

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TISSEEL 2 mL Çözelti İçeren Kullanıma Hazır Enjektör  
Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

#### Bileşen 1 : Yapıştırıcı protein çözeltisi

- İnsan fibrinojeni (pıhtılaşabilir protein) 91 mg<sup>(1)</sup>/mL
- Aprotinin (sentetik) 3000 KIU<sup>(2)</sup>/mL

#### Bileşen 2: Trombin çözeltisi

- İnsan trombini 500 IU<sup>(3)</sup>/mL
- Kalsiyum klorür 40 mikromol/mL

<sup>(1)</sup> 96-125 mg/mL toplam konsantrasyondaki protein içinde

<sup>(2)</sup> 1 EPU (Avrupa Farmakope Ünitesi), 1800 KIU (Kallidinogenaz İnaktivatör Ünitesi) ne karşılık gelir.

<sup>(3)</sup> Trombin aktivitesi, trombin için geçerli WHO Uluslararası Standardı kullanılarak hesaplanmıştır.

Çift bölmeli enjektör, bölmelerden birinde derin dondurulmuş 1 mL yapıştırıcı protein çözeltisi (sentetik aprotininli), diğerinde ise derin dondurulmuş 1 mL trombin çözeltisi (kalsiyum klorürlü) içerir. Bölmeler içerisindeki çözeltiler karıştırıldığında 2 mL kullanıma hazır çözelti oluşur.

Kullanıma hazır 2 mL çözeltinin bileşimi aşağıdaki şekildedir:

- İnsan fibrinojeni (pıhtılaşabilir protein) 91 mg
- Sentetik aprotinin 3000 KIU
- İnsan trombini 500 IU
- Kalsiyum klorür 40 mikromol

TISSEEL 0.6-5 IU/mL kadar insan fibrinojeni ile birlikte saflaştırılmış insan faktör XIII'ü içerir.

#### Yardımcı madde(ler):

- Polisorbat 80 (Tween 80) 0.6-1.9 mg/mL

Yardımcı maddeler için, bkz. 6.1.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Doku yapıştırıcılar

Derin dondurulmuş

Derin dondurulmuş durumdaki görünümü: Renksiz ya da soluk sarı renkli ve donmuş opak çözeltiler

Çözünmüş durumdaki görünümü: Renksiz ya da soluk sarı renkli berrak çözeltiler

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Standart cerrahi tekniklerin yetersiz kaldığı şu durumların destekleyici tedavisinde endikedir (Bkz. Bölüm 5.1):

- Hemostazın iyileştirilmesinde.
- Doku yapıştırıcısı olarak, yara iyileşmesini güçlendirmek ya da vasküler cerrahide ve gastrointestinal anastomozlarda sütürleri desteklemek.
- Ayrılan dokunun (ör. doku flepleri, greftler, kısmi deri greftleri [meş greftler]) yapışmasını güçlendirmek için doku yapıştırmada.

Tam heparinize (heparinle tedavi edilmiş) hastalarda etkililiği kanıtlanmıştır.

#### **4.2. Pozoloji ve uygulama şekli**

TISSEEL, yalnızca TISSEEL kullanımı konusunda eğitim almış deneyimli cerrahlar tarafından kullanılmalıdır.

##### **Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:**

Uygulanacak TISSEEL miktarı ve uygulama sıklığı, daima hastanın klinik ihtiyaçlarına göre belirlenmelidir.

Uygulanacak doz, cerrahi girişim türü, etkilenen bölge boyutu, tasarlanan uygulama modu ve uygulamaların sayısı gibi birtakım değişkenlere bağlıdır.

Ürünün uygulanması, tedaviyi uygulayan hekim tarafından hastaya göre, bireysel olarak belirlenmelidir. Klinik çalışmalarda bireysel dozlar genellikle 4 ile 20 mL arasında değişmektedir. Bazı prosedürler (örn. karaciğer travması ya da geniş yanık alanlarının örtülmesi) için daha büyük hacimler gerekebilir.

Seçilen anatomik alana veya hedef yüzeye uygulanacak ürünün başlangıç miktarı, belirlenen uygulama alanını tamamen kaplamaya yetmelidir. Gerekirse uygulama tekrarlanabilir. Ancak TISSEEL polimerize olmuş bir tabakaya yapışmayacağından, daha önceden polimerize olmuş bir TISSEEL tabakası üzerine yeniden uygulanmasından kaçınılmalıdır.

Yüzeylerin yapıştırılmasına yönelik bir kılavuz olarak, 2 ml'lik 1 paket TISSEEL (1 ml TISSEEL solüsyonu artı 1 ml trombin çözeltisi), en az 10 cm<sup>2</sup>'lik bir alan için yeterli olacaktır.

TISSEEL spreyleme (püskürtme) yöntemi ile uygulandığında, bu miktarlar olgunun bireysel özelliklerine ve spesifik endikasyonlara göre çok daha geniş yüzeyleri kaplamak için yeterli olacaktır.

Aşırı granülasyon dokusunun oluşmasından kaçınmak ve katılaşmış fibrin yapıştırıcının kademeli absorpsiyonunu sağlamak için, TISSEEL'in olabildiğince ince bir katman olarak uygulanması önerilir.

##### **Uygulama şekli:**

Yalnızca epilezyonel kullanım içindir.

Sprey uygulama yoluyla TISSEEL'in optimal güvenli kullanımını sağlamak için, aşağıdaki önerilere uyulmalıdır:

Açık yara cerrahisinde – en fazla 2.0 bar (28.5 psi) basınç uygulayan bir basınç düzenleyici cihaz kullanılmalıdır.

Minimal invazif/laparoskopik prosedürlerde; en fazla 1.5 bar (22 psi) basınç uygulayan ve yalnızca karbondioksit gazı kullanılan bir basınç düzenleyici cihaz kullanılmalıdır.

TISSEEL uygulanmadan önce, yaranın yüzey alanı standart teknikler kullanılarak (örn. aralıklı olarak kompres, bez uygulaması, aspirasyon cihazları kullanımı) kurutulmalıdır. Alanı kurutmak için basınçlı hava veya gaz kullanılmamalıdır.

TISSEEL, bu ürün için önerilen (bkz. bölüm 6.6) cihazlarla ve talimatlara uygun olarak sulandırılmalı ve uygulanmalıdır.

