

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ОДОБРЕН  
ДАТА 7 - 6327 / 27. 11 2009  
BY-20050533 / 27. 11 2009

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ТИСИЛ, разтвори за тъканно лепило  
TISSEEL, solutions for sealant

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

**Компонент 1: Залепващ протеинов разтвор**

1 ml залепващ протеинов разтвор съдържа:

Човешки фибриноген (като коагулиращ протеин) 91 mg<sup>1</sup>  
Апротинин (говежди) 3000 KIU<sup>2</sup>

Помощни вещества:

Полисорбат 80 0,6 – 1,9 mg

**Компонент 2: Тромбинов разтвор**

1 ml тромбинов разтвор съдържа:

Човешки тромбин 500 IU<sup>3</sup>  
Калциев хлорид 40 µmol

1 двукамерна, готова за употреба спринцовка, съдържаща 1 ml, 2 ml или 5 ml дълбоко замразен залепващ протеинов разтвор (с апротинин) в едната камера и 1 ml, 2 ml или 5 ml тромбинов разтвор (с калциев хлорид) в другата камера. Смесени те дават 2, 4 или 10 ml готов за употреба разтвор.

След смесване	1 ml	2 ml	4 ml	10 ml
<b>Компонент 1: Залепващ протеинов разтвор</b>				
Човешки фибриноген (като подлежащ на пресичане протеин)	45,5 mg	91 mg	182 mg	455 mg
Апротинин	1500 KIU	3000 KIU	6000 KIU	15000 KIU
<b>Компонент 2: Тромбинов разтвор</b>				
Човешки тромбин	250 IU	500 IU	1000 IU	2500 IU
Калциев хлорид	20 µmol	40 µmol	80 µmol	200 µmol

ТИСИЛ съдържа човешки фактор XIII, едновременно пречистен с човешкия фибриноген в количество 0,6 – 5 IU/ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

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

<sup>2</sup> 1 EPU (Една Единица по Европейска Фармакопея) отговаря на 1800 KIU (Единици Калидиногеназа Инактиватор)

<sup>3</sup> Тромбиновата активност е изчислена според настоящият СЗО стандарт за определяне на тромбин



### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Разтвори за тъканно лепило

Дълбоко замразени

В дълбоко-замразено състояние: безцветни до леко жълтеникави, опалесциращи замразени разтвори;

След размразяване: безцветни до леко жълтеникави течности.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Спомагателно лечение, когато стандартните хирургически методи са недостатъчни (виж точка 5.1.)

- за подобряване на хемостазата
- като тъканно лепило за подобряване на зарастването на рани или като помощно средство за затваряне на шевове в съдовата хирургия, при стомашно-чревни анастомози, в неврохирургията и при хирургични интервенции, при които е възможен контакт с цереброспинални течности или с твърдата мозъчна обвивка (*dura mater*) (напр. при оториноларингологични операции, в очната хирургия или при свързаната с гръбначния стълб хирургия)
- за залепване на тъкани, за да се подобри прилепването на отделена тъкан (напр. тъканни имплантанти, трансплантанти, кожни присадки [mesh grafts])

Доказана е ефективността при напълно хепаринизирани пациенти.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

ТИСИЛ е предназначен само за болнична употреба от лекари или хирурзи със съответен опит (специалност).

##### *Дозировка*

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

Дозата, което трябва да се приложи, се определя от различни фактори, включващи вида на хирургическата намеса, размера на засегнатия участък, предвиждания начин на приложение и от това колко пъти ще се използва.

Дозата на продукта трябва да се определя индивидуално за всеки отделен случай от лекуващия лекар. При клинични проучвания са предписвани единични дози от 4 до 20 ml. При някои процедури (напр. травматични увреждания на черния дроб, залепване на големи площи от изгаряния) може да са необходими по-големи обеми.

Използването в началото на лечението количество от продукта трябва да отговаря на анатомичната структура или на размера на третираното място и да е достатъчно, за да покрива напълно засегнатата област. При нужда може да се приложи повторно.

Като ориентир за залепването на площи важи: 1 опаковка ТИСИЛ 2 ml (т. е. 1 ml ТИСИЛ-разтвор плюс 1 ml тромбинов разтвор) е достатъчна за площ от минимум 10 cm<sup>2</sup>.

Когато ТИСИЛ се нанася под формата на спрей, същото количество е достатъчно за покриване на значително по-големи площи, в зависимост от специфичните индикации и индивидуалния случай.



Препоръчва се ТИСИЛ да се нанася на възможно по-тънък слой, за да се избегне прекомерно образуване на грануляционна тъкан и да се постигне постепенно резорбиране на втвърденото фибриново лепило.

#### **Начин на приложение**

За приложение върху лезия.

