

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**TISSEEL 2 ml/4 ml/10 ml.**

Oplossingen voor weefselijm.

KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**Component 1:**

Oplossing van adhesieproteïnen	
humaan fibrinogeen (stolbare proteïne)	91 mg ¹ /ml
factor XIII	≤ 10 IE/ml
aprotinine (synthetisch)	3000 KIE ² /ml

Component 2:

Trombineoplossing	
humane trombine	500 IE ³ /ml
calciumchloridedihydraat	40 µmol/ml

1, 2 of 5 ml diepgevroren oplossing van adhesieproteïnen (met synthetisch aprotinine) en 1, 2 of 5 ml diepgevroren trombineoplossing (met calciumchloridedihydraat) levert samen een totaalvolume van 2, 4 of 10 ml gebruiksklaar product.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1 van de volledige versie van de IB1-tekst.

FARMACEUTISCHE VORM

Oplossingen voor weefselijm.

Diepgevroren

Diepgevroren: kleurloze tot lichtgele, heldere tot lichttroebele bevroren oplossingen;Na ontdooien: kleurloze tot lichtgele oplossingen**THERAPEUTISCHE INDICATIES**

Ondersteunende behandeling wanneer chirurgische standaardtechnieken onvoldoende zijn:

- ter bevordering van hemostase;
- ter ondersteuning van hechtingen bij vasculaire chirurgie;
- ter fixatie van een subcutaan geïmplanteerde macroporeuze (lightweight) mesh.

CONTRA-INDICATIES

TISSEEL alleen is niet geïndiceerd voor de behandeling van uitgebreide en hevige arteriële of veneuze bloedingen.

TISSEEL is niet geïndiceerd ter vervanging van huidhechtingen die bedoeld zijn om chirurgische wonden te sluiten.

¹ Hoeveelheid in een totale proteïneconcentratie van 110,5 mg/ml.

² Eén EFE (Europese farmacopee-eenheid) komt overeen met 1800 KIE (kallidinogenase-inactivatoreenheid).

³ De trombineactiviteit wordt berekend met de huidige internationale WHO-standaard voor trombine.

TISSEEL mag nooit intravasculair worden aangebracht. Intravasculaire applicatie van TISSEEL kan levensbedreigende trombo-embolische gevolgen hebben.

TISSEEL is gecontra-indiceerd in geval van overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of een van de hulpstoffen (zie ook rubriek 4.4).

BIJZONDERE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK

Uitsluitend voor epileSIONAAL gebruik. Niet intravasculair gebruiken. Injectie van TISSEEL in weefsels heeft het risico op lokale weefselbeschadiging tot gevolg.

Tijdens twee retrospectieve, niet-gerandomiseerde onderzoeken bij coronaire bypassoperaties, ook CABG (Coronary Artery Bypass Graft) genaamd, vertoonden patiënten bij wie fibrineweefsellijm aangebracht is, een statistisch significant verhoogd risico op mortaliteit. Hoewel er geen oorzakelijk verband kon worden vastgesteld tijdens deze onderzoeken, kan het verhoogde risico gerelateerd aan het gebruik van TISSEEL niet worden uitgesloten bij deze patiënten. Daarom is extra voorzichtigheid geboden om te voorkomen dat dit product onbedoeld intravasculair aangebracht wordt.

Er kunnen levensbedreigende trombo-embolische complicaties optreden als het preparaat onbedoeld intravasculair aangebracht is.

Er zijn niet voldoende gegevens beschikbaar om het gebruik van dit product te ondersteunen bij het lijmen van weefsels, in neurochirurgie, bij de applicatie met een flexibele endoscoop ter behandeling van bloedingen of voor maag-darmanastomosen.

Vóór de applicatie van TISSEEL moet erop worden toegezien dat delen van het lichaam buiten de beoogde plaats van applicatie voldoende beschermd (afgedekt) zijn om weefseladhesie op ongewenste plaatsen te voorkomen.