Sprey uygulaması için, cerrahi prosedüre göre dokuya olan zorunlu mesafe ve basınç ile uygulayıcı ucu uzunluğuna dair özel önerilere yönelik bölüm 4.4 ve 6.6'ya bakınız.

Minimal hacimde fibrin doku yapıştırıcı kullanımı gerektiren cerrahi girişimlerde ürünün ilk bir kaç damlasının kullanılmadan atılarak uygulanması önerilmektedir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

##### **Pediyatrik popülasyon:**

Ürünün güvenlilik ve etkililiği pediyatrik hastalarda değerlendirilmemiştir.

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- TISSEEL masif ve aktif arteriyel veya venöz kanamalarda tek başına endike değildir.
- TISSEEL, cerrahi yara kapamaya yönelik cilt sütürlerinin yerine kullanılmak üzere tasarlanmamıştır.
- TISSEEL asla intravasküler olarak uygulanmamalıdır. İntravasküler uygulama, yaşamı tehdit edebilecek boyutta tromboembolik olaylarla sonuçlanabilir.
- TISSEEL etkin maddelerine veya yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda kontrendikedir.

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Sadece epilezyonel kullanım içindir. İntravasküler uygulanmamalıdır.

Preparatın kazayla intravasküler olarak uygulanması durumunda yaşamı tehdit eden tromboembolik olaylar gelişebilir.

Fibrin yapıştırıcıları basınçlı gaz ile kullanırken dikkatli olunmalıdır.

Basınçlı gaz kullanılarak yapılan herhangi bir uygulamada yaşamı tehdit edebilecek boyutlarda hava veya gaz embolisi, doku yırtılması veya kompresyona neden olan gaz sıkışması riski bulunmaktadır.

### Virüs güvenliği

TISSEEL, insan plazmasından elde edilmektedir. İnsan plazmasından elde edilen ilaçlar, virüsler ve teorik olarak Varyant Creutzfeldt-Jacob (v-CJD) gibi, çeşitli hastalıklara yol açabilen enfeksiyon yapıcı ajanlar içerebilirler. TISSEEL’de Varyant Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski teorik olarak minimumken, klasik Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski hiçbir kanıtla desteklenmez. Alınan önlemlere rağmen, bu tür ürünler halen potansiyel olarak hastalık bulaştırabilir.

Bu tip ürünlerin enfeksiyon yapıcı ajanları bulaştırma riski, plazma verenlerin belirli virüslere önceden maruz kalıp kalmadığının izlenmesi, belirli virüs enfeksiyonlarının halihazırda varlığının test edilmesi ve belirli virüslerin yok edilmesi ve/veya inaktivasyonu ile azaltılmıştır. Bütün bu önlemlere rağmen, bu ürünler hala potansiyel olarak hastalık bulaştırabilirler. Ayrıca, henüz bilinmeyen enfeksiyon yapıcı ajanların bu ürünlerin içerisinde bulunma ihtimali mevcuttur.

HIV, HBV, HCV gibi zarflı virüsler ve HAV gibi zarflı olmayan virüsler için etkili önlemlerin alınmasına dikkat edilmelidir. Parvovirüs B19 gibi zarflı olmayan virüslere karşı alınan tedbirler sınırlı sayıda olabilir. Parvovirüs B19 enfeksiyonu, gebelikte (fetal enfeksiyon) ve immün yetmezlik ya da kırmızı kan hücre üretiminde artış olan hastalarda tehlikeli olabilir (hemolitik anemi gibi).

Doktor, bu ilacı hastaya reçete etmeden veya uygulamadan önce hastası ile risk ve yararlarını tartışmalıdır.

Ayrıca; TISSEEL kullanılması gerekiyorsa hekim tarafından, hastalık yapıcı etkenlerin hastaya bulaşmasını önlemek için uygun aşuların (Hepatit A, Hepatit B vb.) yaptırılması önerilebilir.

Hastalar açısından TISSEEL her uygulandığında, hastayla ürünün seri numarası arasındaki bağlantının korunabilmesi için, ürünün adı ve seri numarası kaydedilmelidir.

**TISSEEL’i ince bir tabaka oluşturacak şekilde uygulayınız. Fazla pıhtı kalınlığı ürünün etkililiğini ve yara iyileşme sürecini olumsuz etkileyebilir.**

**Fibrin yapıştırıcıların uygulanması için bir basınç düzenleyici içeren sprey cihazlarının kullanımı ile yaşamı tehdit edici/ölümcül hava veya gaz embolisi meydana gelmiştir. Bu olay, sprey cihazının önerilen basınçların çok üzerinde ve/veya doku yüzeyine yakın mesafede kullanımıyla ilişkili görünmektedir. Bu riskin fibrin yapıştırıcıların CO<sub>2</sub> yerine hava ile spreylendiğinde daha yüksek olduğu düşünülmektedir, dolayısıyla TISSEEL açık yara cerrahisinde spreyleme yöntemi ile uygulandığında bu risk göz ardı edilemez.**

**TISSEEL’i sprey cihazı kullanarak uygularken, kullanılacak basınç düzeyi sprey cihazı üreticisi tarafından önerilen basınç aralığı dahilinde olmalıdır (basınç ve mesafeler için Bölüm 6.6’daki tabloya bakınız).**

**TISSEEL sprey uygulaması sadece, üreticinin önerdiği sprey mesafesini tam olarak belirlemek mümkünse kullanılmalıdır. Sprey tavsiye edilenden daha yakın mesafelerde kullanılmamalıdır.**

**TISSEEL’i spreyle uygularken, kan basıncı, nabız, oksijen saturasyonu ve soluk sonu karbondioksit (end tidal CO<sub>2</sub>) değerlerindeki değişimler, muhtemel hava veya gaz embolisi yönünden (ayrıca bkz. bölüm 4.2) takip edilmelidir.**

TISSEEL kapalı vücut boşlukları içinde Easy Sprey / Sprey Seti sistemleri ile kullanılmamalıdır.

TISSEEL’in uygulanmasından önce, istenmeyen bölgelerde doku yapışmasını önlemek için belirlenen uygulama alanı dışında kalan vücut bölgelerinin yeterli şekilde korunmasına/örtülmesine dikkat edilmelidir.

Fibrin yapıştırıcıların beyin ve omurilik gibi kapalı alanların içinde uygulandığı durumlarda basınca bağlı komplikasyon riski dikkate alınmalıdır.