Преди приложение повърхността на раната трябва да е по възможност добре подсушена. Подробни инструкции ще намерите в точка 6.6.

При хирургически процедури, изискващи минимални количества фибриново лепило, се препоръчва да се отстранят и изхвърлят първите няколко капки от продукта.

#### **4.3 Противопоказания**

Приложението на ТИСИЛ самостоятелно не е показано за лечение на масивни и силни артериални или венозни кръвоизливи.

ТИСИЛ не е показан за заместване на кожни шевове с цел затваряне на рани.

ТИСИЛ никога не трябва да се прилага вътресъдово. Вътресъдовото приложение може да доведе до животозастрашаващи тромбоемболични инциденти.

Свръхчувствителност към активните вещества или някои от помощните средства.

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

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

Ако по невнимание продуктът се приложи вътресъдово, могат да възникнат животозастрашаващи тромбоемболични инциденти.

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

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

Както при всички протеинови продукти не могат да се изключат алергични реакции на свръхчувствителност. Проявите за реакциите на свръхчувствителност могат да са кожни обриви, генерализирана уртикария, чувство за стягане в гърдите, хрипове, хипотония и анафилаксия. При проява на тези симптоми приложението трябва да се прекъсне незабавно.

В две ретроспективни, нерандомизирани проучвания в съдова хирургия и поставянето на байпас на пациенти, третирани с фибриново лепило, показаха статистически значимо повишен риск от смъртност. Макар че тези проучвания да не обосновават причинно-следствена връзка, принципната връзка между повишения риск и третирането с ТИСИЛ не може да се изключи. Поради това е необходимо особено внимание, за да се избегне нежелано вътресъдово приложение.

Непременно трябва да се избягва инжектирането в лигавицата на носа, тъй като това може да доведе до усложнения от типа тромбоемболия в областта на очната артерия (*arteria ophthalmica*).

Инжектиране на ТИСИЛ в тъканите носи риск от локално увреждане на тъканите.

ТИСИЛ трябва да се нанася само на тънък слой. Прекалено дебел слой съсирек може да се



отрази отрицателно върху ефективността на продукта и на заздравяването на раната.

ТИСИЛ съдържа говежди протеин (апротинин). И в случаите на стриктно локално приложение съществува риск от анафилактична реакция, която се дължи на говеждия апротинин. При пациенти, предварително излагани на въздействието на лекарствения продукт, рискът изглежда значително повишен, дори и преди това продуктът да е понесен добре. Поради това всяко прилагане на апротинин или съдържащи апротинин продукти трябва да се отбелязва в анамнезата.

При анафилактични реакции или тежки реакции на свръхчувствителност приложението трябва да се спре незабавно и да се предприемат валидните към момента стандартни мерки за шоково лечение.

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

Стандартните мерки за предотвратяване на трансмисивни инфекции, които могат да се предават чрез произведени от човешка кръв или плазма лекарства, включват подбор на кръводарители, скрининг на индивидуалните дарявания и на сборните плазми за специфични маркери и предприемането на ефективни мерки при производството за инактивиране/отстраняване на вирусите. Въпреки това при прилагането на произведени от човешка кръв или плазма лекарствени продукти не могат напълно да се изключи предаването на инфекциозни заболявания. Това се отнася и до неизвестни досега по природа вируси или други патогени.

Тези мерки се считат за ефективни за обвитите вируси като HIV, HBV и HCV, както и за необвития вирус на HAV.

При някои необвити вируси, напр. малките вируси от фамилия parvoviridae, напр. при parvovirus B19 тези мерки могат да имат само ограничен ефект. Инфекциите с parvovirus B19 могат да имат тежки последствия при бременни (инфекции на плода) и пациенти с дефекти на имунната система или с повишена еритропоеза (напр. хемолитична анемия).

В интерес на пациента се препоръчва при всяко прилагане на ТИСИЛ да се документира наименованието на продукта и номера на партидата, за да може да се направи връзка между пациента и продукта.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. Както други подобни продукти или тромбинови разтвори, продуктът може при контакт с разтвори, съдържащи алкохол, йод или тежки метали (напр. антисептични разтвори) да се денатурира. Преди приложението на продукта те трябва да се отстранят максимално добре.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

Безопасността на фибринови лепила/хемостатици по време на бременност и кърмене не е изследвана в контролирани клинични проучвания. Проведените с животни изследвания не могат да бъдат достатъчно надежден източник на информация за преценката на безопасността по отношение на репродуктивната способност, развитието на ембриона и плода, протичането на бременността, както и перинаталното развитие.

