Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

TISSEEL 2 ml soluzione per adesivo tissutale
TISSEEL 4 ml soluzione per adesivo tissutale
TISSEEL 10 ml soluzione per adesivo tissutale
Fibrinogeno umano, trombina umana, aprotinina sintetica, cloruro di calcio diidrato

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è TISSEEL e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato TISSEEL
3. Come le verrà somministrato TISSEEL
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare TISSEEL
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è TISSEEL e a cosa serve

Che cos'è
TISSEEL è un medicinale composto da due componenti in soluzione, fibrinogeno (proteina sigillante) e trombina. Queste due proteine del sangue sono molto importanti per la coagulazione e quando vengono miscelate, formano un coagulo nel sito di applicazione.
Il coagulo formato da TISSEEL è molto simile a quello che si forma normalmente durante la coagulazione del sangue e come questo viene degradato senza lasciare alcuna traccia. Per prevenire la prematura eliminazione del coagulo in TISSEEL è stata aggiunta una terza proteina sintetica, l'aprotinina.

A che cosa serve
TISSEEL viene applicato su tessuti di vari organi, durante interventi chirurgici di diversa natura, in soggetti **adulti**, al fine di interrompere il sanguinamento, sigillare la parte interessata e favorire la rigenerazione dei tessuti.

TISSEEL aderisce rapidamente e permanentemente; dopo l'intervento chirurgico viene lasciato in sede e nel tempo riassorbito dal corpo.

TISSEEL trova impiego in tutte le applicazioni della chirurgia generale e specialistica.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato TISSEEL

Non le verrà somministrato TISSEEL
- Se è allergico ai prodotti derivati da sangue umano (fibrinogeno umano, trombina umana) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se è allergico all'aprotinina, una proteina (vedere paragrafo "Avvertenze e precauzioni").
- Per via intravascolare
- Per il trattamento di emorragia venosa o arteriosa grave o vivace. La somministrazione di TISSEEL da solo non è indicata in tale situazione.
- Per iniezione nei tessuti molli in quanto esiste il rischio di reazioni anafilattiche e/o danni locali ai tessuti.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/05/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima che le venga somministrato TISSEEL:
- se è predisposto alle allergie o ha un'allergia alle proteine (ad es. aprotinina);
- se è in gravidanza;
- se è allergico a proteine bovine, in quanto l'aprotinina sintetica presente in TISSEEL è strutturalmente simile all'aprotinina bovina;
- se soffre di una malattia del sangue (ad es. anemia emolitica);
- se ha una malattia che altera il sistema immunitario, il sistema di difesa dell'organismo (immunodeficienza);
- se le è stata somministrata in precedenza aprotinina, una proteina.

- **Molto raramente si sono verificati casi di embolia gassosa potenzialmente letale/letale (ingresso di aria nella circolazione del sangue, che può essere grave o mettere in pericolo di vita) con l'uso di dispositivi spray che utilizzano regolatori di pressione per la somministrazione delle colle di fibrina. Questo evento sembra essere correlato all'uso del dispositivo spray a pressioni più elevate rispetto a quelle raccomandate e/o troppo vicino alla superficie tissutale. Il rischio sembra essere maggiore quando le colle di fibrina vengono nebulizzate con aria invece che con CO_2, pertanto non può essere escluso con TISSEEL quando viene nebulizzato su ferite chirurgiche aperte.**
- **I dispositivi spray e le punte accessorie sono forniti con istruzioni per l'uso e raccomandazioni sui range di pressione e di distanza di nebulizzazione dalla superficie tissutale.**
- **TISSEEL deve essere somministrato seguendo strettamente le istruzioni indicate e solo con i dispositivi raccomandati per il presente prodotto.**
- **Quando si spruzza TISSEEL, eventuali variazioni della pressione arteriosa, delle pulsazioni, della saturazione di ossigeno e della concentrazione di CO_2 end-tidal devono essere monitorate, poiché si può verificare un'embolia gassosa.**

Sicurezza virale
TISSEEL è un medicinale derivato da plasma umano (il componente liquido del sangue). Quando i medicinali sono prodotti a partire da sangue o plasma umano, vengono applicate un certo numero di misure di sicurezza per evitare la trasmissione di infezioni ai pazienti. Queste prevedono l'attenta selezione dei donatori di plasma e sangue, per garantire che i potenziali portatori di infezione siano esclusi, e l'analisi di ogni donazione e pool di plasma per rivelare l'eventuale presenza di virus e infezioni. I produttori di questi medicinali applicano delle procedure durante la lavorazione del sangue
o del plasma che rendono inattivi o rimuovono i virus. Ciononostante, ogni volta che si assumono medicinali preparati da sangue o plasma umano, la possibilità di trasmettere un'infezione non può essere esclusa completamente. Ciò vale anche per virus non noti o emergenti o altri tipi di infezioni.
Le misure intraprese per la produzione di TISSEEL sono considerate efficaci per virus con capside lipidico, quali il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B (HBV) e il virus dell'epatite C (HCV), e per il virus privo di capside lipidico dell'epatite A.
Le misure assunte possono avere un'efficacia limitata verso i virus privi di capside lipidico quali il parvovirus B19. L'infezione da parvovirus B19 può essere grave per le donne in gravidanza (infezione fetale) e per i soggetti con immunodeficienze o aumentata produzione dei globuli rossi (ad esempio, anemia emolitica).