Yapıştırıcı protein bileşeni ve trombin bileşeninin yeterli miktarda karışmasını sağlamak için, kullanımdan hemen önce uygulama kanülünden ürünün ilk birkaç damlası çıkarılmalı ve atılmalıdır.

Protein içeren diğer ürünlerde de olduğu gibi, alerjik tipte aşırı duyarlılık reaksiyonları mümkündür.

İntravasküler uygulama, duyarlı hastalarda aşırı duyarlılık reaksiyonlarının görülme riskini ve şiddetini artırabilir.

TISSEEL kullanımıyla aşırı duyarlılık ve anafilaktik reaksiyonlar (ve ayrıca anafilaktik şok dahil ölümcül reaksiyonlar) bildirilmiştir. Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının belirtileri arasında kurdeşen, yaygın ürtiker, göğüste sıkışma hissi, hırıltılı solunum ve hipotansiyon bulunur. Bu semptomlar ortaya çıkarsa uygulamaya derhal durdurulmalı ve şok tedavisi için geçerli mevcut standart önlemler alınmalıdır. Uygulama alanında kalan ürün temizlenmelidir.

TISSEEL sentetik protein (aprotinin) içermektedir. Aprotinin varlığına bağlı olarak lokal uygulamada dahi anafilaktik reaksiyon riski vardır. Daha önceki uygulamalarda iyi tolere edilmiş olsa bile tekrarlayan uygulamalarda risk daha yüksektir. Bu nedenle, aprotinin veya aprotinin içeren ürün uygulamaları hastanın dosyasına (kayıtlarına) işlenmelidir.

Sentetik aprotinin yapısal olarak bovin (sığır) aprotinin ile aynı olduğundan, TISSEEL’in bovin proteinlerine alerjisi olan hastalarda kullanımı dikkatle değerlendirilmelidir.

Koroner arter bypass cerrahisine yönelik randomize olmayan iki retrospektif çalışmada, fibrin yapıştırıcı uygulanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı artmış mortalite riski gözlenmiştir. Bu çalışmalarda her ne kadar belirli bir neden-sonuç ilişkisi gösterilememiş olsa da, TISSEEL kullanımı ile artmış risk göz ardı edilememektedir. Bu nedenle ürünün kazayla intravasküler uygulanmaması için azami çaba gösterilmelidir.

Oftalmik arter bölgesinde tromboembolik komplikasyonlara neden olabileceğinden nazal mukozaya enjeksiyonundan kaçınılmalıdır.

TISSEEL'i dokuya enjekte etmek, lokal doku hasarı riski taşımaktadır.

TISSEEL sadece ince bir tabaka olarak uygulanmalıdır. Fazla pıhtı kalınlığı ürünün etkililiğini ve yara iyileşmesi sürecini olumsuz etkileyebilir.

İnsan kanı veya plazmasından üretilen tıbbi ürünlerin kullanımından kaynaklanan enfeksiyonları önlemeye yönelik standart tedbirler, donör seçimini, enfeksiyonun özgül (spesifik) belirteçlerine karşı plazma havuzlarının ve bireysel bağışların incelenmesi ile virüslerin inaktivasyonuna/yok edilmesine yönelik etkin üretim adımlarının dâhil edilmesini içermektedir. Bu tedbirlere rağmen, insan kanı veya plazmasından hazırlanan tıbbi ürünler verildiğinde, enfeksiyöz ajanların bulaşması ihtimali tamamen ortadan kaldırılamaz. Bu, bilinmeyen veya yeni ortaya çıkan virüsler ve diğer patojenler için de geçerlidir.

Alınan tedbirlerin, insan immün yetmezliği virüsü (HIV), hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) gibi zarflı virüsler ve zarfsız hepatit A virüsü (HAV) için etkili olduğu düşünülmektedir.

Alınan tedbirler, parvovirüs B19 gibi zarfsız virüslere karşı sınırlı değerde olabilir. Gebe kadınlar (fötal enfeksiyon) için ve immün sistemi zayıflayan ya da artmış eritropoeze sahip (ör. hemolitik anemi) sahip olan kişiler için Parvovirüs B19 enfeksiyonu ciddi olabilir.

İnsan plazması türevli fibrin yapıştırıcıyı düzenli olarak/tekrarlayan şekilde alan hastalar için uygun aşılama (hepatit A ve B) düşünülmelidir.

TISSEEL hastaya her uygulandığında, hasta ile ürün partisi arasında bir bağlantı oluşturabilmek amacıyla ürünün adı ve üretim partisi numarasının kaydedilmesi kesinlikle önerilmektedir.

Okside selüloz içeren preparatlar TISSEEL ile birlikte kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 6.2).

Polisorbat 80 dermatiti gibi lokal olarak sınırlı cilt tahrişlerine neden olabilir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Karşılaştırılabilir ürünler veya trombin çözeltilerine benzer olarak ürün alkol, iyot, ya da ağır metaller içeren çözeltilerle (örn. antiseptik çözeltilerle) denatüre olabilir. Bu tür maddeler, ürün uygulanmadan önce mümkün olduğunca temizlenmelidir.

(Ayrıca Bkz. Bölüm 6.2.).

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik Kategorisi: C

## **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

TISSEEL'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

### **Gebelik dönemi**

TISSEEL'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Fibrin yapıştırıcıların/hemostatiklerin insan gebeliği esnasında kullanımına ilişkin güvenliliği, kontrollü klinik çalışmalarda ortaya konulmamıştır. Deneysel hayvan çalışmaları, üreme, embriyo veya fötüs gelişimi, gebeliğin ilerleyişi ve doğum öncesi ve sonrası gelişim bakımından güvenliliği değerlendirmek için yeterli değildir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Bu nedenle ürün, hamile ve emziren kadınlarda sadece çok açık şekilde gerekliyse uygulanmalıdır.

Parvovirüs B19 enfeksiyonu hakkında bilgi için bölüm 4.4'e bakınız.

### **Laktasyon dönemi**

Fibrin yapıştırıcıların/hemostatiklerin emzirme esnasında kullanımına ilişkin güvenliliği, kontrollü klinik çalışmalarda ortaya konulmamıştır. Deneysel hayvan çalışmaları, üreme, embriyo veya fötüs gelişimi, gebeliğin ilerleyişi ve doğum öncesi ve sonrası gelişim bakımından güvenliliği değerlendirmek için yeterli değildir.

