

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

**TISSEEL S/D 2 ml/4 ml/10 ml.**

Oplossingen voor weefselijm.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### Component 1

Oplossing van adhesieproteïnen

|  |                              |
|--|------------------------------|
| humaan fibrinogeen (coaguleerbare proteïnen) | 72 – 110 mg <sup>1</sup> /ml |
| factor XIII                                  | 0,6 - 10 IE/ml               |
| aprotinine (synthetisch)                     | 3000 KIE <sup>2</sup> /ml    |

### Component 2

Trombineoplossing

|                          |                         |
|--------------------------|-------------------------|
| humane trombine          | 500 IE <sup>3</sup> /ml |
| calciumchloridedihydraat | 40 µmol/ml              |

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

1, 2 of 5 ml diepgevroren oplossing van adhesieproteïnen (met synthetisch aprotinine) en 1, 2 of 5 ml diepgevroren trombineoplossing (met calciumchloridedihydraat) die samen 2, 4 of 10 ml oplossing van fibrinelijm klaar voor gebruik vormen.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossingen voor weefselijm.

Kleurloze tot lichtgele en heldere tot licht troebele oplossingen.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1. Therapeutische indicaties

TISSEEL S/D kan worden gebruikt voor hemostase, om weefsels te hechten en de wondgenezing te bevorderen. In sommige gevallen kan TISSEEL S/D worden gebruikt met biocompatibel materiaal zoals collageenvlies dat als drager en als verstevigingsmiddel dient.

### Hemostase

Hemostase bij diffuse, moeilijk controleerbare bloedingen, hemostase na prostatectomie en orthopedische heelkundige ingrepen, hemostase na adenoïdectomie of amygdalectomie of ook na tandheelkundige ingrepen bij patiënten met stoornissen van de hemostase, enz.

---

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

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

<sup>3</sup> De trombineactiviteit wordt berekend met de huidige internationale WGO-standaard voor trombine.

**Dichting**

Dichting van vasculaire prothesen, tympanoplastiek, behandeling van fistels van cerebrospinale vloeistof en durale letsels, dichting van het amnionvlies bij een vroegtijdige ruptuur van de vruchtwaterzak, aërostase van het longweefsel en de pleura, bescherming van hechtingen ter hoogte van de luchtpijp, luchtpijptakken en slokdarm, behandeling van kwaadaardige pleurale effusies, dichting van de ooglenzen na letsels met perforaties, dichting van digestieve anastomosen, versterking van vasculaire microanastomosen, enz.

**Weefseldichting**

Dichting van het parenchym bij heelkundige ingrepen aan de nieren, lever, milt en pancreas, pleurodese bij spontane pneumothorax, huidtransplantaties, fixatie van osteocartilagineuze fragmenten tijdens plastische chirurgie na opening van de sinus maxillaris, enz.

**Bevordering van wondgenezing**

Huidtransplantaties in slecht gevasculariseerde zones, behandeling van huidnecrose en slijmvliesulcera, homologe botgreffen, enz.

**4.2. Dosering en wijze van toediening**

TISSEEL S/D mag alleen worden gebruikt door ervaren chirurgen met een opleiding in het gebruik van TISSEEL S/D.

**Dosering**

De hoeveelheid oplossing van adhesieproteïnen en trombineoplossing is afhankelijk van de grootte van het te dichten of te bedekken oppervlak, de grootte van de te vullen holte en de applicatiemethode.

Ter informatie, TISSEEL S/D 2 ml (overeenkomend met 1 ml oplossing van adhesieproteïnen en 1 ml trombineoplossing) is voldoende om een oppervlak van 10 cm<sup>2</sup> te bedekken.

Bij het sprayen van TISSEEL S/D is het mogelijk om met dezelfde hoeveelheid een oppervlak van 25 tot 100 cm<sup>2</sup> te bedekken, afhankelijk van de dikte van de aangebrachte laag.

Om overmatige vorming van granulatieweefsel te voorkomen en geleidelijke absorptie van uitgeharde fibrineweefsellijm te verzekeren, mag slechts een dun laagje van het mengsel (oplossing van adhesieproteïnen en trombineoplossing) of van de afzonderlijke componenten, worden aangebracht (zie rubriek 4.4).

**Wijze van toediening**

Epiletionaal gebruik.

Niet injecteren.

TISSEEL S/D mag niet intravasculair worden aangebracht.

De applicatie kan worden herhaald, indien nodig. Vermijd echter het heraanbrengen van TISSEEL S/D op een reeds bestaande laag van gepolymeriseerd TISSEEL S/D. Dit is omdat TISSEEL S/D niet goed hecht op een gepolymeriseerde laag.

Wanneer gebruikt om weefsels te hechten, wordt het aanbevolen dat de eerste applicatie de gehele gewenste applicatiezone bedekt.

Na het aanbrengen van TISSEEL S/D wacht u ten minste 2 minuten om een toereikende polymerisatie te verkrijgen.

Aanbrengen buiten de gewenste zone moet worden vermeden.

Volg voor optimaal veilig gebruik van TISSEEL S/D door verstuuving de onderstaande aanbevelingen op:

Bij open wondchirurgie dient er een drukregelaar te worden gebruikt die een maximumdruk van niet meer dan 2,0 bar (29,0 psi) levert.

