъканно лепило.

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 33-37°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 каниюла 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, ако не се виждат частици, когато флакона се обърне срещу светлината. Ако има още частици, разбърквайте разтвора още около 3 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 33-37°C. (В никакъв случай не загрявайте над 37°C!)
- Прехвърлете разтвора аprotинин във флакона с праха ТИСИЛ с помощта на канюла 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 33-37°C.
- Разклатете с въртеливи движения за кратко като избягвате по възможност разпенване. След това поставете флакона отново във водната баня и периодично проверявайте дали се е разтворил напълно. Разтварянето е приключило, ако не се виждат частици когато флакона се държи срещу светлината. Ако има още частици, задръжте флакона още няколко минути при температура от 33-37°C и разклащайте, докато прахът се разтвори напълно.
- След пълното разтваряне, съхранявайте залепващият протеинов разтвор при температура от 33-37°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 канюла и маркираната с черна скала спринцовка от стерилния набор за разтваряне.

Разклатете за кратко с въртеливи движения, 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 33-37°C. Преди употреба изтеглете тромбиновия разтвор с втората канюла и маркираната с черна скала спринцовка, които се съдържат в двойно стерилно опакования комплект за приложение.

Забележка: Никога не използвайте спринцовките и канюлите предназначени 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 1 час от момента на разтваряне. Не охлаждайте или замразявайте готовия разтвор.

Залепващият протеин и тромбиновият разтвор трябва да са прозрачни или леко опалесциращи. Не използвайте разтвори, които са мътни или в които има отлагания. Преди приложение проверете



визуално приготвените разтвори за неразтворени частици, промяна в цвета или други промени във външния вид. Ако забележите някое от горепосочените неща, изхвърлете разтворите.

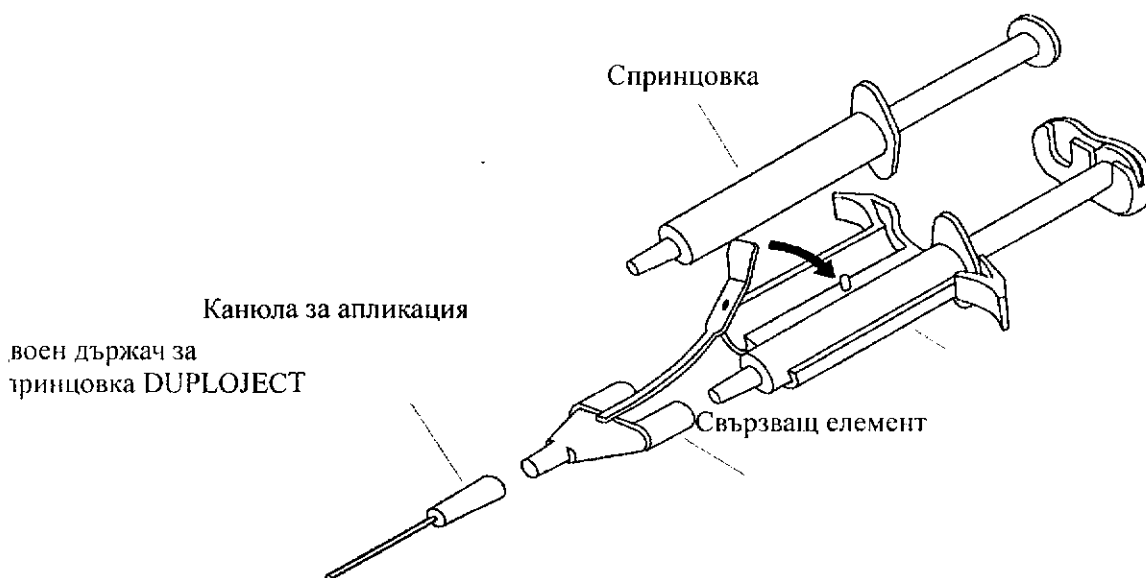
Преди приложение загрейте ТИСИЛ ЛИО до 33-37°C.

НЕ излагайте ТИСИЛ ЛИО на температури над 37°C. НЕ затопляйте в микровълнова фурна.

