

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TISSEEL 2 ml soluzione per adesivo tissutale

TISSEEL 4 ml soluzione per adesivo tissutale

TISSEEL 10 ml soluzione per adesivo tissutale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principi attivi:

Componente 1

Soluzione di proteine sigillanti o adesive coagulabili.

1 ml di soluzione contiene proteine plasmatiche coagulabili umane in quantità pari a 96-125 mg/ml di cui:

Fibrinogeno umano (proteina coagulante)	91 mg ¹
Aprotinina sintetica	3000 KIU ²

Componente 2

Soluzione di trombina.

1 ml di soluzione contiene:

Trombina umana	500 UI ³
Calcio cloruro diidrato	40 µmol

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

Dopo miscelazione dei due componenti	2 ml	4 ml	10 ml
Componente 1: Soluzione di proteine sigillanti			
Fibrinogeno Umano (come proteina coagulabile)	91 mg (45,5 mg/ml di soluzione)	182 mg (45,5 mg/ml di soluzione)	455 mg (45,5 mg/ml di soluzione)
Aprotinina (sintetica)	3000 KIU (1500 KIU/ml di soluzione)	6000 KIU (1500 KIU/ml di soluzione)	15000 KIU (1500 KIU/ml di soluzione)

¹ Contenuto nella concentrazione totale della proteina di 96 – 125 mg/ml

² 1 EPU - Unità di Farmacopea Europea (European Pharmacopoeia Unit) corrisponde a 1800 KIU - Unità di Inattivatore della Callidinogenasi (Kallidinogenase Inactivator Unit)

³ L'attività della trombina è calcolata in riferimento al corrente Standard internazionale WHO della trombina umana.

<u>Componente 2:</u> Soluzione di Trombina			
Trombina Umana	500 UI (250 UI/ml di soluzione)	1000 UI (250 UI/ml di soluzione)	2500 UI (250 UI/ml di soluzione)
Cloruro di Calcio Diidrato	40 µmol (20 µmol/ ml di soluzione)	80 µmol (20 µmol/ ml di soluzione)	200 µmol (20 µmol/ ml di soluzione)

Il prodotto contiene anche Fattore XIII in quantità ≤ 10 UI/ml
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per adesivo tissutale

Quando congelato: soluzioni incolori o di colore giallo chiaro e limpide o leggermente opalescenti.

Dopo scongelamento: liquidi incolori o di colore giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Il meccanismo d'azione del TISSEEL si esplica mediante adesione rapida e permanente di tessuti di vari organi, a sostegno o in sostituzione di suture convenzionali, con azione emostatica e biostimolante la rigenerazione tissutale. Il TISSEEL può essere adoperato anche in pazienti sotto trattamento totale con eparina (p.e. circolazione extracorporea). In base alle sue proprietà si possono evidenziare diversi campi di applicazione come ad esempio:

Capacità emostatica e tamponamento delle ferite

Assicura l'impermeabilità delle protesi vascolari ed esercita un valido potere emostatico dopo prostatectomie e dopo adenoidectomie, tonsillectomie, interventi ortopedici e maxillo-odontoiatrici in pazienti affetti da diatesi emorragiche.

Capacità adesiva

In interventi di timpanoplastica, rivestimento del seno mascellare e trattamento di fistole del liquido cefalorachidiano, incollaggio di membrane fetali; incollaggio del tessuto parenchimatico in seguito ad interventi sul rene, fegato, milza e pancreas; riempimento di cavità ossee, come sostegno di suture in caso di enteroanastomosi in chirurgia addominale; pleurodesi in pneumotorace spontaneo; rivestimento ermetico delle suture dopo pneumectomia e resezione tracheale; trapianti cutanei; incollaggio di frammenti osteocartilaginei; incollaggio di nervi periferici; impermeabilizzazione e sostegno delle suture in interventi di anastomosi microvascolare.

Capacità biostimolante la rigenerazione tissutale

Trapianti cutanei su ricevente con letto devascularizzato e/o altrimenti compromesso; attecchimento di trapianti ossei.

Nella riparazione delle lesioni come ulcere trofiche, piaghe da decubito, superfici abrase o ustionate, ecc.

In linea più generale l'uso del TISSEEL trova impiego in tutte le applicazioni della chirurgia generale e specialistica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

L'uso di TISSEEL è limitato a chirurghi esperti, specializzati nell'uso di TISSEEL.

Posologia

La quantità di TISSEEL da applicare e la frequenza di applicazione devono essere sempre stabiliti in base alle effettive necessità cliniche del paziente.

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

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

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

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

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

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

Con la confezione di TISSEEL 2 ml utilizzando la tecnica di applicazione spray si possono trattare, a seconda delle indicazioni, superfici da 25 a 100 cm².

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

MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Solo per uso epilesionale.

Per garantire la sicurezza ottimale dell'uso di TISSEEL mediante applicazione spray, devono essere seguite le seguenti raccomandazioni:

Nelle ferite chirurgiche aperte deve essere usato un dispositivo regolatore di pressione che eroghi una pressione massima non superiore a 2,0 bar (28,5 psi).