Bij minimaal invasieve/laparoscopische procedures dient er een drukregelaar te worden gebruikt die een maximumdruk van niet meer dan 1,5 bar (22 psi) levert en die alleen werkt op kooldioxide.

Voordat TISSEEL S/D wordt aangebracht, dient het oppervlak van de wond met standaardtechnieken te worden gedroogd (zoals intermitterende applicatie van kompressen, wattenstaafjes, gebruik van een zuigapparaat). Gebruik geen lucht of gas onder druk om het oppervlak te drogen.

TISSEEL S/D mag enkel worden aangebracht met vaporisatie op een visualiseerbaar oppervlak.

TISSEEL S/D mag alleen worden gereconstitueerd en aangebracht volgens de instructies en met de voor dit product aanbevolen hulpmiddelen (zie rubriek 6.6).

Zie bij aanbrengen via verstuiven de rubrieken 4.4 en 6.6 voor specifieke aanbevelingen voor de vereiste druk en afstand tot het weefsel per chirurgische procedure en lengte van de applicatortips.

Voor de bereiding van de oplossing, zie rubriek 6.6.

Bij heelkundige ingrepen waarbij het gebruik van minieme hoeveelheden fibrineweefsellijm vereist is, wordt het aanbevolen om de eerste enkele druppeltjes van het product te verwijderen en te vernietigen.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van het product bij pediatriese patiënten zijn niet vastgesteld bij gebrek aan voldoende klinische gegevens.

### **4.3. Contra-indicaties**

**TISSEEL S/D alleen is niet aangewezen voor de behandeling van omvangrijke en hevige arteriële of veneuze bloedingen.**

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### **Bijzondere waarschuwingen**

TISSEEL S/D is bereid uit humaan plasma. Selectie van donoren, screening van individuele donaties en plasmapools op specifieke infectiemarkers, en doeltreffende virusinactivatie-/virusverwijderingsstappen in het productieproces 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).

**Voorzorgen bij gebruik**

TISSEEL S/D mag niet intravasculair worden aangebracht omdat deze wijze van applicatie kan leiden tot anafylactische reacties en/of trombo-embolische complicaties, die beide levensgevaarlijk kunnen zijn. Tijdens twee retrospectieve, niet-gerandomiseerde onderzoeken bij coronaire bypassoperaties, ook CABG (Coronary Artery Bypass Graft) genaamd, vertoonden patiënten bij wie fibrineweefslijm 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.

Vanwege het risico dat gepaard gaat met intravasculaire injectie, mag het product ook niet worden geïnjecteerd in een goed gevasculariseerd weefsel, zoals het neusslijmvlies.

Injectie in het neusslijmvlies moet absoluut worden voorkomen aangezien er ernstige allergische en anafylactoïde reacties gemeld zijn en er in de streek van de oogslagader trombo-embolische complicaties kunnen optreden.

Lucht- of gasembolie, ruptuur van weefsels of ingesloten gasbellen met compressie zijn opgetreden met het gebruik van sprayinstrumenten waarbij een drukregelaar gehanteerd wordt om TISSEEL S/D aan te brengen.

**TISSEEL S/D 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 fibrineweefslijmen. 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 fibrineweefslijmen worden verstoven met lucht in plaats van met CO<sub>2</sub>, en kan daarom niet worden uitgesloten bij verstuiving van TISSEEL S/D tijdens open wondchirurgie.**

**Wanneer TISSEEL S/D 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 S/D 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 verstuiving van TISSEEL S/D moeten wijzigingen in bloeddruk, polsslag, zuurstofsaturatie en end tidal CO<sub>2</sub> nauwgezet worden gecontroleerd vanwege het mogelijk optreden van lucht- of gasembolie (zie ook rubriek 4.2).**

TISSEEL S/D mag niet worden gebruikt om zenuwvezels te dichten omdat de hoge concentratie aan aprotinine in de oplossing van adhesieproteïnen (3000 KIE/ml) de resorptie van de fibrineweefslijm vertraagt. Dat kan leiden tot fibrose.

Indien mogelijk, bedekt u alle weefsels in de nabijheid van het te dichten oppervlak alvorens de oplossing van adhesieproteïnen en de trombineoplossing aan te brengen.

Bij de behandeling van ulceruze bloedingen door submuceuze applicatie van fibrineweefslijm in holle organen (maag, duodenum) moet u de volgende waarschuwingen in acht nemen:

- Door de canule in de wand van het te behandelen orgaan te brengen, kunt u die per vergissing perforeren. In zeldzame gevallen kan dat leiden tot letsels van aangrenzende organen of bloedvaten.
- Een verkeerd geplaatste injectie van fibrineweefslijm in een bloedvat heeft in één geval geleid tot ernstige ischemische complicaties als gevolg van trombo-embolische incidenten in de intra-abdominale organen (lever, pancreas, maag, milt). Als de submuceuze injectie van fibrineweefslijm geen of slechts

een verwaarloosbaar hemostatisch effect heeft, of als de bloeding na enige tijd met dezelfde intensiteit herbegint terwijl de applicatiekatheter nog steeds op zijn plaats zit, moet u rekening houden met de mogelijkheid van een verkeerd geplaatste injectie van fibrineweefsellijm in een bloedvat.