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

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**



Неприложимо.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

В редки случаи при третиране с фибриново лепило/хемостатици пациенти могат да възникнат реакции на свръхчувствителност или алергични реакции (като, без да се ограничават само до, ангиоедема, парене и боджежи на мястото на приложение, брадикардия, бронхоспазъм, втрисане, респираторни оплаквания, временно зачервяване на кожата, генерализирана уртикария, главоболие, кожни обриви, хипотония, летаргия, гадене, пруритус, безпокойство, тахикардия, стягане в гърдите, изтръпване, повръщане, хрипове).

В единични случаи тези реакции могат да прераснат в тежки анафилактични прояви. Такива реакции могат да се наблюдават особено тогава, когато продуктът е прилаган няколкократно или при пациенти, при които вече е имало прояви на свръхчувствителност към апротинин (вж. точка 4.4) или други съставки на продукта.

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

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

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

За информация за безопасността по отношение на трансмисивни инфекции виж точка 4.4.

В 3 клинични проучвания се съобщава за следните нежелани реакции. Нито една от тях не е класифицирана като тежка или сериозно.

По време на клинично проучване в сърдечно-съдова хирургия, при която с ТИСИЛ са лекувани 157 пациенти, са наблюдавани 2 случая на повишени нива на фибриновия D-димер. Въпреки това, стойностите не са надхвърлили описаните в литературата стойности след такива хирургични интервенции. Постоперативното повишение на D-димер може да се дължи поне отчасти на разграждането на фибриновото лепило.

В проучване за резекция на аксиларен лимфен възел с ТИСИЛ са лекувани 79 пациенти. Най-честите нежелани реакции са били сероми (13 случая) и болка в крайника (4 случая). Но все пак средният брой на случаите на сероми (с или без връзка) и обусловените от метода болки в групата на лекуваните с ТИСИЛ пациенти и в контролната група на нелекувани пациенти в това проучване е съпоставим (21,5 % срещу 18,3%). Други нежелани реакции бяха: по 2 случая на гадене, постоперативна инфекция на раните и постоперативни болки и по 1 случай на повишена телесна температура, повишено ниво на фибрин-деградационните продукти, сензорни нарушения, обрив, тромбоза на аксиларните вени и хипотония.

В проучване с протезиране на тазобедрена става с ТИСИЛ са лекувани 53 пациенти. Не са наблюдавани нежелани реакции, свързани с продукта.

Свързаните с продукта нежелани реакции, наблюдавани при клинични изпитвания, проведени в областите на сърдечно-съдовата хирургия и отстраняването на лимфни възли са изброени в таблицата по-долу съгласно MedDRA-базата данни на системно-органните класове. Тъй като индикациите на проучванията бяха прекалено различни, за да могат да се обобщат данните, цитираната честота се базира на броя на пациентите в съответното проучване.



Системо-органи класове	Нежелани реакции	Брой случаи/брой лекувани пациенти
Нарушения на кръвта и лимфната система	Повишаване на фибриновия D-димер	2 от 157
	Повишаване на фибрин-деградационните продукти	1 от 79
Нарушения на нервната система	Сензорни нарушения	1 от 79
Стомашно чревни нарушения	Гадене	2 от 79
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Кожни обриви	1 от 79
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болки в крайниците	4 от 79
Инфекции и инфестации	Постоперативни инфекции на рани	2 от 79
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Сероми с натрупване на ликвор и лимфна течност в тъканни кухини	13 от 79
Съдови нарушения	Тромбоза на аксиларните вени	1 от 79
	Хипотония	1 от 79
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Дължащи се на процедурата болки	2 от 79
	Болки	1 от 79
	Повишена телесна температура	1 от 79

Изброените по-долу нежелани реакции са докладвани в рамките на пост-маркетинговия опит с фибриновите лепила на Baxter. Честотата им не може да бъде определена от наличните данни (неизвестна).

*Нарушения на имунната система*

- Анафилактични реакции, реакции на свръхчувствителност

*Сърдечни нарушения*

- Брадикардия, тахикардия

*Съдови нарушения*

- Хипотония, хематоми (NOS)

*Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*

- Задух (диспнея)

*Стомашно-чревни нарушения*

- Гадене, запушване на червата

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

- Уртикария



Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

- Зачервяване на кожата, забавено зарастване на раните, отоци, пирексия

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции

- Сероми

#### 4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Локални хемостатици, АТС-код: V02BC; тъканно лепило, АТС-код: V03AK

Системата за адхезия на фибрина имитира последната фаза на физиологичното кръвосъсирване. Превръщането на фибриногена във фибрин става посредством разграждането на фибриногена до фибринови мономери и фибринопептиди. Фибриновите мономери се слепват един за друг и образуват фибринов съсирек. Фактор XIIIa, който се получава от Фактор XIII при взаимодействие на тромбин и калциеви йони, стабилизира съсирека чрез кръстосано омрежване на фибриновите влакна.