Om een adequate menging van de oplossing van adhesieproteïnen (TISSEEL) en de trombineoplossing te verzekeren, moeten de eerste enkele druppeltjes van het product vlak vóór gebruik uit de applicatiecanule worden verwijderd en vernietigd.

De applicatie van TISSEEL bij de endoscopische behandeling van maag-darmbloedingen kan weefselbeschadiging veroorzaken, wat kan leiden tot de vorming van intramuraal hematoom. Binnen één tot drie dagen na een dergelijke endoscopische behandeling kunnen buikpijn, misselijkheid of braken optreden als symptomen van intramuraal hematoom. Bij patiënten met intramuraal hematoom van de duodenumwand is pancreatitis gemeld in alleenstaande gevallen in de literatuur. Daarom moet de differentiële diagnose voor pancreatitis zorgvuldig worden beoordeeld.

Injectie in het neusslijmvlies moet worden voorkomen omdat er trombo-embolische complicaties kunnen optreden in de oftalmologische arteriële regio.

TISSEEL dient in een dunne laag te worden aangebracht. Overmatige stollingsdikte kan de werkzaamheid van het product en het wondgenezingsproces negatief beïnvloeden.

Gevallen van levensbedreigende/fatale lucht- of gasembolie hebben zich voorgedaan bij gebruik van spraytoestellen met drukregelaar voor het aanbrengen van fibrineweefsellijmen. Dit blijkt gerelateerd te zijn aan gebruik van het spraytoestel bij een hogere dan de aanbevolen druk en/of te weinig afstand tot het weefseloppervlak. Het risico blijkt hoger te zijn wanneer fibrineweefsellijmen worden verstoven met lucht in plaats van met CO₂, en kan daarom niet worden uitgesloten bij verstuiving van TISSEEL tijdens open wondchirurgie.

Wanneer TISSEEL wordt aangebracht met een spraytoestel, dient u een drukwaarde in te stellen die valt in het drukwaardenbereik aanbevolen door de fabrikant van het spraytoestel (zie de tabel in rubriek 6.6 voor drukken en afstanden).

Gebruik TISSEEL als spraytoepassing alleen als u nauwkeurig de sprayafstand kunt beoordelen die door de fabrikant wordt aanbevolen. Voorkom verstuiven op kortere dan de aanbevolen afstand.

Bij verstuiwing van TISSEEL moeten wijzigingen in bloeddruk, polsslag, zuurstofsaturatie en end tidal CO₂ nauwgezet worden gecontroleerd vanwege het mogelijk optreden van lucht- of gasembolie (zie ook rubriek 4.2).

De toepassing van TISSEEL met een sprayapplicatie kan eveneens een risico inhouden van ruptuur van weefsels of ingesloten luchtbellens met compressie wat ook levensbedreigend kan zijn.

TISSEEL mag doorgaans niet met een spray worden aangebracht in gesloten lichaamsruimten.

Het enige instrument dat bedoeld is voor de sprayapplicatie van TISSEEL in gesloten thoracale en abdominale ruimten, is de DuploSpray MIS-applicator en -drukregelaar.

De instructies in de gebruikshandleiding van dit instrument moeten echter strikt worden nageleefd.

TISSEEL mag alleen worden aangebracht op zichtbare plaatsen van applicatie.

Als fibrineweefsellijmen worden toegepast in gesloten lichaamsruimtes, bv. de hersenen of de ruggengraat, moet er rekening worden gehouden met het risico op drukcomplicaties.

Zoals bij alle proteïnehoudende producten, kunnen overgevoeligheidsreacties van het allergische type optreden.

Overgevoeligheid en anafylactische reacties (ook fatale, met inbegrip van anafylactische shock) werden gemeld bij het gebruik van TISSEEL.