Bu nedenle ürün, emziren kadınlarda sadece çok açık şekilde gerekliyse uygulanmalıdır.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Hayvan üreme çalışmaları yürütülmemiştir. İnsanlardaki üreme yeteneği/fertiliteyi etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Araç ve makine kullanımı üzerinde bilinen bir etkisi bulunmamaktadır.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Fibrin yapıştırıcılar/hemostatiklerle tedavi edilen hastalarda seyrek olarak aşırı duyarlılık veya alerjik reaksiyonlar (bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla anjiyoödem, uygulama yerinde yanma ve batma, bradikardi, bronkospazm, titreme, dispne, geçici eritem (flushing (kızarma)), yaygın ürtiker, baş ağrısı, kurdeşen, hipotansiyon, letarji, bulantı, kaşıntı, huzursuzluk, parestezi, taşikardi, göğüste sıkışma, karıncalanma, kusma, hırıltılı solunum (wheezing) dahil) ortaya çıkabilir, anaflaktik reaksiyonlar ve anaflaktik şok ölümcül sonuçları da içermiştir.

İzole olgularda bu reaksiyonlar şiddetli anafilaksiye dönmüştür. Bu reaksiyonlar özellikle preparat ile tekrarlanan uygulamalarda ya da aprotinin'e (bkz. bölüm 4.4) veya diğer herhangi bir bileşenine aşırı duyarlılık gösterdiği bilinen hastalara uygulanıyorsa görülebilir.

TISSEEL'in tekrar eden uygulaması iyi tolere edilmiş olsa bile, TISSEEL'in sonraki bir uygulaması ya da sistemik aprotinin uygulanması şiddetli bir anafilaktik reaksiyonla sonuçlanabilir.

Seyrek olarak vakalarda fibrin yapıştırıcı/hemostatik ürünlerin bileşenlerine karşı antikor gelişebilir.

Kazayla intravasküler enjeksiyon, tromboembolik olaylara ve disemine/yaygın intravasküler koagülasyona (DIC) neden olabilir. Dahası anafilaktik reaksiyon riski bulunmaktadır (Bkz. Bölüm 4.4).

Hipersensitivite reaksiyonları olması halinde uygulamaya derhal son verilmelidir.

Bulaşıcı (geçiş gösteren) ajanlar ile ilgili güvenlik için bölüm 4.4'e bakınız.

Bu bölümde sunulan advers reaksiyonlar, TISSEEL'in güvenliliğini ve etkililiğini araştıran klinik çalışmalardan ve (aşağıdaki advers olay tablosunda p ile belirtilen) Baxter Fibrin Yapıştırıcılar ile olan pazarlama sonrası deneyimden elde edilmiştir. Klinik çalışmalarda, TISSEEL kardiyak, vasküler ve total kalça replasman cerrahilerinde hemostaza ek olarak uygulanmış ya da karaciğer ve dalak cerrahisinde kullanılmıştır. Diğer klinik çalışmalar arasında aksiller lenf düğümü diseksiyonu uygulanan hastalarda lenf damarlarının sızdırmazlığının sağlanması, kolon anastomozlarında sızdırmazlığın sağlanması ve posterior fossa girişimlerinde duramater sızdırmazlığının sağlanması yer almaktadır. Pazarlama sonrası deneyimde gözlemlenen advers olayların sıklığı hesaplanmadığından, %95 güven aralığının üst limiti, "üç kuralı" kullanılarak aşağıdaki şekilde hesaplanmıştır:  $3/1146=0.0026$  veya %0.26; "Yaygın Olmayan" (buradaki "1146", KÜB'e dâhil edilen verilerin alındığı klinik çalışmalarda TISSEEL uygulanan olguların toplam sayısıdır)

Sıklık aşağıdaki kriterlere göre değerlendirilmiştir. Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ), çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sistem organ sınıfı (SOC)/Sıklık	Tercih Edilen MedDRA Terimi
<b>Enfeksiyon ve enfestasyonlar</b>	
Yaygın	Postoperatif yara enfeksiyonu
<b>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</b>	
Yaygın olmayan	Artmış fibrin yıkım ürünleri
<b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>	
Yaygın olmayan	Hipersensitivite reaksiyonları* <sup>p</sup> Anafilaktik reaksiyonlar* <sup>p</sup> Anafilaktik şok* <sup>p</sup> Parestesi <sup>p</sup>

	Bronkospazm <sup>p</sup> Hırıltılı soluma <sup>p</sup> Kaşıntı <sup>p</sup> Eritem <sup>p</sup>
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	
Yaygın	Duyusal bozukluklar
<b>Kardiyak hastalıklar</b>	
Yaygın olmayan	Bradikardi <sup>p</sup> Taşikardi <sup>p</sup>
<b>Vasküler hastalıklar</b>	
Yaygın	Aksiller ven trombozu **
Yaygın olmayan	Hematom (NOS) <sup>p</sup> Arteryel emboli <sup>p</sup> Serebral arter embolisi <sup>p</sup> Serebral enfarktüs <sup>**p</sup>
Seyrek	Hipotansiyon
Bilinmiyor	Hava embolisi <sup>***p</sup>
<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</b>	
Yaygın olmayan	Dispne <sup>p</sup>
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>	
Yaygın olmayan	Bulantı Bağırsak tıkanması <sup>p</sup>
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>	
Yaygın	Döküntü
Yaygın olmayan	Ürtiker <sup>p</sup> İyileşmede gecikme <sup>p</sup>
<b>Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>	
Yaygın	Bir ekstremitede ağrı
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b>	
Yaygın	Ağrı Artmış vücut sıcaklığı
Yaygın olmayan	Kızarıklık (flushing) <sup>p</sup> Ödem <sup>p</sup>
<b>Yaralanma ve zehirlenme</b>	
Çok yaygın	Seroma
Yaygın olmayan	Uygulamaya ilişkin ağrı Anjiyoödem <sup>p</sup>

\* Anafilaktik reaksiyonlar ve anafilaktik şok, fetal sonuçları da içermektedir.

\*\* Süperior petrosal sinüse intravasküler uygulamanın bir sonucu olarak.