Als er geen hemostase kan worden bereikt door de applicatie van enkelvoudige doses, zoals hierboven gemeld, moeten adequate heelkundige ingrepen worden uitgevoerd.

- De injectie in de submuceuze membranen van de maag of het duodenum kan in zeldzame gevallen leiden tot de vorming van een lokaal intramuraal hematoom, wat een compressie van de afvoergang van de pancreas tot gevolg kan hebben, in het bijzonder in de zone van de duodenumwand. Daarom kunnen er zich symptomen voordoen die lijken te wijzen op acute pancreatitis.

Om een adequate menging van de adhesieproteïnen en de trombine te verzekeren, moeten de eerste enkele druppeltjes van het product vlak vóór gebruik uit de applicatiecanule worden verwijderd en vernietigd

Om te voorkomen dat de fibrineweefsellijm aan handschoenen en instrumenten kleeft, moeten ze vóór contact worden bevochtigd met een fysiologische zoutoplossing.

Zoals met elk product dat proteïnen bevat, kunnen ook met TISSEEL S/D overgevoelighedsreacties ontstaan van het allergische type. De manifestaties van overgevoelighedsreacties die met TISSEEL S/D zijn waargenomen, omvatten: bradycardie, tachycardie, hypotensie, overmatig blozen, bronchospasme, piepen, dyspneu, misselijkheid, urticaria, angio-oedeem, pruritus, erytheem, paresthesie.

Er zijn met TISSEEL S/D eveneens anafylactische reacties met dodelijke afloop gemeld, waaronder anafylactische shock. Zie ook rubriek 4.8.

Vanaf het eerste teken of symptoom van een overgevoelighedsreactie moet het aanbrengen van TISSEEL S/D worden stopgezet en moet medische behandeling worden toegediend (volgens de regels van de moderne therapie). Residueel product moet van de applicatiezone worden verwijderd.

Aangezien de injectie van TISSEEL S/D-oplossing verband houdt met het risico op een anafylactische reactie, moet u de adhesieproteïnen- en/of trombineoplossing altijd plaatselijk aanbrengen. Als echter om bijzondere redenen de injectie van de adhesieproteïnen- en/of trombineoplossing in weefsel of een bloedvat aangewezen is, moeten de voordelen en risico's per patiënt zorgvuldig worden afgewogen.

TISSEEL S/D bevat synthetisch aprotinine. Voordelen en risico's moeten zorgvuldig worden afgewogen bij patiënten met een allergische diathese of bekende overgevoeligheid voor aprotinine en bij patiënten die vroeger aprotinine toegediend gekregen hebben. Het wordt aanbevolen antihistaminica toe te dienen alvorens een behandeling met aprotinine in te stellen.

Synthetisch aprotinine is structureel gelijk aan bovien aprotinine. Het gebruik van TISSEEL S/D bij patiënten die allergisch zijn voor boviene eiwitten moet zorgvuldig worden geëvalueerd.

Zoals met andere producten op basis van aprotinine, moet het gebruik van TISSEEL S/D worden gedocumenteerd in het medisch dossier van de patiënt, waarbij de aanwezigheid van aprotinine in TISSEEL S/D wordt gemeld.

De oplossing van adhesieproteïnen en trombineoplossing kunnen gedenateerd zijn na contact met oplossingen die alcohol, jood of zware metalen bevatten (zoals ontsmettingsmiddelen). Alvorens de weefsellijm aan te brengen, moet u deze stoffen verwijderen (zie rubriek 4.5).

In het belang van de patiënt wordt het aanbevolen, indien mogelijk, de naam en het lotnummer van het product te noteren telkens wanneer u TISSEEL S/D aanbrengt.

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van het product bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld bij gebrek aan voldoende klinische gegevens.

#### **4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

De oplossing van adhesieproteïnen en trombineoplossing kunnen gedenatureerd zijn na contact met oplossingen die alcohol, jood of zware metalen bevatten (zoals ontsmettingsmiddelen). Alvorens de weefselijm aan te brengen, moet u deze stoffen verwijderen (zie rubriek 4.4).

Preparaten op basis van geoxideerde cellulose kunnen de werkzaamheid van TISSEEL S/D doen afnemen en mogen niet als ondersteuning worden gebruikt.

TISSEEL S/D mag zelfs worden gebruikt voor sterk gehepariniseerde patiënten (zoals in het geval van extracorporale circulatie).

Er zijn geen interacties met andere geneesmiddelen gemeld.

#### 4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

De veiligheid van fibrinelijm / hemostatische producten in het kader van het gebruik bij de zwangere of borstvoeding gevende vrouw is nog niet vastgesteld in gecontroleerde klinische studies. Experimenteel onderzoek uitgevoerd op dieren heeft onvoldoende gegevens opgeleverd om de veiligheid te beoordelen wat betreft voortplanting, de ontwikkeling van het embryo of de foetus, het verloop van de zwangerschap en de pre- en postnatale ontwikkeling.

Daarom mag dit product enkel worden toegediend aan zwangere of borstvoeding gevende vrouwen indien absoluut noodzakelijk.