Mogelijke tekenen van overgevoeligheidsreacties zijn onder meer plaatselijke urticaria, gegeneraliseerde urticaria, gevoel van beklemming op de borst, piepende ademhaling, bronchospasmen, hypotensie, tachycardie, bradycardie, overmatig blozen, dyspnoe, nausea, angio-oedeem, pruritus, erytheem, paresthesie en anafylaxie. Als deze symptomen optreden, moet de applicatie onmiddellijk worden stopgezet en moeten de momenteel geldende standaardmaatregelen voor de behandeling van een shock worden genomen. Het resterende product moet van de plaats van applicatie worden weggehaald.

TISSEEL bevat synthetisch aprotinine. Zelfs bij strikt lokale applicatie bestaat het risico op een anafylactische reactie die gerelateerd is aan de aanwezigheid van aprotinine. Het risico lijkt groter te zijn bij patiënten die reeds eerder hieraan blootgesteld waren, ook al hebben zij het product toen goed verdragen. Daarom moet elk gebruik van aprotinine of aprotininehoudende producten worden geregistreerd in het dossier van de patiënt.

Gezien de structuur van synthetisch aprotinine identiek is aan het bovine aprotinine dient het gebruik van TISSEEL bij patiënten met allergieën voor bovine proteïnen met voorzichtigheid geëvalueerd te worden.

In geval van anafylactische reactie of ernstige overgevoeligheidsreactie moet de applicatie worden stopgezet en moeten geavanceerde noodmaatregelen worden genomen.

De oplossing van adhesieproteïnen en trombineoplossing zijn bereid uit humaan plasma. Selectie van donoren, screening van individuele donaties en plasmapools op specifieke infectiemarkers, en doeltreffende virusinactivatie-/virusverwijderingsstappen in het productieproces (dubbele virusinactivatie door behandeling met vochtige warmte en oplosmiddel/detergent) behoren tot de standaardmaatregelen om infecties te voorkomen als gevolg van het gebruik van geneesmiddelen bereid uit humaan bloed of plasma. Ondanks deze maatregelen kan het risico op overdracht van ziekteverwekkers niet helemaal worden uitgesloten wanneer geneesmiddelen bereid uit humaan bloed of plasma toegediend worden. Dat geldt tevens voor onbekende of opkomende virussen of andere ziekteverwekkers.

Deze maatregelen worden beschouwd als doeltreffend tegen ingekapselde virussen zoals hiv, HBV en HCV, en tegen het niet-gekapselde virus HAV.

Deze maatregelen kunnen van geringe waarde zijn tegen kleine niet-gekapselde virussen zoals parvovirus B19. Een parvovirus B19-infectie kan ernstig zijn voor zwangere vrouwen (foetale infectie) en personen met immuundeficiëntie of een verhoogde productie van rode bloedcellen (zoals hemolytische anemie).

Het wordt ten zeerste aanbevolen de naam en het chargenummer (lot) van het product te noteren, telkens wanneer een dosis TISSEEL aangebracht wordt bij een patiënt, om zo bij te houden welke chargenummers gebruikt zijn.

De veiligheid en werkzaamheid van het product bij pediatrische patiënten is niet vastgesteld.

BIJWERKINGEN

Bij patiënten die behandeld zijn met fibrineweefslijmen/hemostatica, kunnen overgevoeligheidsreacties of allergische reacties optreden (zoals mogelijk angio-oedeem, branderig en stekend gevoel op de plaats van applicatie, bradycardie, bronchospasme, koude rillingen, dyspneu, blozen, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, plaatselijke urticaria, hypotensie, lusteloosheid, misselijkheid, jeuk, rusteloosheid, tachycardie, gevoel van beklemming op de borst, tintelingen, braken, piepende ademhaling).

In geïsoleerde gevallen hebben deze reacties zich verder ontwikkeld tot ernstige anafylaxie. Dergelijke reacties kunnen vooral worden waargenomen wanneer het preparaat herhaaldelijk aangebracht wordt, of gebruikt wordt bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor aprotinine (zie rubriek 4.4.) of een van de andere bestanddelen van het product.