Bambini e adolescenti
Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia del prodotto nei pazienti pediatrici.

Altri medicinali e TISSEEL
Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

TISSEEL con cibi e bevande

Documento reso disponibile da AIFA il 07/05/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Chieda al medico, lui valuterà se potrà bere o mangiare prima dell'applicazione di TISSEEL.

Gravidanza, allattamento e fertilità
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima che le venga somministrato questo medicinale.
TISSEEL le verrà somministrato in gravidanza e allattamento solo se realmente necessario.
Gli effetti di TISSEEL sulla fertilità non sono stati stabiliti.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Non pertinente.

3. Come le verrà somministrato TISSEEL

TISSEEL le verrà somministrato da chirurghi esperti nell'uso di questo tipo di medicinale.
Il chirurgo applicherà TISSEEL durante l'intervento.
La quantità di TISSEEL da applicare e la frequenza di applicazione verranno stabilite dal chirurgo, in base al tipo di operazione e alla superficie da trattare.
L'uso di TISSEEL è limitato a chirurghi esperti, specializzati nell'uso di TISSEEL.

Prima di applicare TISSEEL la superficie della ferita deve essere asciugata mediante tecniche standard (ad es. applicazione intermittente di compresse, tamponi, uso di dispositivi di aspirazione).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/05/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Quando si applica TISSEEL utilizzando un dispositivo spray assicurarsi di usare la pressione e la distanza dal tessuto comprese entro i range raccomandati dal produttore come indicato di seguito:

Pressione, distanza e dispositivi raccomandati per l'applicazione spray di Tisseel					
Procedure chirurgiche	Spray da utilizzare	Punte applicatrici da utilizzare	Regolatore di pressione da utilizzare	Distanza dal tessuto raccomandata	Pressione dello spruzzo raccomandata
Ferita aperta	Tisseel/Artiss Spray Set	n.a.	EasySpray	10-15 cm	1,5-2,0 bar (21,5-28,5 psi).
	Confezione da 10 di Tisseel/Artiss Spray Set	n.a.	EasySpray		
Procedure laparoscopiche /minimamente invasive	n.a.	Applicatore Duplospray MIS da 20 cm	Regolatore Duplospray MIS 1,5 bar	2-5 cm	1,2-1,5 bar (18-22 psi)
		Applicatore Duplospray MIS da 30 cm			
		Applicatore Duplospray MIS da 40 cm			
		Applicatore endoscopico a 360° con set di spruzzo e fermo a scatto			
		Applicatore endoscopico a 360° con set di spruzzo e fissaggio			
		Punta sostituibile			

Quando si spruzza TISSEEL, eventuali variazioni della pressione arteriosa, delle pulsazioni, della saturazione di ossigeno e della concentrazione di CO_2 end-tidal devono essere monitorate, poiché si può verificare un'embolia gassosa (vedere paragrafo 2).

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Durante o dopo la somministrazione di Tisseel potrebbe manifestare i seguenti effetti indesiderati:
- ostruzione di un vaso sanguigno causata da una bolla di gas (embolia gassosa);
- gravi reazioni allergiche. Queste reazioni possono manifestarsi, in particolare, se il preparato viene applicato ripetutamente o somministrato a pazienti con allergia nota all'aprotinina (vedere

Documento reso disponibile da AIFA il 07/05/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

paragrafo 2 Non le verrà somministrato TISSEEL) o ad uno qualsiasi degli altri componenti del medicinale. Anche se in passato le è stato applicato TISSEEL e lo ha ben tollerato, un'ulteriore somministrazione di TISSEEL o un'iniezione accidentale in un vaso sanguigno potrebbero provocarle reazioni allergiche gravi;

- reazioni allergiche (reazioni anafilattiche, shock anafilattico) che possono includere
  - gonfiore della cute (angioedema),
  - sensazione di bruciore e pizzicore sulla sede di somministrazione,
  - difficoltà a respirare (broncospasmo),
  - brividi,
  - arrossamento,
  - orticaria generalizzata,
  - mal di testa,
  - abbassamento della pressione del sangue, sonnolenza,
  - nausea, vomito,
  - agitazione, accelerazione del battito del cuore,
  - senso di oppressione al petto,
  - formicolio, affanno;
- formazione di coaguli nel sangue che ostacolano o impediscono la normale circolazione del sangue (trombosi, tromboembolia, coagulazione intravascolare disseminata-CID);
- ridotto afflusso di sangue all'organismo (shock);
- raramente possono manifestarsi anticorpi verso i componenti della colla di fibrina/ emostatici.