##### Vruchtbaarheid

De effecten van TISSEEL S/D op de vruchtbaarheid zijn niet vastgesteld.

#### 4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

#### 4.8. Bijwerkingen

##### a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Na de behandeling kan misselijkheid, hypotensie, verhoging van de fibrineafbraakproducten of pijn die gepaard gaat met de verrichting optreden. Deze reacties verdwijnen doorgaans binnen enkele dagen volgend op de behandeling.

De bijwerkingen die het vaakst zijn gemeld in de loop van de behandeling zijn een verhoging van de fibrineafbraakproducten en pijn die gepaard gaat met de verrichting. Deze doen zich voor bij ongeveer 0,6 % van de patiënten. Er zijn anafylactische reacties, een anafylactische shock en een arteriële embolie gemeld na het in de handel brengen maar de frequentie ervan kon niet worden bepaald.

##### b. Overzicht van bijwerkingen

De bijwerkingen die in deze rubriek worden voorgesteld zijn afkomstig uit klinische studies waarin de veiligheid en werkzaamheid van TISSEEL S/D zijn geëvalueerd en van post-marketing meldingen. In deze studies werd TISSEEL S/D toegediend als hemostatisch supplement bij cardiale en vasculaire transplantatie, totale heupprothese en chirurgie van de lever en de milt. In andere klinische studies was dit het dichteren van lymfevaten bij patiënten die een axillaire lymfadenectomie ondergingen, het dichteren van dikke darmanastomosen en het dichteren van de dura mater in de fossa cerebri posterior. In deze studies werd TISSEEL S/D toegediend aan in totaal 1146 patiënten.

De frequentie is bepaald volgens volgende criteria: zeer vaak ( $\geq 10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) en zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

#### Tabel 1: Bijwerkingen

| Norm systeem/orgaanklassen volgens MedDRA         | Bijwerkingen                             | Frequentie van bijwerkingen |
|---|--|-----------------------------|
| Immuunsysteemaandoeningen                         | overgevoeligheid                         | frequentie niet bekend      |
|   | anafylactische reacties*                 | frequentie niet bekend      |
|   | anafylactische shock*                    | frequentie niet bekend      |
| Huid- en onderhuidaandoeningen                    | afgenomen wondgenezing                   | frequentie niet bekend      |
| Maagdarmstelselaandoeningen                       | misselijkheid                            | soms                        |
| Bloedvataandoeningen                              | hypotensie                               | zelden                      |
|   | arteriële embolie**                      | frequentie niet bekend      |
|   | lucht- of gasembolie***                  | frequentie niet bekend      |
| Onderzoeken                                       | fibrineafbraakproducten verhoogd         | soms                        |
| Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties | pijn die gepaard gaat met de verrichting | soms                        |

\* waaronder gevallen met fatale afloop

\*\* inclusief cerebrale arteriële embolie en cerebrale infarcering (na intravasculaire toediening in de sinus petrosus superior)

\*\*\* aangezien met andere fibrinelijmen er zich gevallen van mogelijk dodelijke/fatale lucht- of gasembolie hebben voorgedaan tijdens het gebruik van apparaten die lucht of die gas onder druk bevatten (bijvoorbeeld bij overschrijden van aanbevelingen rond druk en rond afstand van het weefseloppervlak.)

#### c. Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Bij herhaalde toediening van TISSEEL S/D, systemische toediening van aprotinine en/of een bekende overgevoeligheid voor aprotinine kunnen er zich in zeer zeldzame gevallen anafylactische en anafylactoïde reacties voordoen, als er geen profylactische premedicatie toegediend is.

Zelfs wanneer de tweede behandeling met TISSEEL S/D goed verdragen wordt, kan de volgende toediening van TISSEEL S/D of systemische toediening van aprotinine leiden tot ernstige anafylactische reacties. De symptomen die verband houden met allergische/anafylactische reacties, zijn: overmatig blozen, urticaria, jeuk, misselijkheid, daling van de bloeddruk, tachycardie of bradycardie, dyspneu, bronchospasme, piepen, angio-oedeem, pruritus, erytheem, paresthesie, ernstige hypotensie en anafylactische shock.

In zeer zeldzame gevallen kunnen deze reacties optreden bij patiënten die voor de eerste keer aprotinine of TISSEEL S/D toegediend krijgen.

Zie rubriek 4.4 voor passende maatregelen in geval van overgevoeligheid.

Voor meer informatie over virale veiligheid, zie rubriek 4.4.

#### 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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### 4.9. Overdosering