При напредващо зарастване на раните чрез ензима плазмин и възникването на фибрин-деградационните продукти се иницира повишена фибринолитична активност. Това ензимно разграждане на фибрина се блокира от антифибринолитици. В ТИСИЛ ЛИО се съдържа апротинин като антифибринолитик, за да се предотврати преждевременно разграждане на съсирека.

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

ТИСИЛ е оценен в проспективно, рандомизирано, двойно сляпо, многоцентрово клинично проучване с паралелен дизайн в сравнение с друга предишна, еднократно вирусно инактивирана форма на продукта, проведено при 317 пациента със сърдечна операция с кардиопулмонален байпас и медианна стернотомия. Ако спирането на кървенето е могло да се постигне с конвенционални хирургични методи, пациентите са лекувани с ТИСИЛ или контролен продукт. Целта е била да се постигне хемостаза в рамките на 5 минути от приложението и запазването в това състояние до хирургичното затваряне на раната.

Резултатът, базиращ се на едностранен доверителен интервал на основата на случаен избор от 97,5 %, показва, че ТИСИЛ (двойно вирусно инактивиран) в сравнение с предишната форма (единично вирусно инактивиран) не е по-малко ефикасен за успешното лечение на пациентите.

Хемостаза в рамките на 5 минути и поддържането ѝ до хирургичното затваряне на раната		
	ТИСИЛ (двойно вирусно инактивиран)	Фибриново лепило (единично вирусно инактивирано)
ITT	127/144 (88,2%)	129/144 (89,6%)
След протоколиране на анализа	108/123 (87,8%)	122/135 (90,4%)

В сравнение с контролните групи, които не са получавали ТИСИЛ, в проучването с протезиране на тазобедрената става по отношение на постоперативната кръвозагуба след



замяна на ставата, както и при проучването с лимфни възли по отношение на продължителността на дренирането след резекция на аксиларните лимфни възли, не бе показана разлика.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

ТИСИЛ е показан само за приложение върху лезии. Вътресъдовото приложение е противопоказано. Вследствие на това не са провеждани фармакокинетични проучвания за вътресъдово приложение при хора.

Фибриновите лепила/хемостатиците също като ендогенния фибрин се метаболизират чрез фибринолиза и фагоцитоза.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Въз основа на свойствата си и специалния начин на приложение (по принцип еднократно, само в изключителни случаи повторно прилагане само на няколко милилитра) и механизъм на действие (локално действие без системни ефекти или преминаване в други органи или тъкани), няма предклинични данни за безопасност за ТИСИЛ по отношение на хроничната токсичност, канцерогенното действие, токсичността върху репродуктивните функции и развитието или имунната стимулация.

Изследвания относно токсичността след еднократно прилагане при плъхове и зайци не показват данни за остра токсичност от страна на ТИСИЛ. Освен това при съответните проучвания *in vitro* няма данни за мутагенно действие. Разтворът на залепващия протеин показва *in vitro*, при клетъчни култури от човешки фибробласти, отлична клетъчна поносимост и абсолютна липса на цитотоксичност. На базата на обстойни литературни изследвания може да се изключи всякакво отрицателно въздействие или токсичност, причинени от остатъци от S/D-реагентите върху ТИСИЛ.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Компонент 1: Залепващ протеинов разтвор:

Човешки албумин  
Хистидин  
Ниацинамид  
Натриев цитрат дихидрат  
Полисорбат 80 (Tween 80)  
Вода за инжекция

Компонент 2: Тромбинов разтвор:

Човешки албумин  
Натриев хлорид  
Вода за инжекция

### 6.2 Несъвместимости

Лекарствения продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, освен тези, изброени в точка 6.6.

### 6.3 Срок на годност

2 години.

### 6.4 Специални условия на съхранение





Да се съхранява и транспортира замразен (под  $-20^{\circ}\text{C}$ ). До приложението му веригата на охлаждане не трябва да се прекъсва.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Неотвореният продукт, размразен при не-повече от  $25^{\circ}\text{C}$ , може да се съхранява до 72 часа при температура под  $25^{\circ}\text{C}$ . Ако разтворът не се използва в рамките на 72 часа след размразяването, ТИСИЛ трябва да се изхвърли.

Никога не замразявайте или охлаждайте повторно размразеният разтвор.

## 6.5 Данни за опаковката

Залепващият протеинов разтвор и тромбиновият разтвор са в двукамерна, готова за употреба, спринцовка от полипропилен за еднократна употреба, затворени с гумена запушалка, в опаковка.