\*\*\* Diğer fibrin yapıştırıcılarda olduğu gibi basınçlı hava veya gazlı cihazlar kullanırken oluşan yaşamı tehdit edici/ölümcül hava veya gaz embolisi; bu durum, sprey cihazının uygun olmayan (ör. Önerilenden daha yüksek bir basınçta ve doku yüzeyine yakın bir mesafeden) kullanımıyla ilişkili görünmektedir.

<sup>p</sup> Pazarlama sonrası deneyimde gözlemlenen advers olaylar.

## Sınıf Reaksiyonları

Fibrin yapıştırıcı/hemostatik sınıf ile ilişkili diğer advers reaksiyonlar şunları içerir: Uygulama yeri tahrişi, göğüste sıkıntı, üşüme, baş ağrısı, letarji, huzursuzluk ve kusma olarak ortaya çıkabilecek aşırı duyarlılık reaksiyonlarının belirginleşmesi.

## Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Herhangi bir doz aşımı vakası bildirimi bulunmamaktadır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik Grubu: Antihemorajikler/lokal hemostatikler, kombinasyonlar  
ATC kodu: B02BC30

Fibrin adezyon sistemi, fizyolojik kan pıhtılaşmasının son dönemini taklit eder. Fibrinojenin fibrin monomerleri ve fibrinopeptidlere parçalanmasıyla fibrinojenin fibrine dönüşümü gerçekleşir. Fibrin monomerleri bir araya toplanır ve bir fibrin pıhtısı oluşur. Trombinin ve kalsiyum iyonlarının birlikte etkisiyle Faktör XIII'den oluşan Faktör XIIIa, fibrin liflerinin çapraz bağlanmasıyla pıhtıyı stabilize eder.

Yarada iyileşme süreci ilerlerken, plazmin uyarısıyla fibrinolitik aktivite artar ve fibrinin fibrin yıkım ürünlerine dönüşümü başlar. Fibrinin proteolitik yıkımı anti-fibrinolitiklerce inhibe edilir. TISSEEL bileşiminde bulunan aprotinin bir anti-fibrinolitik olarak pıhtının prematür yıkımını önler.

Etkililiği kanıtlamak için gerçekleştirilen *in vivo* çalışmalarda hastaların durumunu mümkün olduğunca yansıtan dört hayvan modeli seçilmiştir. Çalışmalarda TISSEEL yara iyileşmesinde olduğu kadar primer ve sekonder hemostazın sağlanmasında da etkili olarak bulunmuştur.

ePTFE (genişletilmiş politetrafluroetilen) kanül ile vasküler cerrahi uygulanan toplam 213 hastada (120 TISSEEL ile, 93 kontrol grubu ile), parsiyel hepatik rezeksiyon uygulanan toplam 70 hastada (35 TISSEEL ile, 35 kontrol grubu ile) ve kardiyopulmoner bypass ve medyan sternomi ile kardiyak cerrahi uygulanan toplam 317 hastada (157 TISSEEL ile, kontrol grubu olarak tek virüs ile inaktive edilmiş formu olan öncü ürün ile 160 hastada) hemostaz ve sütür desteğini göstermek üzere klinik çalışmalar yürütülmüştür.

Geçici kolostomozların kapanması işlemi yapılmış travma hastalarında kolonik anostomozların kapatılmasında geleneksel cerrahi yöntemlerine ek olarak kullanılan TISSEEL'in etkililiği, 1986'da toplam 120 hasta (61 hasta TISSEEL ile, 59 hasta kontrol

grubu olarak) üzerinde gerçekleştirilen randomize kontrollü prospektif tek merkezli bir çalışmada ortaya konulmuştur.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

TISSEEL sadece epilezyonel kullanıma yöneliktir. İntravasküler uygulanması kontrendikedir. Dolayısıyla insanda intravasküler farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır.

Değişik tür laboratuvar hayvanlarında farmakokinetik çalışmalar gerçekleştirilmemiştir. Fibrin yapıştırıcılar/hemostatikler endojen fibrin ile aynı yolla fibrinoliz ve fagositoz aracılığıyla metabolize olurlar.

TISSEEL'den sistemik yararlanım yoktur.

### Emilim:

Yerel olarak TISSEEL uygulanan vücut bölgelerinden vücut sıvı ve dokularına emilim olmaz.

### Dağılım:

Vücutta karaciğerden doğal olarak üretilen fibrinojen en yoğun olarak plazmada bulunur. Kan plazmasının yaklaşık %5'i fibrinojendir. Plazmadaki fibrinojen miktarı yaklaşık olarak 5 g/litre'dir. Fibrinojen sadece kan plazmasında değil, aynı zamanda çeşitli vücut sıvılarında da (lenf sıvısı, iltihabi sıvı birikintileri vb) bulunur.

Kan pıhtılaştırıcı bir protein olan thrombin normalde vücut sıvılarında bulunmaz. İhtiyaç halinde karaciğerde üretilen protrombinin enzimatik yıkımıyla oluşur ve fibrinojeni fibrine yani suda erimeyen haline dönüştürür.

Aprotinin vücutta doğal olarak üretilmez ve bulunmaz. Sığır kaynaklı aprotinin intravenöz yoldan uygulandığında plazma yarılanma süresinin yaklaşık 150 dakika olduğu ve terminal yarılanma süresinin ise yaklaşık 10 saat olduğu bilinmektedir.

### Biyotransformasyon:

Trombinin etkisiyle fibrinojenin fibrin dönüşümü sonucu oluşmuş fibrin monomerleri biraraya toplanır ve fibrin pıhtısı oluşur. Fibrin liflerinin çapraz bağlanmasıyla sabitleşen pıhtıdaki fibrin ise daha sonra yani pıhtıya artık gerek kalmadığı zaman fibrin yıkım ürünlerine dönüşür. Karaciğerde metabolize edilen fibrin yıkım ürünleri ise böbreklerden atılır.

Vücutta dışardan uygulanan aprotinin lizozomal enzimler tarafından yavaş bir yıkıma uğrarlar.

### Eliminasyon:

Fibrin yıkım ürünleri böbreklerden elimine olmaktadır.