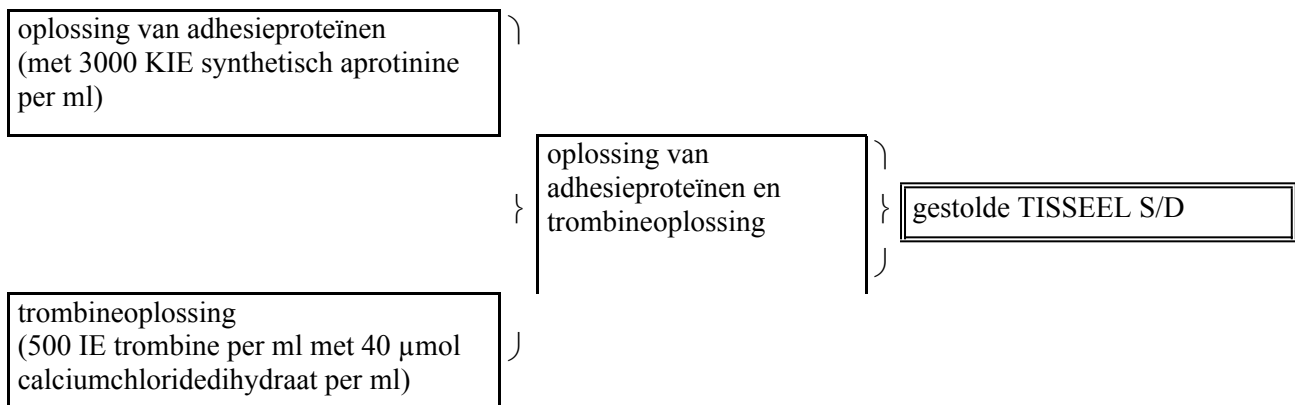
TISSEEL S/D mag uitsluitend in een dunne laag worden aangebracht. Een overmatige dikte van de stolsel kan een negatieve invloed hebben op de werkzaamheid van het product en de wondgenezing. Er zijn geen gevallen van overdosering gemeld.

### 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

#### 5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: lokale hemostatica, ATC-code: B02BC30 (combinaties); weefsellijmen, ATC-code: V03AK.

TISSEEL S/D is een biologische fibrineweefslijm met twee componenten (oplossing van adhesieproteïnen en trombineoplossing), diepgevroren, in twee voorgevulde spuiten. Deze twee componenten moeten vóór gebruik worden ontdooid (zie rubriek 4.2). Ze worden gemengd op het moment van applicatie. Het mengsel is in het begin viskeus (oplossing van adhesieproteïnen en trombineoplossing), stolt snel en krijgt een witachtige kleur. Er vormt zich een elastische massa met gomachtige consistentie (oplossing van adhesieproteïnen) die zich stevig aan de weefsels hecht. Deze reactie leidt tot de laatste stollingsfase. TISSEEL S/D kan worden gebruikt voor hemostase om de weefselhechting en de wondgenezing te bevorderen.



#### 5.2. Farmacokinetische eigenschappen

TISSEEL S/D is enkel bestemd voor epilesionaal gebruik. Intravasculaire toediening is gecontra-indiceerd. Daarom zijn er geen intravasculaire farmacokinetische studies uitgevoerd bij mensen.

De polymerisatie (omzetting van fibrinogeen in fibrine en polymerisatie van de fibrinuketens) begint onmiddellijk nadat de twee weefslijmcomponenten gemengd zijn, wat binnen enkele seconden dichting mogelijk maakt.

Tijdens het wondgenezingsproces wordt de gestolde fibrineweefslijm volledig geresorbeerd.

#### 5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Vanwege de aard, de speciale applicatiemethode en het werkingsmechanisme (doorgaans één enkele applicatie, in uitzonderlijke gevallen een herhaalde applicatie van kleine hoeveelheden; lokale werkzaamheid) zijn er uit het preklinische veiligheidsonderzoek voor TISSEEL S/D geen gegevens beschikbaar over de ernstige toxiciteit, subacute en chronische toxiciteit, carcinogeniteit of immuunstimulatie.

Noch de in TISSEEL S/D aanwezige proteïnen, noch de calciumchlorideoplossingen hebben een mutageen effect.

Dierstudies op ratten hebben aangetoond dat TISSEEL S/D kan worden gebruikt zonder gevaar voor de lokale toxiciteit.

Verhoogde doses aprotinine, via intraveneuze weg geïnjecteerd bij zwangere ratten, hadden noch een toxisch, noch een teratogeen effect op het embryo.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1. Lijst van hulpstoffen

#### Component 1: oplossing van adhesieproteïnen

- humane albumine;
- L-histidine;
- niacinamide;
- polysorbaat 80 (Tween 80);
- natriumcitraatdihydraat;
- water voor injecties.

#### Component 2: trombineoplossing

- humane albumine;
- natriumchloride;
- water voor injecties.

### 6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Zie rubriek 4.5 voor informatie over de stoffen die de oplossing van adhesieproteïnen en trombineoplossing kunnen denatureren.

### 6.3. Houdbaarheid

TISSEEL S/D heeft een houdbaarheid van 2 jaar.

Gebruik TISSEEL S/D niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de verpakking na de afkorting "Exp." (maand/jaar).

Voor de houdbaarheid van het ontdooide product, zie rubriek 6.6.

### 6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Bewaren in de vriezer (bij  $\leq -20^{\circ}\text{C}$ ). De koudeketen niet verbreken tot de voorbereiding voor gebruik.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen licht.

De oplossingen na ontdooiing binnen 72 uur gebruiken. Na ontdooiing niet opnieuw invriezen of in de koelkast bewaren.

### 6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Zowel de oplossing van adhesieproteïnen als de trombineoplossing bevinden zich in een voorgevulde polypropyleen dubbele cilinderspuit voor éénmalig gebruik, voorzien van een luchtdichte dop, in twee plastic zakken.