### **Съдържание на опаковката:**

- 1 двукамерна, готова за употреба спринцовка, съдържаща 1 ml, 2 ml или 5 ml дълбоко замразен залепващ протеинов разтвор (с апротинин) в едната камера и 1 ml, 2 ml или 5 ml тромбинов разтвор в другата камера. Всяка камера е затворена със силиконова гумена запушалка.
- 1 комплект с изделия за приложение (=DUO-Set), състоящ се от 2 свързващи елемента и 4 канюли за апликация (затъпени) и 1 двойно бутало.

### **Видове опаковки:**

ТИСИЛ се предлага в следните опаковки по: 1 x 2 ml (1 ml + 1 ml), 1 x 4 ml (2 ml + 2 ml) и 10 ml (5 ml + 5 ml).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Други изделия за приложение на продукта могат да се получат от BAXTER.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

### **Общи положения**

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

За да се предотврати прилепването на ТИСИЛ към хирургичните ръкавици или инструменти, преди контакта ги навлажнете с разтвор на натриев хлорид.

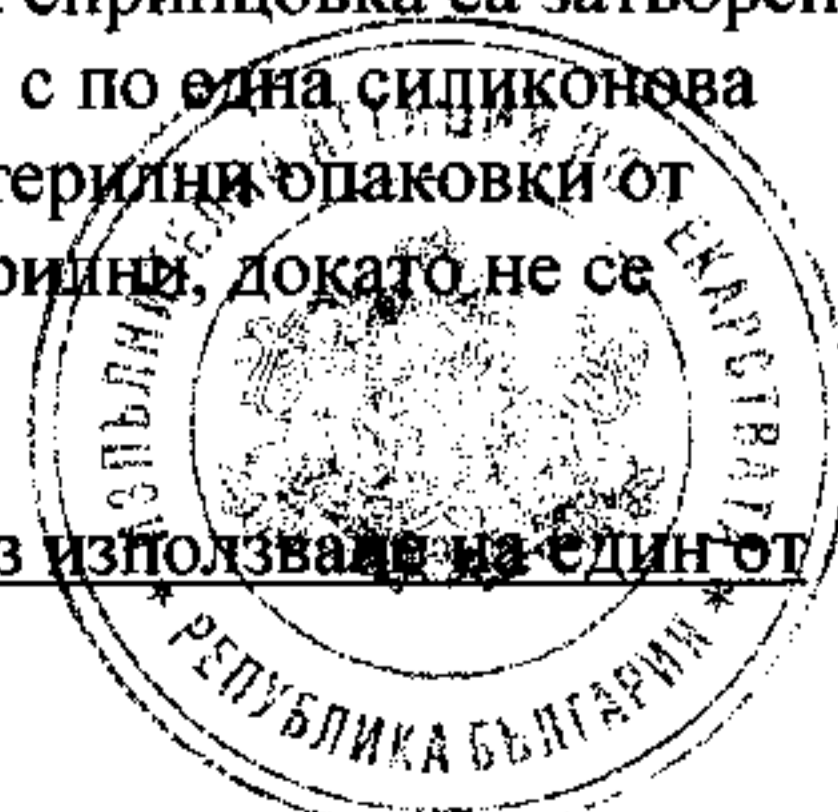
Указанията към повърхността за залепване е: 1 опаковка ТИСИЛ 2 ml (т.е. 1 ml залепващ протеинов разтвор плюс 1 ml тромбинов разтвор) е достатъчна за площ от поне  $10\text{ cm}^2$ .

Количеството се определя от размера на площта за залепване.

### **Указания за работа и подготовка**

Залепващият протеинов разтвор и тромбиновият разтвор се намират в готова за употреба двукамерна спринцовка. Конусите на двукамерната готова за употреба спринцовка са затворени с една обща предпазна капачка, а двете камери са затворени съответно с по една силиконова гумена запушалка. Цялото е опаковано при асептични условия в две стерилни опаковки от алуминий и пластмаса. Вътрешната опаковка и съдържанието ѝ са стерилни, докато не се наруши външната опаковка.

Двукамерната готова за употреба спринцовка може да се размрази чрез използване на един от



следните методи:

Препоръчва се двата компонента на лепилото да се размразят и загреят в стерилна водна баня при 33°C – 37 °C. Водната баня в никакъв случай не трябва да надхвърля температура от 37 °C. (За да контролирате зададения температурен диапазон, проверявайте температурата на водата с термометър и евентуално сменяйте водата. Ако за размразяването и загряването се използва стерилна водна баня, извадете готовата предварително напълнена двукамерна спринцовка от алуминиево-пластмасовите опаковки). Свалете защитната капачка на двукамерната спринцовка едва след пълното разтопяване и веднага поставете канюлата за апликация. Не използвайте ТИСИЛ преди пълното му размразяване.