Se durante la somministrazione di TISSEEL dovesse manifestare questi effetti indesiderati, il medico **INTERROMPERÀ immediatamente** la somministrazione al primo segno di allarme, eliminerà il residuo del medicinale e le somministrerà la terapia appropriata.
E' necessario avere la disponibilità immediata dell'equipaggiamento, dei farmaci e del personale idonei al trattamento di emergenza, poichè in casi rari sono state riferite, a seguito dell'uso di adesivi per tessuti, effetti indesiderati gravi, talora ad esito mortale, anche in assenza di allergia nota.
Per quanto riguarda la sicurezza in relazione agli agenti trasmissibili, vedere il paragrafo "Sicurezza virale".

Si è verificata embolia gassosa o embolia da aria potenzialmente letale/letale quando si utilizzano dispositivi con gas o aria pressurizzati; questo evento sembra essere correlato ad un uso inappropriato del dispositivo spray (ad es. ad una pressione superiore a quella raccomandata e a distanza ravvicinata dalla superficie tissutale).

Gli effetti indesiderati osservati con TISSEEL e la loro frequenza sono di seguito riepilogati:

molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)
- Accumulo sotto la pelle di linfa (sieroma)

comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)
- Infezione della ferita dopo l'operazione
- Disturbi dei sensi
- Ostruzione della vena dell'ascella
- Dolore a braccia e gambe
- Aumento della temperatura corporea
- Eruzione cutanea

non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)
- Alterazione degli esami del sangue (Aumento dei prodotti di degradazione della fibrina)
- Dolore causato dalla procedura

non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- Intorpidimento
- Prurito
- Eritema
- Diminuzione o accelerazione del numero dei battiti del cuore
- Lividi

Documento reso disponibile da AIFA il 07/05/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- Rossore della cute
- Ostruzione di un vaso sanguigno, anche del cervello (Embolia arteriosa, embolia dell'arteria cerebrale)
- Mancato afflusso di sangue al cervello (infarto cerebrale)
- Difficoltà a respirare (dispnea)
- Blocco intestinale
- Diminuita capacità di cicatrizzazione
- Gonfiore (edema)

Altri effetti indesiderati che sono stati riportati con altri medicinali contenenti gli stessi principi attivi di Tisseel (fibrinogeno e trombina), e che quindi possono essere potenziali effetti indesiderati anche di Tisseel:

- Ostruzione di un vaso sanguigno (embolia gassosa o embolia da aria)
- Reazioni allergiche che includono:
  - irritazione al sito di applicazione
  - senso di costrizione al petto
  - brividi
  - mal di testa
  - sonnolenza
  - agitazione
  - vomito.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione al sito *https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni- avverse* Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare TISSEEL

Conservare e trasportare in congelatore (a temperatura pari o inferiore a -20°C). La catena del freddo non deve essere interrotta fino al momento dell'uso.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo SCAD.
La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservazione dopo lo scongelamento:

Il prodotto non aperto, scongelato a temperatura ambiente, può essere conservato fino a 72 ore a temperatura ambiente controllata (non superiore ai 25 ° C).

Dopo lo scongelamento, la soluzione non deve essere nuovamente congelata o refrigerata!
Non gettare alcun medicinale nelle acque di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come smaltire i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene TISSEEL
TISSEEL consiste di 2 componenti:

- **Componente 1**

Documento reso disponibile da AIFA il 07/05/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- I principi attivi in 1 ml di soluzione sono Fibrinogeno umano (proteina coagulante), 91 mg/ml; Aprotinina sintetica, 3000 KIU/ml.
- Gli altri componenti sono Albumina umana, L-Istidina, Niacinamide, Polisorbato 80 (Tween 80), Sodio citrato diidrato, Acqua per preparazioni iniettabili.

- **Componente 2 trombina**

- I principi attivi in 1 ml di soluzione di trombina sono: Trombina umana, 500 UI/ml; Calcio cloruro diidrato, 40 µmol/ml.
- Gli altri componenti sono Albumina umana, Sodio cloruro, Acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di TISSEEL e contenuto della confezione
La Soluzione di proteine coagulabili e la Soluzione di trombina sono contenuti in siringhe di plastica monouso a doppia camera pronte per l'uso.

TISSEEL, quando congelato, si presenta come soluzioni incolori o di colore giallo chiaro e limpide o leggermente opalescenti.
Dopo scongelamento si presenta come liquidi incolori o di colore giallo chiaro.