Elke verpakking TISSEEL S/D bevat:

- een dubbele cilinderspuit voor éénmalig gebruik. Elke cilinder wordt afgesloten door een dop van siliconenrubber op de dubbele plunjer. Het geheel is hermetisch verpakt onder aseptische omstandigheden in twee gesteriliseerde plastic zakken (buiten- en binnenzak).
- een applicatiekit (DUPLOJECT COMBI) met: 2 koppelstukken en 4 applicatiecanules (zonder punt).

TISSEEL S/D is verkrijgbaar in de volgende verpakkingsgrootten van 1 spuit

- TISSEEL S/D 2 ml  
(bevat 1 ml oplossing van adhesieproteïnen en 1 ml trombineoplossing)
- TISSEEL S/D 4 ml  
(bevat 2 ml oplossing van adhesieproteïnen en 2 ml trombineoplossing)
- TISSEEL S/D 10 ml  
(bevat 5 ml oplossing van adhesieproteïnen en 5 ml trombineoplossing)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Andere accessoires voor de applicatie van het product kunnen worden verkregen bij Baxter.

## 6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

### Algemeen

- De binnenste zak en inhoud zijn steriel, behalve als de integriteit van de buitenste zak is aangetast.
- De oplossing van adhesieproteïnen en trombineoplossing moeten helder of licht opaalachtig zijn.
- Oplossingen die troebel zijn, verkleurd zijn, neerslag bevatten of andere uiterlijke veranderingen vertonen zoals een niet-vloeibare gel na ontdooiing, mogen niet gebruikt worden.
- Vóór de applicatie van TISSEEL S/D moet ervoor worden gezorgd dat alle lichaamsdelen buiten de beoogde applicatiezone voldoende afgedekt zijn om weefseladhesie op ongewenste plaatsen te voorkomen.

### Ontdooien van de bevroren vorm

- TISSEEL S/D mag niet worden gebruikt tenzij het volledig ontdooid en opgewarmd is (vloeibare tot licht viskeuze consistentie).
- TISSEEL S/D mag niet worden blootgesteld aan temperaturen boven 37 °C en mag niet worden opgewarmd in de microgolf.
- De beschermdop van de spuit mag niet worden verwijderd tot het ontdooien en opwarmen is voltooid en de applicatiepunt klaar is om te worden aangebracht.
- Om het verwijderen van de dop van de punt van de spuit te vergemakkelijken, beweegt u de dop voor- en achterwaarts en trekt u dan de beschermdop van de spuit.

Ontdooi en verwarm de voorgevulde spuiten met een van de volgende opties:

#### **Optie 1-Methoden voor snel ontdooien/opwarmen (bereiding in één stap)**

- Steriel waterbad*
- Niet-steriel waterbad*
- Warmtekast*

**Optie 2-Ontdooien op kamertemperatuur (niet hoger dan 25 °C), gevolgd door opwarmen in een warmtekast (mogelijkheid om tijdelijk te bewaren gedurende maximaal 72 uur bij temperaturen niet hoger dan +25°C)**

### 1- Methodes voor snel ontdooien/opwarmen

Tabel 2 bevat een overzicht van de snelle ontdooi-/opwarmmethoden.

**Tabel 2: Methode voor snel ontdooien/opwarmen bij 33 °C – 37 °C**

| Verpakkingsgrootte | <b>Minimale ontdooi- en opwarmtijden</b>    |  |                               |
|--------------------|---|--|-------------------------------|
|                    | <b>Steriel waterbad (zakken verwijderd)</b> | <b>Niet-steriel waterbad (in zakken)</b> | <b>Warmtekast (in zakken)</b> |
| 2 ml               | 5 min                                       | 15 min                                   | 40 min                        |
| 4 ml               | 5 min                                       | 20 min                                   | 50 min                        |
| 10 ml              | 10 min                                      | 35 min                                   | 90 min                        |

Opmerking: Als een waterbad wordt gebruikt, mag de temperatuur niet hoger zijn dan +37°C.

**a) Steriel waterbad (aanbevolen manier)**

- Verwijder de buitenste zak en breng de voorgevulde spuit verpakt in de binnenzak in de steriele ruimte.
- Verwijder de voorgevulde spuit uit de binnenzak en plaats de spuit onmiddellijk in het steriel water dat is verwarmd tot 33 °C-37 °C en zorg ervoor dat de spuit volledig is ondergedompeld in het water (zie tabel 2 voor de minimale ontdooi- en opwarmtijden).
- Om het gespecificeerde temperatuurbereik te controleren, moet de watertemperatuur worden gecontroleerd met een thermometer. Indien nodig moet het water worden verversd.

**b) Niet-steriel waterbad**

- Plaats de voorgevulde spuit, verpakt in beide zakken, in een waterbad dat is verwarmd tot 33 °C-37 °C buiten de steriele ruimte en zorg ervoor dat de zakken ondergedompeld blijven in het water (zie tabel 2 voor de minimale ontdooi- en opwarmtijden).
- Verwijder de zakken uit het waterbad na het ontdooien en opwarmen.
- Droog en verwijder de buitenzak af en breng de voorgevulde spuit in de binnenzak over naar de steriele ruimte.