### 1) Бързо размразяване (стерилна водна баня)

Поставете буталото и вътрешната опаковка в стерилното пространство, отстранете готовата за употреба спринцовка от вътрешната опаковка и директно я потопете в стерилната водна баня. Уверете се, че готовата за употреба спринцовка е изцяло потопена във водата.

Таблица 1:

Времето за размразяване и загряване в стерилна водна баня от 33°C до максимално 37°C.

Размери на опаковките	Време за размразяване и загряване (продукт без алуминиево-пластмасови опаковки)
2 ml	5 минути
4 ml	5 минути
10 ml	12 минути

### 2) Размразяване в нестерилна водна баня

Като алтернатива продуктът може да се размрази и при нестерилни условия чрез нестерилна водна баня.

За целта, не отстранявайте готовата за употреба спринцовка от опаковките, а ги поставете в топла водна баня за времето, което е необходимо. Уверете се, че опаковките са потопени във водата през цялото време на размразяването. След размразяване, извадете продукта от водната баня, подсушете външната опаковка, а вътрешната опаковка с готовата за употреба спринцовка и буталото поставете на стерилно място.

Таблица 2: Времето за размразяване и загряване при нестерилни условия в нестерилна водна баня от 33°C до максимално 37°C.

Размери на опаковките	Време за размразяване и загряване (продукт в алуминиево-пластмасови пликосе)
2 ml	30 минути
4 ml	40 минути
10 ml	80 минути

### 3) Размразяване в инкубатор

Трета алтернатива е да се размразят и загреят компонентите в инкубатор от 33°C до максимално 37°C.

Времето за загряване и размразяване в инкубатор е дадено в таблица 3. Данните се отнасят до продукт в алуминиево-пластмасови опаковки.

Таблица 3: Времето за размразяване и загряване в инкубатор от 33°C до максимално 37°C



Размери на опаковките	Време за размразяване и загряване в инкубатор (продукт в алуминиево-пластмасови опаковки)
2 ml	40 минути
4 ml	85 минути
10 ml	105 минути

#### 4) Размразяване при стайна температура (до 25°C)

Продуктът може да се размрази и при стайна температура. Времето посочено в таблица 4 е минималното време необходимо за размразяване при стайна температура. След размразяване продуктът трябва да се съхранява при стайна температура и да се използва в рамките на 72 часа.

Когато размразяването се извършва при стайна температура, малко преди употреба, продуктът трябва да се загрее допълнително от 33°C до максимално 37°C. Съответното време за загряване е дадено също в таблица 4.

Таблица 4: Време за размразяване и загряване при стайна температура (=СТ), следвано от допълнително загряване преди употреба в инкубатор от 33°C до максимално 37°C

Размери на опаковките	Време на размразяване при стайна температура (продукт в алуминиево-пластмасови опаковки)	Време за загряване от 33°C до максимално 37°C в инкубатор след размразяване при СТ (продукт в алуминиево-пластмасови опаковки)
2 ml	60 минути	+ 15 минути
4 ml	110 минути	+ 25 минути
10 ml	160 минути	+ 35 минути

**Забележка:** Не размразявайте продукта, като го държите в ръце!  
 Не излагайте ТИСИЛ на микровълни.  
 Никога не замразявайте или охлаждайте продукта повторно след размразяване.

#### Стабилност след размразяване

След бързо размразяване (при температури между 33°C и 37°C), ТИСИЛ може да се съхранява от 33°C до 37°C за най-много 12 часа.