Zelfs als een eerste behandeling met TISSEEL goed verdragen is, kan een volgende applicatie van TISSEEL of systemische toediening van aprotinine leiden tot ernstige anafylactische reacties.

Applicatie bij de endoscopische behandeling van maag-darmbloedingen kan weefselbeschadiging veroorzaken, wat kan leiden tot de vorming van intramuraal hematoom (zie rubriek 4.4.).

Een onbedoelde intravasculaire injectie kan leiden tot trombo-embolische incidenten en DIS, en er bestaat ook een risico op een anafylactische reactie (zie rubriek 4.4.).

In zeldzame gevallen kunnen er zich antistoffen tegen componenten van fibrineweefsel ontwikkelen.

Voor veiligheid met betrekking tot overdraagbare ziekteverwekkers, zie rubriek 4.4.

De in deze paragraaf vermelde bijwerkingen werden gerapporteerd vanuit klinische studies die de veiligheid en doeltreffendheid van TISSEEL onderzoeken en vanuit postmarketingervaringen met de fibrineweefslijmen van Baxter. In de studies werd TISSEEL toegediend voor bijkomende hemostase bij hart- en vaatchirurgie, bij volledige heupvervangingen en bij lever- en miltoperaties. Andere klinische studies omvatten het dichteren van lymfeweefsels bij patiënten die een axillaire lymfeklierdissectie ondergingen, het dichteren van een anastomose van de dikke darm en het dichteren van de dura in de posterieure fossa. Bij deze studies kregen in totaal 1146 patiënten TISSEEL toegediend.

Classificatie van verwachte frequenties:

Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), Zeer zelden ($< 1/10\ 000$), Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeemorgaanklasse	MedDRA-voorkeursterm	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	overgevoelighedsreacties*	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	postoperatieve wondinfectie	Niet bekend
Bloedvaataandoeningen	embolie arterieel**	Niet bekend
	arteria cerebri embolie**	Niet bekend
	cerebrale infarctering**	Niet bekend
Maagdarmstelselaandoeningen	darmobstructie	Niet bekend
Huid en onderhuidaandoeningen	erytheem	Niet bekend
	huiduitslag	Niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	pijn in extremiteiten	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	verstoorde genezing	Niet bekend
	lichaamstemperatuur verhoogd	Niet bekend
Onderzoeken	fibrineafbraakproducten verhoogd***	Soms
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	procedure pijn	Soms
	seroom	Niet bekend

* In geïsoleerde gevallen hebben deze reacties zich verder ontwikkeld tot ernstige anafylaxie (mogelijk fataal)

** Als gevolg van onbedoelde intravasculaire applicatie.

*** Inclusief verhoogd fibrine D-dimeergehalte

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via: Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
 Website: www.lareb.nl

WIJZE VAN WERKING

Het fibrineadhesiesysteem bootst de laatste fase van fysiologische bloedstolling na. Conversie van fibrinogeen in fibrine vindt plaats door splitsing van fibrinogeen in fibrinemonomeren en fibrinopeptiden. De fibrinemonomeren klonteren samen en vormen een fibrinestolsel. Factor XIIIa, die door de gecombineerde werking van trombine en calciumionen geactiveerd is uit factor XIII, stabiliseert het stolsel door fibrinedraden aan elkaar vast te hechten.

HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Baxter B.V., Kobaltweg 49, NL-3542 CE Utrecht, Nederland.

NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 35050, 35051, 35052

AFLEVERINGSWIJZE

UR

DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.1 en 5.1: 19 april 2022

Voor informatie over dosering en wijze van toediening, interacties, vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding, rijvaardigheid en het bedienen van machines, overdosering, farmacologische eigenschappen en farmaceutische gegevens, raadpleeg de volledige versie van de IB1-tekst.