За приложение използвайте двете еднократни спринцовки с готовите залепващ протеинов разтвор и тромбинов разтвор в двойния държач за спринцовки DUPLOJECT и ги свържете със свързващия елемент и канюлата за апликация. Всички необходими за това изделия 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 свързващия 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.
- Избутайте всички въздух от спринцовката, преди да закрепите помощно средство за апликиране.
- Подравнете свързващия елемент и го закрепете от страни на спринцовката с точката за присъединяване на закрепващата лайсна.
- Свържете конусите на двете спринцовки със свързващия елемент. Обърнете внимание да са здраво закрепени.
 - Фиксирайте свързващия елемент със закрепващата лайсна към двойния държач за спринцовки DUPLOJECT.
 - Ако закрепващата лайсна се скъса, използвайте резервния свързващ елемент, предоставен в комплекта.
 - Ако не разполагате със свързващ елемент, системата може да се използва въпреки това, като се обръща специално внимание връзката да е плътна и добре прилегла.
 - НЕ избутвайте въздуха, останал в свързващия елемент.
- Закрепете върху свързващия елемент канюла за апликация.
 - НЕ избутвайте въздуха в свързващия елемент и в канюлата за апликация, докато не започнете същинската апликация, тъй като това може да запуши канюлата за апликация.



Приложение

Преди да се приложи ТИСИЛ ЛИО, повърхностният участък на раната трябва да се подсуши със стандартни техники (напр. периодично поставяне на компреси, тампони, използване на аспириращи устройства). Да не се използва въздух под налягане или газ за подсушаване на мястото.

- Нанесете смесения залепващ протеиново-тромбинов разтвор върху кожата на пациента или върху повърхностите на частите, които трябва да се залепят, като бавно натискате задната част на общото бутало.
- При хирургически процедури, изискващи минимални количества фибриново лепило, се препоръчва да се отстранят и изхвърлят първите няколко капки от продукта.
- След нанасянето на ТИСИЛ ЛИО са необходими поне 2 минути, за да се получи добра полимеризация.

Забележка: Когато се прекъсне нанасянето на компонентите на фибриновото лепило, канюлата може да се запуши. В този случай сменете канюлата за апликация с нова, едва непосредствено преди следващо приложение. Ако отворите на свързващия елемент са задръстени, използвайте доставения резервен свързващ елемент.

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 изделия, които са специално предназначени, 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 точно указанията им за употреба.

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

Приложение със спрей-устройство

Когато прилагате ТИСИЛ ЛИО със спрей-устройство, налягането и разстоянието от тъканта трябва да са в рамките на препоръчаните от производителя, както следва:

Препоръчително налягане, разстояние и спрей-устройства за приложение на ТИСИЛ ЛИО					
Хирургия	Спрей-устройство	Накрайници на апликатора	Регулатор на налягането	Препоръчително разстояние от целевата тъкан	Препоръчително налягане при напръскване
Открита рана	Спрей-устройство ТИСИЛ / Артис	неприложимо	EasySpray	10-15 cm	1,5-2,0 бара (21,5-28,5 psi).
	Спрей-устройство Тиссел / Артис, опаковка с 10 броя	неприложимо	EasySpray		
Лалароскопски/минимално инвазивни процедури	неприложимо	Duplospray MIS апликатор 20 cm	Duplospray MIS регулатор 1,5 бара	2-5 cm	
		Duplospray MIS апликатор 30 cm			
		Duplospray MIS апликатор 40 cm			



		Спрей-устройство 360 ендоскопски апликатор с пружинен затвор			
		Спрей-устройство 360 ендоскопски апликатор с лайсна			
		Сменящ се накрайник			

Когато прилагате ТИСИЛ ЛИО като спрей, трябва да се наблюдават промените в кръвното налягане, пулса, кислородната сатурация и крайния експираторен CO₂, поради вероятността от развитие на въздушна или газова емболия (вж. точки 4.2 и 4.4).

За приложение на ТИСИЛ ЛИО в затворени торакални и абдоминални пространства се препоръчва изделието DuploSpray MIS с апликатор и регулираща система. Моля, обърнете се към ръководството с инструкции на изделието DuploSpray MIS.

Изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Бакстер България ЕООД
бул. България 45
1404 София
България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20090532

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

27.11.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05/2020