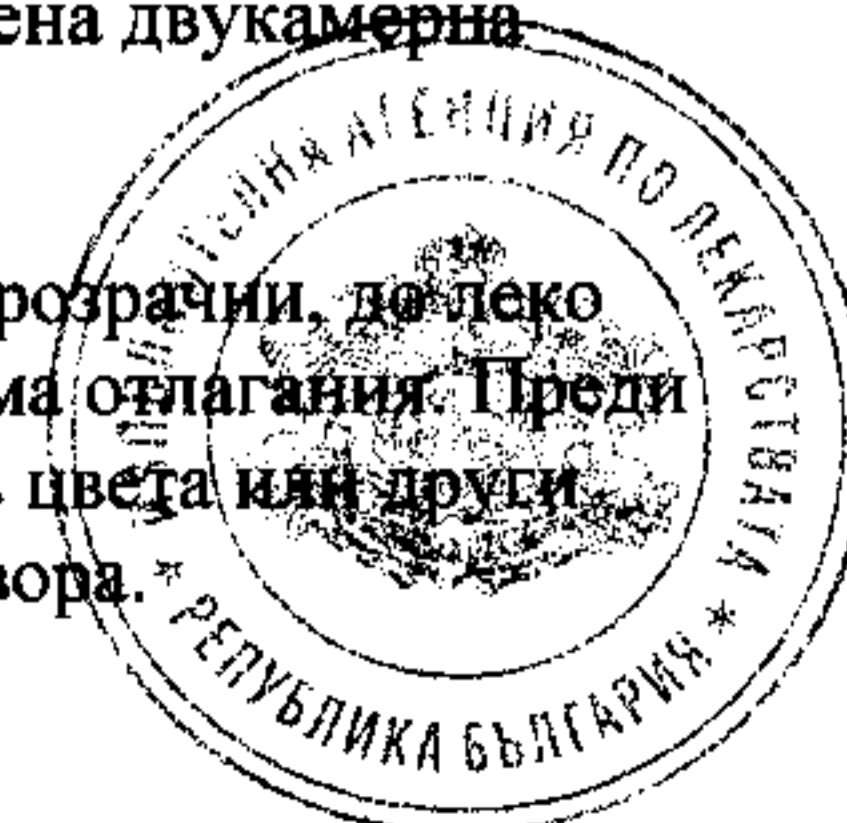
Размразеният при стайна температура в неотворена опаковка продукт, може да се съхранява при контролирана температура (до максимално 25°C) до 72 часа. Ако ТИСИЛ не бъде използван в рамките на 72 часа след размразяване, трябва да се изхвърли.

#### Работа след размразяване/преди приложение

За постигане на оптимално смесване на двата разтвора и оптимално разтваряне на фибриновото лепило, загрейте двата компонента непосредствено преди приложение от 33°C до 37°C. (Никога не надхвърляйте температура над 37°C!)

Извадете готовата предварително напълнена двукамерна спринцовка от алуминиево-пластмасовите опаковки едва малко преди употреба. Свалете общата предпазна капачка непосредствено преди използването на готовата предварително напълнена двукамерна спринцовка.

Залепващият протеинов разтвор и тромбиновият разтвор трябва да са прозрачни, до леко опалесциращи. Не използвайте разтвори, които са мътни или в които има отлагания. Преди употреба проверете размразения продукт за видими частици, промяна в цвета или други промени. Ако забележите някое от споменатите неща, унищожете разтвора.



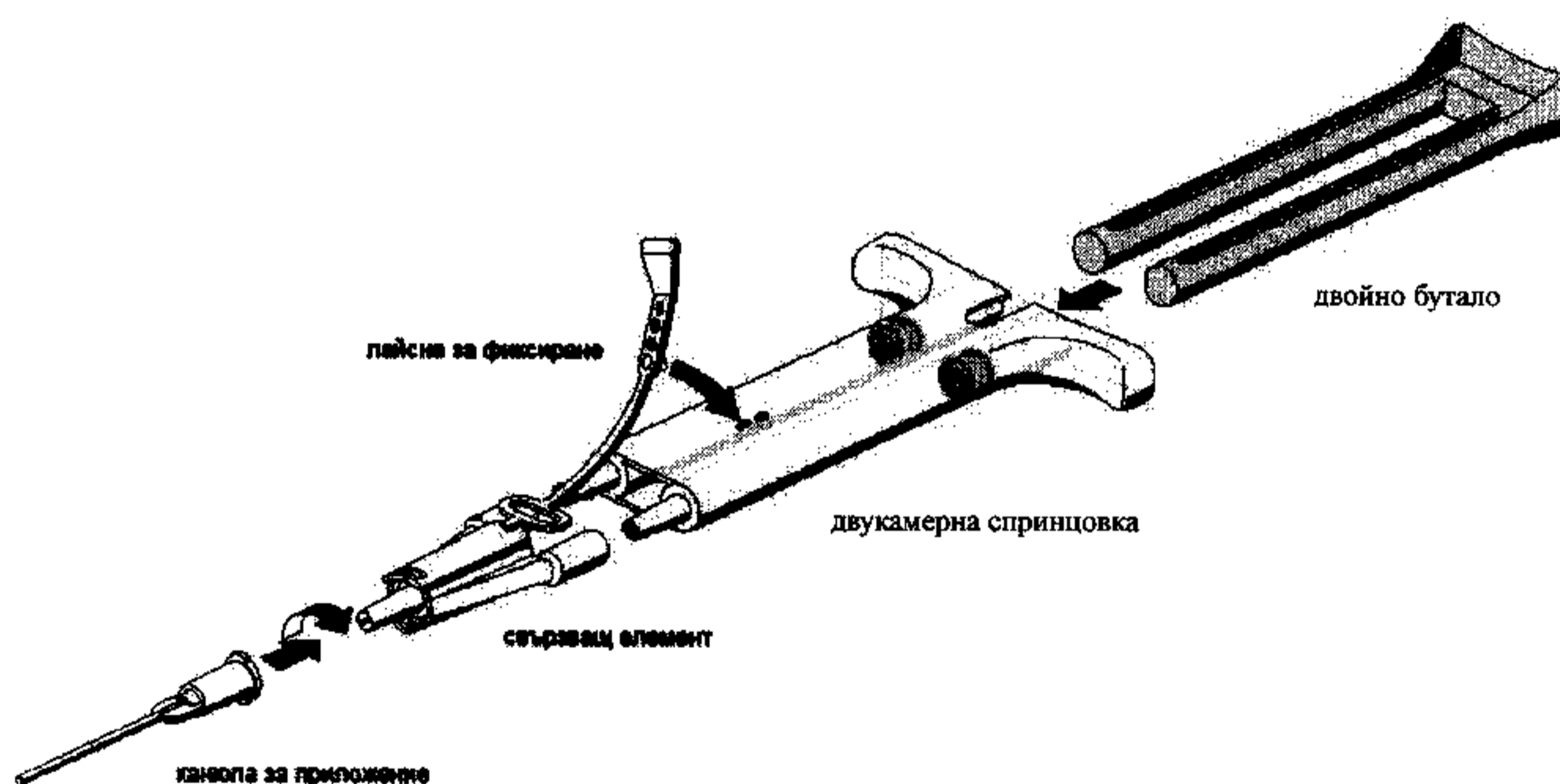
Размразеният залепващ протеинов разтвор трябва да е течен, но леко вискозен. Когато разтворът има консистенция на втвърдено желе, трябва да се предположи, че е денатуриран (вероятно поради прекъсване на веригата за охлаждане или чрез прегряване при загряването). В никакъв случай не използвайте ТИСИЛ повече!