Tek bir intravenöz doz radyoaktif işaretli aprotinin uygulanması sonrası, radyoaktivitenin yaklaşık %25-40 kadarı idrarla elimine edilmiştir. Bir milyon KIU aprotininin 30 dakikada

infüzyonu sonrası yaklaşık %2'si, 2 milyon KIU'luk daha yüksek bir doz aprotininin 30 dakikada infüzyonu sonrası ise yaklaşık %9'u idrarla değişmeden atılmaktadır.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Özel uygulama yöntemi (genellikle tek, sadece istisnai durumlarda birkaç ml'lik tekrar eden uygulama) ve etki mekanizmasının (diğer organ ve dokulara sistemik etki ya da dağılım olmaksızın lokal etki) yanı sıra doğası gereği, TISSEEL'in kronik toksisite, karsinojenite, üreme ve gelişim toksisitesi veya immün stimülasyonu üzerine klinik öncesi güvenlilik verisi bulunmamaktadır.

Sıçan ve tavşanlarda yapılan tek doz toksisite çalışmalarında TISSEEL akut toksisiteye neden olmamıştır. Ayrıca, uygun *in vitro* testlerde hiçbir mutajenisite kanıtı görülmemiştir. Yapıştırıcı protein çözeltisi de mükemmel hücresel uygunluk ve non-sitotoksikite göstererek *in vitro* insan fibroblast kültürlerinde iyi tolere edilmiştir. Detaylı literatür incelemesi temel alındığında, çözücü/deterjan kalıntılarının TISSEEL üzerindeki negatif etkisinin veya toksisitesinin ihmal edilebilir düzeylerde olduğu kabul edilmektedir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Bileşen 1: Yapıştırıcı Protein Çözeltisi:

İnsan Albumini

L-Histidin

Niyasinamid

Polisorbat 80 (Tween 80)

Sodyum Sitrat Dihidrat

Enjeksiyonluk Su

Bileşen 2: Trombin Çözeltisi:

İnsan Albumini

Sodyum Klorür

Enjeksiyonluk Su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Düşük pH trombin aktivitesini etkileyebileceğinden, okside selüloz içeren preparatlar TISSEEL ile birlikte kullanılmamalıdır.

Bu tıbbi ürün bölüm 6.6'da bahsedilenlerin dışındaki diğer ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

Çocukların göremeyeceği ve erişemeyeceği yerlerde saklayınız.

Dondurucuda ( $\leq -20^{\circ}\text{C}$ ) saklayınız.

Kullanılıncaya kadar soğuk zincir kırılmamalıdır.

Işıktan korumak için TISSEEL'i kutusu içinde saklayınız.

Bir kez çözüldükten sonra ürün 72 saat içinde kullanılmalıdır.

Bir kez çözüldükten sonra yeniden dondurmayınız ya da buzdolabında saklamayınız.

### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Hem Yapıştırıcı Protein Çözeltisi, hem de Trombin Çözeltisi tek kullanımlık çift hazneli polipropilen enjektör içinde yer alır.

TISSEEL ambalajı içinde şu bileşenler bulunmaktadır:

- Bir adet tek kullanımlık çift hazneli polipropilen enjektör (bölmelerden birinde 1 mL derin dondurulmuş Yapıştırıcı Protein Çözeltisi, diğerinde 1 mL derin dondurulmuş Trombin Çözeltisi).
- Bir uygulama cihazı: 2 birleştirme parçası, 4 uygulama kanülü (künt uçlu), 1 çift enjektör pistonu.

### 6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

#### Genel

TISSEEL uygulanmasından önce, uygulama istenen alan dışındaki vücut alanının korunarak istenmeyen adezyonların oluşması önlenmelidir.

TISSEEL'in eldiven ve aletlere yapışmasını önlemek için buralar %0.9'luk sodyum klorür çözeltisi ile ıslatılmalıdır.

Yapıştırılacak yüzeyler için bir rehber olmak üzere 1 kutu TISSEEL 2 mL (1 mL yapıştırıcı protein çözeltisi artı 1 mL trombin çözeltisi) en az 10 cm<sup>2</sup> lik bir alan için yeterli olacaktır.

Kullanılacak doz uygulama alanının genişliğine göre değişir.

TISSEEL'in iki bileşeninin ardışık olarak ayrı ayrı kullanımından kaçınılmalıdır.

#### Kullanıma hazırlama

Hem Yapıştırıcı Protein Çözeltisi, hem de Trombin Çözeltisi tek kullanımlık çift hazneli enjektör içinde yer alır. Önceden doldurulmuş çift hazneli enjektörün uygulama uçları birer kapakla kapalı durumdadır ve her bir enjektörün piston tarafı silikondan mamül lastik bir stoperle kapalıdır. Bu bileşkenin tümü alüminyum-plastik karışımından mamül iki adet steril torbayla aseptik koşullarda sarılmıştır. Dıştaki ambalajın bütünlüğü bozulmadıysa, içteki torba ve içindekiler sterildir.

Çift hazneli kullanıma hazır enjektörün çözme işlemi aşağıdaki yöntemlerle yapılabilir: İki bileşenli yapıştırıcının çözülmesi ve ısıtılması işleminin 33 - 37°C arası sıcaklıkta steril su banyosuyla yapılması önerilir. Su banyosunun sıcaklığı 37°C'ı geçmemelidir (belirlenmiş bu sıcaklıklar arasında tutulması için su banyosunun sıcaklığı bir termometre aracılığıyla sürekli izlenmeli ve gerektiğinde içindeki su yenilenmelidir. Çözme ve ısıtma için steril su banyosu kullanılırken, önceden doldurulmuş çift hazneli enjektör bileşkesi alüminyum-plastik torbalarından çıkarılmalıdır). Çözme işlemi tamamlanana ve uygulama ucu iliştilmeye hazır olana kadar, enjektördeki koruyucu kapak yerinden çıkarılmamalıdır. TISSEEL tümüyle çözülmeye ve vücut sıcaklığına gelene kadar kullanılmamalıdır.

1) Hızlı çözme (steril su banyosu ile)

Piston ile iç torbayı steril alana getiriniz ve kullanıma hazır çift hazneli enjektörü iç torbasından çıkararak doğrudan steril suya yerleştiriniz. Çözme işlemi boyunca enjektörün tümüyle suya battığından emin olunuz.

Tablo: 33°C (maksimum 37°C) sıcaklıkta steril su banyosunda çözme süreleri

ÜRÜN	Çözme ve ısıtma süreleri (alüminyum-plastik torbada)
TISSEEL 2 mL	5 dakika
TISSEEL 4 mL	5 dakika
TISSEEL 10 mL	12 dakika

2) Steril olmayan su banyosu ile çözme

Ürünü çözenin bir diğer yolu da işlemi steril alan dışındaki bir bölgedeki steril olmayan bir sıcak su banyosu içinde gerçekleştirmektir.