TISSEEL è disponibile nelle seguenti confezioni:
TISSEEL 2 ml soluzione per adesivo tissutale
(costituito da 1 ml di Soluzione di proteine coagulabili e da 1 ml di Soluzione di trombina)
- Una siringa preriempita a doppia camera contenente in ciascuna camera uno dei due componenti.
- Un set di strumenti per l'applicazione (Duploject Combi – Set): 2 connettori, 4 aghi applicatori a punta smussa.

TISSEEL 4 ml soluzione per adesivo tissutale
(costitutito da 2 ml di Soluzione di proteine coagulabili e da 2 ml di Soluzione di trombina)
- Una siringa preriempita a doppia camera contenente in ciascuna camera uno dei due componenti.
- Un set di strumenti per l'applicazione (Duploject Combi – Set): 2 connettori, 4 aghi applicatori a punta smussa,.

TISSEEL 10 ml soluzione per adesivo tissutale
(costituito da 5 ml di Soluzione di proteine coagulabili e da 5 ml di Soluzione di trombina)
- Una siringa preriempita a doppia camera contenente in ciascuna camera uno dei due componenti.
- Un set di strumenti per l'applicazione (Duploject Combi – Set): 2 connettori, 4 aghi applicatori a punta smussa,.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

È possibile richiedere a BAXTER altri accessori per l'applicazione del prodotto.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore
Baxter S.p.A. Piazzale dell'Industria, 20 I-00144 Roma

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestraße 67
1221 Wien
Austria

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato a

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari:

Cosa contiene TISSEEL
TISSEEL contiene due componenti:

Documento reso disponibile da AIFA il 07/05/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Componente 1
Soluzione di proteine sigillanti o adesive coagulabili.
1 ml di soluzione contiene proteine plasmatiche coagulabili umane in quantità pari a 96-125 mg/ml di
cui:
Fibrinogeno umano (proteina coagulante) 91 mg[1]
Aprotinina sintetica 3000 KIU[2]
Componente 2
Soluzione di trombina.
1 ml di soluzione contiene:
Trombina umana 500 UI[3]
Calcio cloruro diidrato 40 µmol

1 siringa preriempita a doppia camera pronta per l'uso contiene in una camera la soluzione di proteine
sigillanti o adesive coagulabili (con aprotinina sintetica) in forma congelata da 1 ml, 2 ml e 5 ml e nell'altra camera la soluzione di trombina (con calcio cloruro diidrato) in forma congelata da 1 ml, 2 ml e 5 ml
permettendo di ottenere un volume totale di 2 ml, 4 ml e 10 ml di prodotto pronto per l'uso.

Dopo miscelazione dei due componenti	2 ml	4 ml	10 ml
Componente 1: Soluzione di proteine sigillanti			
Fibrinogeno Umano (come proteina coagulabile)	91 mg *(45,5 mg/ml di soluzione)*	182 mg *(45,5 mg/ml di soluzione)*	455 mg *(45,5 mg/ml di soluzione)*
Aprotinina (sintetica)	3000 KIU *(1500 KIU/ml di soluzione)*	6000 KIU *(1500 KIU/ml di soluzione)*	15000 KIU *(1500 KIU/ml di soluzione)*
Componente 2: Soluzione di Trombina			
Trombina Umana	500 UI *(250 UI/ml di soluzione)*	1000 UI *(250 UI/ml di soluzione)*	2500 UI *(250 UI/ml di soluzione)*
Cloruro di Calcio Diidrato	40 µmol *(20 µmol/ ml di soluzione)*	80 µmol *(20 µmol/ ml di soluzione)*	200 µmol *(20 µmol/ ml di soluzione)*

[1] Contenuto nella concentrazione totale della proteina di 96 – 125 mg/ml
[2] 1 EPU - Unità di Farmacopea Europea (European Pharmacopoeia Unit) corrisponde a 1800 KIU - Unità di Inattivatore della Callidinogenasi (Kallidinogenase Inactivator Unit)
[3] L'attività della trombina è calcolata in riferimento al corrente Standard internazionale WHO della trombina umana.

Il prodotto contiene anche Fattore XIII in quantità inferiore o uguale a 10 UI/ml.

Avvertenze per l'uso
Si raccomanda vivamente ogni volta che TISSEEL viene somministrato ad un paziente di registrare il nome e il numero del lotto del prodotto allo scopo di mantenere un collegamento tra il paziente e il lotto del prodotto.

L'applicazione per via intravascolare può aumentare la probabilità e la gravità delle reazioni acute di ipersensibilità nei pazienti sensibili.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/05/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

ISTRUZIONI PER L'USO E LA MANIPOLAZIONE E LO SMALTIMENTO

Informazioni generali
Prima della somministrazione di TISSEEL assicurarsi che le parti del corpo esterne all'area di applicazione del prodotto siano adeguatamente coperte per impedire l'adesione di tessuto in siti indesiderati.