Извадете двукамерната готова за употреба спринцовка от пластмасовите опаковки непосредствено преди употреба. Отстранете защитната капачка от спринцовката само непосредствено преди приложение. Използвайте ТИСИЛ само, когато е размразен и затоплен окончателно (течен разтвор).

За по-нататъшни указания относно приготвянето се свържете с отговорния сестрински състав или лекар.

### Приложение

За приложение, свържете готовата за употреба двукамерна предварително напълнена спринцовка със залепващия протеинов разтвор и тромбиновия разтвор към съединителен елемент и канюла за апликация, които са включени в комплекта с принадлежности за апликация. Общото бутало на двукамерната готова за употреба спринцовка гарантира, че от двата компонента на лепилото през съединителния елемент в канюлата за апликация ще постъпват еднакви количества, които се смесват там и след това се нанасят.



### Указания за начина на работа

- Свържете конусите на готовата за употреба двукамерна спринцовка със свързващия елемент. Подсигурете съединителния елемент с фиксиращата лясна към готовата за употреба двукамерна спринцовка. Ако фиксиращата лясна се скъса, използвайте резервния съединителен елемент. Ако няма съединителен елемент, системата може да се използва въпреки това, като се обръща специално внимание, връзката да е плътна и добре прилегнала.
- Поставете върху съединителния елемент канюла за апликация. Избутайте въздуха в съединителния елемент и в канюлата за апликация едва при същинската апликация, тъй като в противен случай е възможно канюлата за апликация да се запуши или задържа.
- Нанесете смесеният залепващ разтвор върху кожата на пациента или върху повърхностите на частите, които трябва да се залепят.

Когато се прекъсне нанасянето на компонентите на фибриновото лепило, канюлата веднага се запушва. За целта сменете канюлата за апликация с нова едва непосредствено преди



следващото приложение. Ако отворите на съединителния елемент за задръстени, използвайте доставения резервен съединителен елемент.

**Забележка:** Поради високата концентрация на тромбиновия разтвор (500 IU/ml) втвърдяването на фибриновото лепило започва в рамките на секунди след обединяване на компонентите на лепилото.

Фибриновото лепило може да се нанася и с други, доставени от Baxter принадлежности, които са специално пригодени например за ендоскопски изследвания, минимално-инвазивната хирургия или за апликация върху големи или трудно достъпни площи. Когато използвате такива помощни средства за апликиране, процедурирайте, като спазвате упътването точно.

След нанасяне на двата компонента адаптирайте повърхността на раната и придържайте залепените части около 3 – 5 минути в желаното положение, като притискате непрекъснато леко, за да постигнете добро сцепление на втвърденото фибриново лепило върху тъканта.

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

#### **Изхвърляне на отпадъците**

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

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Baxter d.o.o., Zelezna cesta 18, 1000 Ljubljana, Словения.

#### **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Октомври 2009 г.