Bu amaçla kullanıma hazır çift hazneli enjektörü her iki torbasını da açmadan steril alan dışındaki su banyosuna yerleştiriniz. Enjektörün çözme işlemi boyunca tümüyle suya batmış olarak kaldığından emin olunuz. Çözme işleminden sonra su banyosundan çıkarttığınız kullanıma hazır çift hazneli enjektörün dış torbasını kurulumunuz ve iç torbası içinde steril alana getiriniz.

Tablo: Steril alan dışında 33°C (maksimum 37°C) sıcaklıkta su banyosunda çözme süreleri

ÜRÜN	Çözme ve ısıtma süreleri (alüminyum-plastik torbada)
TISSEEL 2 mL	30 dakika
TISSEEL 4 mL	40 dakika
TISSEEL 10 mL	80 dakika

3) İnkübatörde çözme

Üçüncü bir seçenek olarak doku yapıştırıcı bileşenler 33°C (maksimum 37°C) sıcaklıkta tutulan bir inkübatör içinde çözülebilir.

İnkübatör içindeki ısıtma ve çözme süreleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir. Bu veriler alüminyum-plastik torbası içindeki ürünle ilgili verilerdir.

Tablo: İnkübatörde 33°C (maksimum 37°C) sıcaklıkta çözme süreleri

ÜRÜN	Çözme ve ısıtma süreleri (alüminyum-plastik torbada)
TISSEEL 2 mL	40 dakika
TISSEEL 4 mL	85 dakika
TISSEEL 10 mL	105 dakika

4) 25°C'yi aşmayan oda sıcaklığında çözme

Çözme işlemi oda sıcaklığında da yapılabilir. Oda sıcaklığındaki çözme süreleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir. Ürün çözüldükten sonra oda sıcaklığında saklanmalı ve 72 saat içinde kullanılmalıdır.

Ürün oda sıcaklığında çözüldükten sonra, kullanımdan kısa süre öncesinde 33°C (maksimum 37°C) sıcaklığa ısıtılmalıdır. Aşağıdaki tabloda ürün çözüldükten sonraki bu ek ısıtma süreleri de yer almaktadır.

Tablo: Oda sıcaklığında çözme süresi + kullanmadan kısa bir süre önce inkübatörde 33°C (maksimum 37°C) sıcaklığa ısıtma süresi

ÜRÜN	Oda sıcaklığında çözme süreleri (alüminyum-plastik torbada)	Oda sıcaklığında çözüldükten sonra inkübatörde 33°C (maksimum 37°C) sıcaklığa ısıtma süreleri (alüminyum-plastik torbada ürün)
TISSEEL 2 mL	60 dakika +	15 dakika
TISSEEL 4 mL	110 dakika +	25 dakika
TISSEEL 10 mL	160 dakika +	35 dakika

**Not:** Ürünü elleriniz arasında tutarak çözmeye çalışmayınız.  
Çözme/ısıtma için mikrodalga fırın kullanmayınız.  
Çözüldükten sonra yeniden soğutmayınız / dondurmayınız ya da buzdolabında saklamayınız.

### Çözüldükten sonrası stabilitesi

Hızlı çözme işlemi (33-37°C arası sıcaklıkta) gerçekleştirilmişse, TISSEEL çözüldükten sonra 33-37°C arası sıcaklıkta en fazla 12 saat saklanabilir.

Oda sıcaklığında çözülmüş ürün ambalajı açılmadığı sürece kontrollü oda sıcaklığında (+25 °C'ı geçmeyen) 72 saate kadar saklanabilir. Çözüldükten sonra 72 saat içinde kullanılmayan TISSEEL atılmalıdır.

### Çözüldükten sonra / uygulama öncesi yapılması önerilenler

İki çözeltilinin en uygun şekilde harmanlanması için, her iki bileşenin de kullanımdan hemen öncesine kadar 33 - 37 °C arası sıcaklığı ısıtılması gerekmektedir. Bu amaçla 37°C sıcaklık aşılmalı ve mikrodalga fırın kullanılmamalıdır!

Yapıştırıcı Protein ve Trombin Çözeltileri berrak ya da hafif opalesan olmalıdır. Bulank olan ya da partikül içeren çözeltileri kullanmayınız. Çözülmüş ürünlerin kullanmadan önce partikül içerip içermediği ve renk değiştirip değiştirmediği kontrol edilmelidir. Partikül içeren ya da renk değiştirmiş ürünler kullanılmamalıdır.

Çözülmüş Yapıştırıcı Protein Çözeltisi sıvı halde olmalıdır, kıvamı hafifçe visköz olabilir. Çözeltinin kıvamı jöle gibiyse, denatüre olduğu varsayılmalıdır (soğuk zincirde olan bir

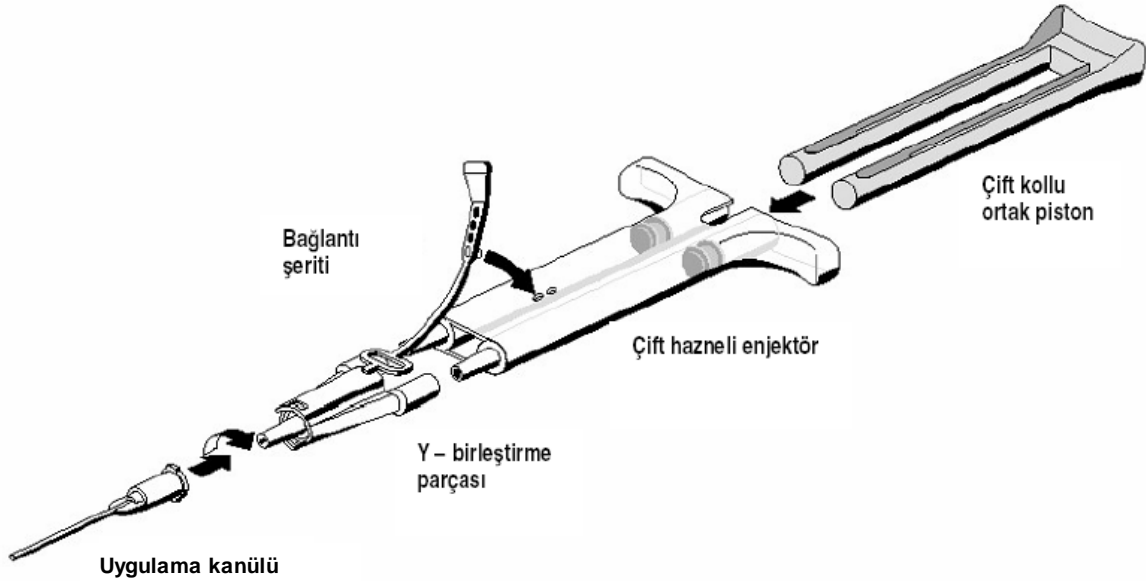
kırılmaya bağılı olarak veya ısıtma sırasında aşırı sıcaklığa maruz kalma sonucu). Bu durumda TISSEEL kullanılmamalıdır.