Per impedire che TISSEEL aderisca a guanti e strumenti, inumidirli con una soluzione fisiologica prima del contatto.

Come altri prodotti analoghi o soluzioni di trombina, il prodotto può denaturarsi se viene esposto a soluzioni contenenti alcol, iodio o metalli pesanti (ad esempio, soluzioni antisettiche). Rimuovere il più possibile tali sostanze prima di applicare il prodotto.

Deve essere evitata l'applicazione separata e sequenziale dei due componenti di TISSEEL.

Manipolazione e preparazione del prodotto per l'uso
La Soluzione di proteine coagulabili e la Soluzione di trombina sono contenute in una siringa monouso a doppia camera pronta per l'uso. Gli ugelli della siringa preriempita a doppia camera sono chiusi da un tappo protettivo e ciascun cilindro della siringa è chiuso da un tappo di gomma siliconata. Il tutto è confezionato e sigillato ermeticamente in condizioni asettiche entro due involucri sterilizzati di un materiale in plastica-alluminio.

L'involucro interno e il relativo contenuto sono sterili, a meno che l'integrità dell'imballaggio esterno non sia compromessa.

Scongelare la siringa preriempita secondo una delle seguenti modalità:

Si consiglia di scongelare e riscaldare i due componenti collanti utilizzando un bagnomaria sterile a temperatura di 33 – 37°C. L'acqua del bagnomaria non deve superare i 37°C. (Per mantenere l'intervallo di temperatura prestabilito, la temperatura dell'acqua deve essere controllata con un termometro e l'acqua sostituita se necessario. Se si utilizza un bagnomaria sterile per lo scongelamento e il riscaldamento, il sistema della siringa preriempita a doppia camera deve essere rimosso dagli involucri di plastica-alluminio).

Il tappo protettivo della siringa non deve essere rimosso fino a che lo scongelamento non sia stato completato e il dispositivo per l'applicazione non sia pronto per essere assemblato. Non utilizzare TISSEEL fino a che non sia completamente scongelato e riscaldato.
La siringa pronta per l'uso può anche essere scongelata e conservata a temperatura ambiente (non superiore ai 25 ° C) per un massimo di 72 ore. Il riscaldamento è richiesto prima dell'uso.

1) Scongelamento rapido (con bagnomaria sterile) – metodo raccomandato

Nella Tabella 1 che segue sono riportati i tempi di scongelamento e riscaldamento quando si utilizza un bagnomaria sterile. Se si utilizza un bagnomaria sterile per lo scongelamento ed il riscaldamento, il sistema della siringa preriempita a doppia camera deve essere rimosso dagli involucri di plastica-alluminio. Assicurarsi che la siringa sia completamente immersa nell'acqua.

Tabella 1: Tempi di scongelamento e riscaldamento con bagnomaria sterile da 33 °C ad un massimo di 37 °C

Confezione	Tempi di scongelamento e riscaldamento in bagnomaria sterile (prodotto rimosso dagli involucri di plastica-alluminio)
2 ml	5 minuti

Documento reso disponibile da AIFA il 07/05/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

4 ml	5 minuti
10 ml	10 minuti

2) Scongelamento con bagnomaria non sterile

Lasciare la siringa pronta per l'uso all'interno di entrambi i sacchetti e posizionarla a bagnomaria al di fuori dell'area sterile per il tempo necessario (vedere la Tabella 2). Assicurarsi che gli involucri rimangano immersi nell'acqua durante tutto il tempo di scongelamento. Dopo lo scongelamento, rimuovere gli involucri dal bagnomaria, asciugare l'involucro esterno e portare la siringa pronta all'uso e lo stantuffo nell'area sterile.

Tabella 2 - Tempi di scongelamento e riscaldamento con un bagnomaria non sterile da 33 °C ad un massimo di 37 °C

Confezione	Tempi di scongelamento e riscaldamento in bagnomaria non sterile (prodotto mantenuto negli involucri di plastica-alluminio)
2 ml	15 minuti
4 ml	20 minuti
10 ml	35 minuti

3) Scongelamento in incubatrice

In alternativa, i componenti collanti possono essere scongelati e riscaldati in incubatrice tra 33 °C e 37 °C. I tempi di scongelamento e riscaldamento in incubatrice sono indicati nella Tabella 3 che segue e si riferiscono al prodotto confezionato negli involucri di plastica-alluminio.

Tabella 3: Tempi di scongelamento e riscaldamento in incubatrice da 33 °C fino ad un massimo di 37 °C.