Nelle procedure minimamente invasive/laparoscopiche deve essere usato un dispositivo regolatore di pressione che eroghi una pressione massima non superiore a 1,5 bar (22 psi) e utilizzi esclusivamente biossido di carbonio.

Prima di applicare TISSEEL la superficie della ferita deve essere asciugata mediante tecniche standard (ad es. applicazione intermittente di compresse, tamponi, uso di dispositivi di aspirazione). Non utilizzare aria o gas pressurizzati per asciugare il sito.

TISSEEL deve essere spruzzato solo su siti di applicazione visibili.

Vedere il paragrafo 6.6 per istruzioni più dettagliate.

TISSEEL deve essere ricostituito e somministrato seguendo le istruzioni indicate e solo con i dispositivi raccomandati per il presente prodotto (vedere paragrafo 6.6).

Per l'applicazione spray, vedere i paragrafi 4.4 e 6.6 per raccomandazioni specifiche sulla lunghezza delle punte applicatrici e su pressione e distanza dal tessuto necessarie per ciascuna procedura chirurgica.

Si deve usare cautela nel somministrare la colla di fibrina usando gas o aria pressurizzati.

Nei casi in cui siano somministrati volumi molto ridotti di TISSEEL, immediatamente prima dell'applicazione espellere ed eliminare le prime gocce dall'ago applicatore, al fine di assicurare un adeguato mescolamento della Soluzione di proteine adesive o sigillanti coagulabili con la Soluzione di trombina.

L'utilizzatore deve seguire le istruzioni e le precauzioni presenti nel manuale d'uso del dispositivo (vedere anche paragrafo 4.4 e 6.6).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità nota ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti, inclusa l'aprotinina (vedere anche paragrafo 4.4).

TISSEEL è controindicato per via intravascolare (vedere paragrafo 4.4).

TISSEEL è controindicato per iniezione nei tessuti molli (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Solo per uso epilesionale. Non applicare per via intravascolare.

TISSEEL da solo non è indicato per il trattamento di emorragia venosa o arteriosa grave o vivace. Complicanze di tipo tromboembolico, con possibile rischio di vita per il paziente, possono verificarsi se il preparato viene applicato inavvertitamente per via intravascolare.

Si deve usare cautela nel somministrare la colla di fibrina usando gas o aria pressurizzati.

Qualsiasi applicazione di aria o gas pressurizzati è associata con un potenziale rischio di embolia gassosa o embolia da aria, danno a tessuti, o ritenzione di gas con compressione, che possono essere pericolosi per la vita o fatali.

Applicare uno strato leggero di TISSEEL. Un eccessivo spessore del coagulo potrebbe interferire negativamente con l'efficacia del prodotto e il processo di cicatrizzazione della ferita (vedere paragrafo 4.9).

Si è verificata embolia gassosa potenzialmente letale/letale con l'uso di dispositivi spray che utilizzano un regolatore di pressione per la somministrazione delle colle di fibrina. Questo evento sembra essere correlato all'uso del dispositivo spray a pressioni superiori a quelle raccomandate e/o a distanza ravvicinata dalla superficie tissutale. Il rischio sembra essere maggiore quando le colle di fibrina vengono nebulizzate con aria invece che con CO₂, pertanto non può essere escluso con TISSEEL quando viene nebulizzato su ferite chirurgiche aperte.

Quando si applica TISSEEL utilizzando un dispositivo spray, assicurarsi di usare una pressione all'interno del range di pressione raccomandato dal produttore del dispositivo (vedere la tabella riportata nel paragrafo 6.6 per pressione e distanza).

L'applicazione spray di TISSEEL deve essere eseguita solo se è possibile rispettare accuratamente la distanza di nebulizzazione raccomandata dal produttore. Non spruzzare più vicino della distanza raccomandata.

Quando si spruzza TISSEEL, eventuali variazioni della pressione arteriosa, delle pulsazioni, della saturazione di ossigeno e della concentrazione di CO₂ end-tidal devono essere monitorate, poiché si può verificare un'embolia gassosa (vedere anche il paragrafo 4.2).

TISSEEL non deve essere usato con il sistema Easy Spray/Spray Set in cavità chiuse del corpo.

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

Se le colle di fibrina sono applicate in spazi confinati deve essere preso in considerazione il rischio di complicanze da compressione.

Come per qualsiasi altro prodotto che contiene proteine, è possibile che si manifestino reazioni allergiche da ipersensibilità.

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

Sono state riportate con TISSEEL reazioni di ipersensibilità e reazioni anafilattiche (anche fatali, incluso shock anafilattico).

I sintomi di reazioni di ipersensibilità possono includere orticaria, orticaria generalizzata, senso di costrizione toracica, affanno, ipotensione. Qualora dovessero manifestarsi i sintomi sopra descritti, la somministrazione del prodotto deve essere interrotta immediatamente e devono essere intrapresi gli attuali standard medici per il trattamento dello shock. Il prodotto residuo deve essere rimosso dal sito di applicazione.