Çift hazneli kullanıma hazır enjektör yalnızca kullanım öncesinde plastik torbalarından çıkarılmalıdır. Enjektördeki koruyucu kapağı ise yalnızca uygulamadan hemen önce çıkarınız. TISSEEL'i yalnızca uygun bir şekilde tümüyle çözülmüş ve ısıtılmış olduğu durumlarda (sıvı kıvam sağlanmışsa) kullanınız.

Daha ayrıntılı bilgi için sorumlu hemşire ya da doktora danışınız.

### Uygulama

Uygulama için set içindeki birleştirme parçası ve uygulama kanülü Yapıştırıcı Protein Çözeltisi ve Trombin Çözeltisi içeren çift hazneli enjektöre iliştilir. Çift bölmeye uygulanan çift kollu ortak piston sayesinde, uygulama kanülü içinde karışarak dışarıya çıkmadan önce birleştirme parçasına her iki çözeltiden eşit miktarda iletilir.



- Bağlantı şeridi çift hazneli enjektöre iliştilirerek, birleştirme parçası sabitlenir. Şeridin kopması durumunda yedek birleştirme parçası kullanılır. Yedek parçadaki şeridin de kopması durumunda ürün yine de kullanılabilir ama sızıntı olmaması için bağlantının sağlamlığı iyice kontrol edilmelidir.
- Birleştirme parçasına bir uygulama kanülü iliştilir. Uygulama kanülünün tıkanmaması için birleştirme parçası ve uygulama kanülü içindeki havayı uygulamaya başlamadan hemen öncesine kadar çıkarmayınız.
- Uygulama yapılacak yüzeye ya da yapıştırılacak parçaların yüzeyine karışmış Yapıştırıcı Protein - Trombin Çözeltisini uygulayınız.

Fibrin yapıştırıcı bileşenlerin uygulanması kesintisiz olmalıdır; kesinti durumunda kanül içinde hızla tıkanıklık oluşur. Bu durumda uygulama kanülü değiştirilir. Birleştirme parçasında tıkanma olması durumunda ambalajdaki yedek birleştirme parçasını kullanınız.

**Not:** Yüksek Trombin konsantrasyonu (500 IU/mL) nedeniyle yapıştırıcı bileşenlerin harmanlanmasından saniyeler sonra fibrin yapıştırıcı oluşmaya başlar. Endoskopik kullanım, minimal invazif girişimlerde kullanım, büyük ya da uygulamanın zor olduğu yerlere uygulama için BAXTER tarafından sağlanan diğer aksesuarlarla da uygulama mümkündür. Bu uygulama cihazlarıyla uygulanması sırasında, ilgili cihazın Kullanım Talimatı'na uyulmalıdır. TISSEEL uygulanmasından sonra yeterli polimerizasyonun sağlanması için en az 2 dakika beklenmelidir. Bazı uygulamalarda, taşıyıcı madde olarak ya da sağlamlaştırma için kolajen parçası gibi biyo-uyumlu materyal kullanılabilir.

### Sprey Uygulaması

TISSEEL sprej cihazı kullanarak uygulanırken, basınç ve dokuya mesafenin aşağıda üretici tarafından önerilen aralıklar dahilinde olduğundan emin olunmalıdır.

<b>TISSEEL sprej uygulaması için önerilen basınç, mesafe ve cihazlar</b>					
<b>Cerrahi</b>	<b>Kullanılacak sprej seti</b>	<b>Kullanılacak aplikatör uçları</b>	<b>Kullanılacak basınç regülatörü</b>	<b>Hedef dokuya önerilen mesafe</b>	<b>Önerilen sprej basıncı</b>
Açık yara	Tisseel / Artiss Sprej Seti	Geçerli değildir	EasySpray	10-15cm	1,5-2,0 bar (21,5-28,5 psi).
	Tisseel / Artiss Sprej Seti 10'lu ambalaj	Geçerli değildir	EasySpray		
Laparoskopik / minimal invazif prosedürler	Geçerli değildir	Duplospray MIS Aplikatör 20cm	Duplospray MIS Regülatör	2 – 5 cm	1,2-1,5 bar (18-22 psi)
			Duplospray MIS Regülatör NIST B11		
		Duplospray MIS Aplikatör 30cm	Duplospray MIS Regülatör		
			Duplospray MIS Regülatör NIST B11		
		Duplospray MIS Aplikatör 40cm	Duplospray MIS Regülatör		
			Duplospray MIS Regülatör NIST B11		
		Değiştirilebilir uç	Duplospray MIS Regülatör		
			Duplospray MIS Regülatör NIST		

			B11		
--	--	--	-----	--	--

**TISSEEL’i spreyle uygularken hava veya gaz embolisi oluşma ihtimali nedeniyle kan basıncındaki değişiklikler, nabız, oksijen saturasyonu ve end tidal CO<sub>2</sub> düzeyleri izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.2. ve 4.4).**

Kapalı toraks ve abdominal boşluklara TISSEEL uygulaması için DuploSpray MIS aplikatör ve regülatör sistemi'nin kullanımı önerilir. Kullanım sırasında lütfen DuploSpray MIS cihazının kullanım talimatına uyunuz.

**Artan ürünün atılması**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıkların Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Baxter Turkey Renal Hizmetler A.Ş.  
Sarıyer / İSTANBUL

**8. RUHSAT NUMARASI**

2020/282

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 24.12.2020

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB’ÜN YENİLEME TARİHİ**