Confezione	Tempi di scongelamento e riscaldamento in incubatrice (prodotto mantenuto negli involucri di plastica-alluminio)
2 ml	40 minuti
4 ml	50 minuti
10 ml	90 minuti

4) Scongelamento a temperatura ambiente

Una quarta alternativa consiste nello scongelare il prodotto a temperatura ambiente. I tempi indicati nella Tabella 4 sono i tempi minimi di scongelamento a temperatura ambiente non superiore a 25°C. Quando lo si scongela a temperatura ambiente, il prodotto deve essere ulteriormente riscaldato a 33 °C – 37 °C in incubatrice appena prima dell'uso. In Tabella 4 sono indicati anche i tempi di riscaldamento in incubatrice.

Tabella 4: Tempi di scongelamento e di riscaldamento alla temperatura ambiente (= T.A.) seguiti da un riscaldamento supplementare, prima dell'uso, in incubatrice da 33°C ad un massimo di 37°C.

Confezione	Tempi di scongelamento a Temperatura ambiente (prodotto mantenuto negli involucri di plastica-alluminio)		Tempi di riscaldamento a 33-37°C in incubatrice dopo scongelamento a T.A. (prodotto mantenuto negli involucri di plastica-alluminio)
2 ml	80 minuti	+	11 minuti

Documento reso disponibile da AIFA il 07/05/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

4 ml	90 minuti	+	13 minuti
10 ml	160 minuti	+	25 minuti

Nota bene: Non scongelare il prodotto tenendolo in mano.
Non scaldare nel microonde.
Dopo scongelamento non refrigerare o ricongelare.

Stabilità dopo scongelamento

Dopo scongelamento e riscaldamento (a temperature tra 33 ° C e 37 ° C, metodi 1, 2 e 3), la stabilità del prodotto chimico e fisico è stata dimostrata per 12 ore a 33 ° C a 37 ° C.

Per prodotto scongelato a temperatura ambiente a (metodo 4), la stabilità del prodotto chimico e fisico è stata dimostrata per 72 ore a temperature non superiori a 25 ° C. Riscaldare a 33 ° C a 37 ° C immediatamente prima dell'uso.

Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di apertura/scongelamento non precluda i rischi di contaminazione microbica, il prodotto deve essere usato immediatamente dopo essere stato riscaldato a 33 ° C a 37 ° C.

Manipolazione dopo scongelamento / prima dell'applicazione
Per facilitare la miscelazione ottimale delle due soluzioni, è necessario riscaldare i due componenti collanti a una temperatura di 33-37 °C immediatamente prima dell'uso. **(La temperatura di 37 °C non deve essere in ogni caso mai superata!)**

Le soluzioni di proteine coagulabili e di trombina devono essere limpide o leggermente opalescenti.
Non utilizzare soluzioni opache o che presentano depositi.
Prima della somministrazione il prodotto scongelato deve essere ispezionato visivamente per controllare l'eventuale presenza di particolato e di una colorazione anomala, o di qualsiasi variazione nell'apparenza fisica. In tali casi, eliminare la soluzione.

La soluzione di proteine coagulabili scongelata deve avere l'aspetto di un liquido leggermente viscoso. Se la soluzione ha la consistenza di un gel solidificato, si deve ritenere che si sia denaturata, ad esempio a causa di una interruzione della catena del freddo oppure per riscaldamento eccessivo. In questo caso, non utilizzare TISSEEL.
Il prodotto scongelato non può essere ricongelato o refrigerato.

Per ulteriori istruzioni relative alla preparazione, si prega di rivolgersi all'infermiere/a responsabile o al medico.

Conservazione dopo lo scongelamento:
Dopo scongelamento il prodotto, se mantenuto nei suoi involucri di plastica-alluminio integri, può essere conservato per 72 ore ad una temperatura ambiente non superiore a 25°C. Se non utilizzato entro 72 ore dallo scongelamento, TISSEEL deve essere smaltito.

Dopo scongelamento rapido (ad una temperatura compresa tra 33 °C e 37 °C) senza involucri di plastica-alluminio, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

Il prodotto scongelato non può essere ricongelato o refrigerato. Proteggere dalla luce.

Somministrazione
Per l'applicazione, la siringa a doppia camera contenente la Soluzione di proteine adesive o sigillanti coagulabili e la Soluzione di trombina deve essere collegata ad un elemento di giunzione e ad un ago applicatore che sono inclusi nel set della confezione. Lo stantuffo singolo della siringa a doppia camera garantisce che volumi uguali siano erogati attraverso l'elemento di giunzione prima di essere mescolati nell'ago applicatore ed erogati.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/05/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

La dose da impiegare dipende da alcune variabili, quali, ma non esclusivamente, il tipo di intervento chirurgico, l'estensione dell'area da trattare, la modalità di applicazione prevista e il numero di applicazioni.

L'applicazione del prodotto deve essere sempre decisa caso per caso dal medico curante.

Nelle sperimentazioni cliniche il range delle singole dosi in genere era compreso tra 4 e 20 ml. Per alcune procedure (ad es. traumi del fegato o riparazione di aree ustionate estese), è possibile che siano necessari volumi maggiori.