**c) Warmtekast**

- Plaats de voorgevulde spuit, verpakt in beide zakken, in een warmtekast buiten de steriele ruimte (zie tabel 2 voor de minimale ontdooi- en opwarmtijden).
- Verwijder de buitenzak na het ontdooien/opwarmen in de warmtekast en breng de voorgevulde spuit, in de binnenzak, over naar de steriele ruimte.

**2- Ontdooien op kamertemperatuur (niet hoger dan + 25 °C), gevolgd door opwarmen in een warmtekast**

- Ontdooi de voorgevulde spuit, verpakt in beide zakken, op kamertemperatuur buiten de steriele ruimte (zie tabel 3 voor de minimale ontdooitijden).
- Warm de voorgevulde spuit, verpakt in beide zakken, op in een warmtekast bij 33 °C-37 °C buiten de steriele ruimte (zie tabel 3 voor de minimale ontdooitijden).
- Verwijder de buitenzak na het ontdooien/opwarmen in de warmtekast en breng de voorgevulde spuit, in de binnenzak, over naar de steriele ruimte.

**Tabel 3: Ontdooien op kamertemperatuur en opwarmen in een warmtekast**

| Verpakkingsgrootte | <b>Minimale ontdooi-/opwarmtijden</b>                             |   |
|--------------------|---|---|
|                    | <b>Ontdooitijden bij kamer-temperatuur (Niet hoger dan 25 °C)</b> | <b>Opwarmtijden in warmtekast (33 °C tot 37 °C)</b> |
| 2 ml               | 80 minuten  | 11 minuten  |
| 4 ml               | 90 minuten  | 13 minuten  |

|       |             |            |
|-------|-------------|------------|
| 10 ml | 160 minuten | 25 minuten |
|-------|-------------|------------|

### Stabiliteit na ontdooien:

Na het **ontdooien en opwarmen op 33 °C - 37 °C** (Opties 1 en 2); het product moet binnen 12 uur worden gebruikt.

Na het **ontdooien bij kamertemperatuur** (Optie 2), mag het product tot 72 uur wordt bewaard bij temperaturen niet hoger dan 25 °C, op voorwaarde dat het verzegeld blijft in de originele verpakking (beide zakken).

Niet opnieuw in de vriezer of in de koelkast bewaren nadat begonnen is met ontdooien.

### Hantering na ontdooien, voor applicatie

Het product moet vóór gebruik worden verwarmd tot 33°C - 37°C.

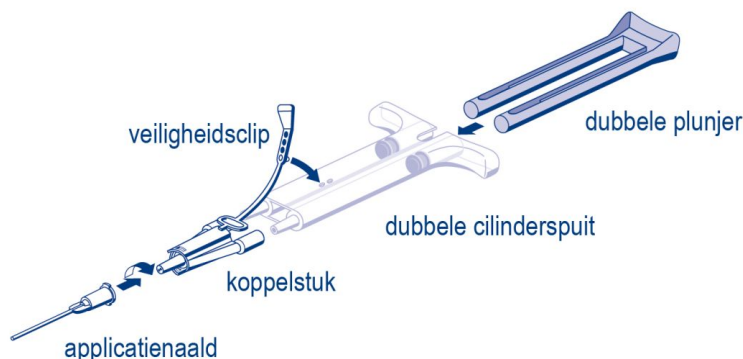
Om de twee oplossingen optimaal te kunnen mengen en optimale polymerisatie van de fibrineweefselijm te bereiken, **moeten beide wefsellijmcomponenten op een temperatuur worden gehouden van 33°C – 37°C tot de applicatie.**

De ontdooide oplossing van adhesieproteïnen moet een licht viskeuze vloeistof zijn. Als de oplossing de consistentie heeft van een uitgeharde gel, moet het worden beschouwd als gedenatureerd (vanwege bijv. een verbreking van de koudeketen of oververhitting tijdens het opwarmen). In dat geval mag TISSEEL S/D NIET gebruikt worden.

### Applicatie zonder spraven:

Voor de applicatie moet de dubbele cilinderspuit met oplossing van adhesieproteïnen en trombineoplossing worden bevestigd op een koppelstuk en applicatiecanule, beide ingesloten in de bijbehorende set met applicatie-instrumenten. Dankzij de gemeenschappelijke plunjer van de dubbele cilinderspuit worden gelijke hoeveelheden van beide componenten door het koppelstuk geleid voordat ze in de applicatiecanule gemengd worden en vervolgens op het weefsel aangebracht worden.

### Instructies voor gebruik



- Ontlucht de spuit volledig voor de bevestiging van een applicatieonderdeel.
- Breng het koppelstuk en de veiligheidsclip aan de zijkant van de spuit in lijn met de clipopening.
- Bevestig de conische uiteinden van de dubbele cilinderspuit op het koppelstuk en zorg ervoor dat het geheel stevig vastzit.
  - Zet het koppelstuk vast door de veiligheidsclip aan de dubbele cilinderspuit vast te maken.
  - Als de veiligheidsclip scheurt, gebruikt u het reservekoppelstuk uit de kit.
  - Als dat niet voorhanden is, kunt u de spuit wel nog verder gebruiken maar moet de stevigheid van de verbinding gewaarborgd zijn om het risico op lekkage te voorkomen.
  - Ontlucht het koppelstuk NIET.
- Maak een applicatiecanule vast op het koppelstuk.
  - Ontlucht het koppelstuk of de applicatiecanule NIET voordat u de eigenlijke applicatie start, omdat anders de opening van de canule verstopt kan raken.