La quantità iniziale di prodotto da applicare su un determinato sito anatomico o una determinata area bersaglio deve essere sufficiente a ricoprire l'intera area destinata al trattamento. L'applicazione può essere ripetuta, se necessario. Tuttavia, evitare di riapplicare TISSEEL ad uno strato polimerizzato pre-esistente di TISSEEL, in quanto questo non aderirà.

Come linea guida per l'incollaggio di superfici, si consideri la tabella seguente:

Superficie da incollare	**Confezione di TISSEEL necessaria**
8 cm^2	TISSEEL 2 ml soluzione per adesivo tissutale
16 cm^2	TISSEEL 4 ml soluzione per adesivo tissutale
40 cm^2	TISSEEL 10 ml soluzione per adesivo tissutale

Con la confezione di TISSEEL 2 ml utilizzando la tecnica di applicazione spray si possono trattare, a seconda delle indicazioni, superfici da 25 a 100 cm^2.

Per evitare la formazione di un tessuto eccessivamente granuloso e assicurare un graduale assorbimento della colla di fibrina solidificata, applicare solo uno strato sottile di TISSEEL.

Preparati contenenti cellulosa ossidata non devono essere utilizzati con TISSEEL.
Preparati contenenti cellulosa ossidata possono ridurre l'efficacia di TISSEEL e non devono essere utilizzati come materiali vettore.

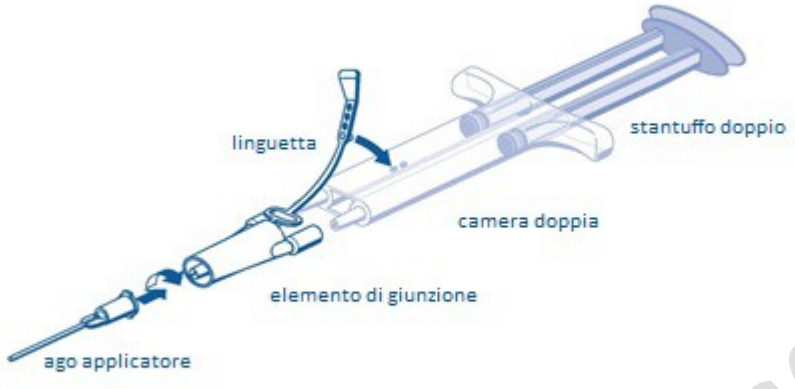
Come usare
Solo per uso epilesionale.

Per garantire la sicurezza ottimale dell'uso di TISSEEL mediante applicazione spray, devono essere seguite le seguenti raccomandazioni:
Nelle ferite chirurgiche aperte deve essere usato un dispositivo regolatore di pressione che eroghi una
pressione massima non superiore a 2,0 bar (28,5 psi).
Nelle procedure minimamente invasive/laparoscopiche deve essere usato un dispositivo regolatore di pressione che eroghi una pressione massima non superiore a 1,5 bar (22 psi) e utilizzi esclusivamente biossido di carbonio.

Prima di applicare TISSEEL la superficie della ferita deve essere asciugata mediante tecniche standard (ad es. applicazione intermittente di compresse, tamponi, uso di dispositivi di aspirazione).
Non utilizzare aria o gas pressurizzati per asciugare il sito.
TISSEEL deve essere spruzzato solo su siti di applicazione visibili.
Se le colle di fibrina sono applicate in spazi confinati deve essere preso in considerazione il rischio di complicanze da compressione.

Istruzioni per l'uso

Documento reso disponibile da AIFA il 07/05/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).



- Fissare gli ugelli della siringa a due camere all'elemento di giunzione verificando che l'assemblaggio sia stabile. Bloccare l'elemento di giunzione agganciando la linguetta alla siringa a doppia camera. In caso di rottura della linguetta, utilizzare l'elemento di giunzione di riserva. Se non sono disponibili altri elementi di giunzione, è ugualmente possibile utilizzare il dispositivo premurandosi di verificare che il collegamento sia sufficientemente serrato da evitare perdite.

- Inserire un ago applicatore nell'elemento di giunzione.
  Non far fuoriuscire l'aria residua dall'elemento di giunzione o dall'ago applicatore fino a quando non si inizia l'applicazione, in quanto l'apertura dell'ago potrebbe ostruirsi.

- Applicare la Soluzione miscelata di proteine coagulabili e trombina sulla superficie da trattare o sulle superfici delle parti da incollare.

  Nota bene: Se l'applicazione dei componenti della colla di fibrina viene interrotta, l'ago si ostruisce immediatamente. In tal caso, sostituire l'ago applicatore con un nuovo ago subito prima di riprendere l'applicazione. Se le aperture dell'elemento di giunzione sono ostruite, utilizzare l'elemento di riserva fornito nella confezione.

  Al termine del mescolamento dei componenti del collante, la colla di fibrina comincia a formarsi entro pochi secondi a causa dell'elevata concentrazione di trombina (500 UI/ml).
  Nei casi in cui siano somministrati volumi molto ridotti di TISSEEL, immediatamente prima dell'applicazione espellere ed eliminare le prime gocce dall'ago applicatore, al fine di assicurare un adeguato mescolamento della Soluzione di proteine adesive o sigillanti coagulabili con la Soluzione di trombina.

  L'applicazione può essere eseguita anche con altri accessori forniti da BAXTER che sono particolarmente adatti, ad esempio, per uso endoscopico, chirurgia mini-invasiva o applicazioni su aree estese o difficili da raggiungere. Se si utilizzano questi dispositivi di applicazione, attenersi scrupolosamente alle istruzioni per l'uso di tali dispositivi.
  Usare esclusivamente dispositivi autorizzati/ con marchio CE per la somministrazione di TISSEEL.

  Dopo l'applicazione di TISSEEL, tenere insieme le due parti cosparse di colla, esercitando una lieve compressione, per circa 3-5 minuti, al fine di consentire il raggiungimento di un sufficiente grado di polimerizzazione.

  In alcune applicazioni viene utilizzato un materiale biocompatibile, ad esempio una falda di collagene, come sostanza vettore o come rinforzo.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/05/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Applicazione spray

Quando si applica TISSEEL utilizzando un dispositivo spray assicurarsi di usare la pressione e la distanza dal tessuto comprese entro i range raccomandati dal produttore come indicato di seguito:

Pressione, distanza e dispositivi raccomandati per l'applicazione spray di TISSEEL					
Procedure chirurgiche	Spray da utilizzare	Punte applicatrici da utilizzare	Regolatore di pressione da utilizzare	Distanza dal tessuto raccomandata	Pressione dello spruzzo raccomandata
Ferita aperta	Tisseel/Artiss Spray Set	n.a.	EasySpray	10-15 cm	1,5-2,0 bar (21,5-28,5 psi).
	Confezione da 10 di Tisseel/Artiss Spray Set	n.a.	EasySpray		
Procedure laparoscopiche /minimamente invasive	n.a.	Applicatore Duplospray MIS da 20 cm	Regolatore Duplospray MIS 1,5 bar	2-5 cm	1,2-1,5 bar (18-22 psi)
		Applicatore Duplospray MIS da 30 cm			
		Applicatore Duplospray MIS da 40 cm			
		Applicatore endoscopico a 360° con set di spruzzo e fermo a scatto			
		Applicatore endoscopico a 360° con set di spruzzo e fissaggio			
		Punta sostituibile			

Quando si spruzza TISSEEL, eventuali variazioni della pressione arteriosa, delle pulsazioni, della saturazione di ossigeno e della concentrazione di CO_2 end-tidal devono essere monitorate, poiché si può verificare un'embolia gassosa (vedere paragrafo "Avvertenze e precauzioni").

Per l'applicazione spray di TISSEEL in toracoscopia e in chirurgia addominale laparoscopica, è raccomandato l'uso del sistema DuploSpray MIS applicatore e regolatore. Tuttavia, devono essere seguite rigorosamente le informazioni per l'uso fornite nel manuale d'uso di questo dispositivo.

Molto raramente si sono verificati casi di embolia gassosa potenzialmente letale/letale (ingresso di aria nella circolazione del sangue, che può essere grave o mettere in pericolo di vita) con l'uso di dispositivi spray che utilizzano regolatori di pressione per la somministrazione delle colle di fibrina. Questo evento sembra essere correlato all'uso del dispositivo spray a pressioni più elevate rispetto a quelle raccomandate e/o troppo vicino alla superficie tissutale. Il rischio

Documento reso disponibile da AIFA il 07/05/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

sembra essere maggiore quando le colle di fibrina vengono nebulizzate con aria invece che con CO_2, pertanto non può essere escluso con TISSEEL quando viene nebulizzato su ferite chirurgiche aperte.

I dispositivi spray e le punte accessorie sono forniti con istruzioni per l'uso e raccomandazioni sui range di pressione e di distanza di nebulizzazione dalla superficie tissutale.

TISSEEL deve essere somministrato seguendo strettamente le istruzioni indicate e solo con i dispositivi raccomandati per il presente prodotto.

Quando si spruzza TISSEEL, eventuali variazioni della pressione arteriosa, delle pulsazioni, della saturazione di ossigeno e della concentrazione di CO_2 end-tidal devono essere monitorate, poiché si può verificare un'embolia gassosa.

Prima della somministrazione di TISSEEL assicurarsi che le parti del corpo esterne all'area di applicazione del prodotto siano adeguatamente protette/coperte per impedire l'adesione tissutale in siti indesiderati.

Smaltimento
Il prodotto non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti secondo le normative locali.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/05/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).