### **Toediening**

Voordat TISSEEL S/D wordt aangebracht, dient het oppervlak van de wond met standaardtechnieken gedroogd te worden (zoals intermitterende applicatie van kompressen, gebruik van een zuigapparaat). Gebruik geen luchtdruk of gas om het gebied te drogen.

- Breng het mengsel (oplossing van adhesieproteïnen en trombineoplossing) bij de patiënt aan op de oppervlakken van de te dichten delen van het lichaam door langzaam op de achterkant van de dubbele plunjer te drukken.
- Bij chirurgische ingrepen die een minimale hoeveelheid fibrineweefsel vereisen, wordt het aanbevolen de eerste enkele druppeltjes van het product te verwijderen en te vernietigen.
- Na de applicatie van TISSEEL S/D moet u voor een toereikende polymerisatie op minstens 2 minuten rekenen.

### **Let op:**

Als de applicatie van de fibrineweefselcomponenten onderbroken worden, kan de canule verstopt raken. Vervang de applicatiecanule door een nieuwe, maar wacht tot vlak voor u de applicatie hervat. Als de openingen van het verbindingsstuk verstopt zijn, gebruikt u het bijgevoegde reserveverbindingsstuk.

Als de weefselcomponenten vermengd zijn, begint de fibrine door de hoge trombineconcentratie (500 IE/ml) in enkele seconden te verharderen.

Applicatie is ook mogelijk met andere door Baxter geleverde accessoires, die vooral geschikt zijn, bijv., bij endoscopisch gebruik, voor minimaal invasieve chirurgie en applicatie op grote of moeilijk bereikbare oppervlakken. Bij gebruik van deze accessoires moet de gebruiksaanwijzing ervan strikt worden gevolgd.

Pas de wondoppervlakken aan elkaar nadat beide componenten aangebracht zijn. Fixeer of houd de verlijmdede delen met een constante, lichte druk gedurende ongeveer 3 tot 5 minuten in de gewenste positie en zorg ervoor dat de stollende fibrineweefsel zich stevig aan het omliggende weefsel hecht.

In sommige gevallen kan biocompatibel materiaal zoals collageenvlies, gebruikt worden als drager of als verstevigingsmiddel.

### **Applicatie met een spraytoestel**

Wanneer TISSEEL S/D wordt aangebracht met een spraytoestel, moet u een drukwaarde en afstand tot het weefsel gebruiken binnen het bereik dat wordt aanbevolen door de fabrikant:

**Tabel 4: Aanbevolen druk, afstand en toestellen voor verstuiving van TISSEEL S/D**

| Chirurgie                                       | Te gebruiken sprayset               | Te gebruiken applicatortips                       | Te gebruiken drukregelaar        | Aanbevolen sprayafstand tot weefsel | Aanbevolen druk voor verstuiven |
|---|-------------------------------------|---|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|
| Open wond                                       | Tisseel / Artiss Spray Set          | n.v.t.  | EasySpray                        | 10-15 cm                            | 1,5-2,0 bar (21,8-29,0 psi).    |
|   | Tisseel / Artiss Spray Set 10 stuks | n.v.t.  | EasySpray                        |                                     |                                 |
| Laparoscopische / minimaal invasieve procedures | n.v.t.                              | Duplospray MIS<br>- applicator 20 cm              | Duplospray MIS-regulator 1,5 bar | 2-5 cm                              | 1,2-1,5 bar (18-22 psi)         |
|   |                                     | Duplospray MIS<br>- applicator 30 cm              |                                  |                                     |                                 |
|   |                                     | Duplospray MIS<br>- applicator 40 cm              |                                  |                                     |                                 |
|   |                                     | Spray Set 360 Endoscopic Applicator met Snap Lock |                                  |                                     |                                 |
|   |                                     | Spray Set 360 Endoscopic Applicator met Tether    |                                  |                                     |                                 |
|   |                                     | Verwisselbare tip                                 |                                  |                                     |                                 |

Equivalentente spraytoestellen, bedoeld voor specifiek gebruik met TISSEEL S/D, kunnen ook worden gebruikt. Volg bij gebruik van andere spraytoestellen spraytoestellen de gebruikshandleiding die bij het toestel zijn geleverd.

**Bij verstuiving van TISSEEL S/D moeten wijzigingen in bloeddruk, polsslag, zuurstofsaturatie en end tidal CO<sub>2</sub> nauwgezet worden gecontroleerd vanwege het mogelijk optreden van lucht- of gasembolie (zie ook rubrieken 4.2 en 4.4).**

### Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Baxter S.A., Bd René Branquart 80, 7860 Lessines, België

---

**8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE403602: TISSEEL S/D 2 ml  
BE403611: TISSEEL S/D 4 ml  
BE403627: TISSEEL S/D 10 ml

**AFLEVERINGSWIJZE**

Op medisch voorschrift.

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 oktober 2011.  
Datum van laatste verlenging: 28 april 2017.

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

03/2026.  
Datum van goedkeuring van de tekst: 03/2026