TISSEEL contiene aprotinina sintetica, un polipeptide monomero noto per essere associato con reazioni anafilattiche. Anche in caso di applicazione su aree circoscritte esiste il rischio di reazione anafilattica, dovuta alla presenza di aprotinina. Il rischio è apparentemente maggiore in caso di precedente esposizione, anche se è stata ben tollerata. Pertanto, l'uso di aprotinina - o di prodotti contenenti aprotinina - deve essere riportato nelle cartelle cliniche dei pazienti.

Poiché l'aprotinina sintetica è strutturalmente identica all'aprotinina bovina, l'uso di TISSEEL in pazienti con allergie alle proteine bovine deve essere accuratamente valutato.

In caso di shock devono essere intrapresi gli attuali standard medici per il trattamento dello shock.

In due studi retrospettivi, non-randomizzati condotti in cardiocirurgia nell'intervento di bypass aortocoronarico (CABG) i pazienti trattati con colla di fibrina hanno evidenziato un rischio di mortalità aumentato in maniera significativa. Nonostante questi studi non possano dimostrare una relazione di causalità, non si può escludere un aumento del rischio in tali pazienti derivante dall'uso di TISSEEL. Pertanto è necessario prendere ulteriori precauzioni per evitare una somministrazione intravascolare accidentale del prodotto.

L'iniezione nella mucosa nasale deve essere evitata poiché possono insorgere complicazioni nella regione dell'arteria oftalmica.

L'iniezione di TISSEEL nei tessuti molli comporta il rischio di reazioni anafilattiche e/o danni locali ai tessuti.

Preparati contenenti cellulosa ossidata non devono essere utilizzati con TISSEEL (vedere paragrafo 6.2 Incompatibilità).

Deve essere evitata l'applicazione di prodotto al di fuori dell'area di applicazione designata.

La soluzione di proteine coagulabili e la soluzione di trombina sono prodotti a partire dal plasma umano. Misure standard per prevenire le infezioni derivanti dall'uso di medicinali preparati dal sangue o dal plasma umano includono la selezione dei donatori, lo screening delle singole donazioni e dei lotti di plasma per specifici indicatori di infezione e l'inclusione di passaggi di produzione efficaci per l'inattivazione/rimozione di virus (doppia inattivazione virale mediante trattamento a vapore e trattamento solvente detergente). Ciononostante, quando vengono somministrati medicinali preparati da sangue o plasma umano, la possibilità di trasmettere un agente infettivo non può essere esclusa completamente. Ciò riguarda anche virus sconosciuti o emergenti o altri agenti patogeni.

Le misure intraprese sono considerate efficaci per virus capsulati quali il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'Epatite B (HBV), il virus dell'Epatite C (HCV) e per il virus non capsulato dell'Epatite A.

Le misure assunte possono avere una efficacia limitata verso i virus non capsulati quali il parvovirus B19. L'infezione da parvovirus B19 può essere grave per le donne in gravidanza (infezione fetale) e per i soggetti con immunodeficienze o aumentata eritropoiesi (ad esempio, anemia emolitica).

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

Popolazione pediatrica

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati eseguiti studi clinici controllati per dimostrare la sicurezza delle colle di fibrina/emostatici per l'uso in gravidanza o durante l'allattamento. Gli studi sperimentali sugli animali non sono sufficienti a valutare la sicurezza in relazione alla riproduzione, allo sviluppo dell'embrione o del feto, al decorso della gestazione e allo sviluppo peri e postnatale.

Il prodotto, pertanto, deve essere somministrato alle donne in gravidanza e allattamento solo se realmente necessario.

Vedere il paragrafo 4.4 per le informazioni relative all'infezione da Parvovirus B19.

Gli effetti di TISSEEL sulla fertilità non sono stati stabiliti.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Ipersensibilità o reazioni allergiche (che possono includere angioedema, sensazione di bruciore e pizzicore sulla sede di somministrazione, broncospasmo, brividi, arrossamento, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, sonnolenza, nausea, agitazione, tachicardia, senso di costrizione toracica, formicolio, vomito, affanno) possono manifestarsi raramente in pazienti trattati con colle di fibrina/farmaci emostatici.

In casi isolati tali reazioni sono sfociate in gravi episodi di anafilassi. Queste reazioni possono manifestarsi, in particolare, se il preparato viene applicato ripetutamente o somministrato a pazienti

con ipersensibilità nota all'aprotinina (vedere il paragrafo 4.4) o ad uno qualsiasi degli altri componenti del prodotto.

Anche nel caso in cui un trattamento ripetuto con TISSEEL sia stato ben tollerato, un'ulteriore somministrazione di TISSEEL o una somministrazione sistemica di aprotinina potrebbe provocare reazioni anafilattiche gravi.

Raramente possono manifestarsi anticorpi verso i componenti della colla di fibrina/ emostatici.

La somministrazione accidentale di TISSEEL per via intravascolare può causare reazioni anafilattiche e/o complicanze di tipo tromboembolico e coagulazione intravascolare disseminata (CID) (vedere paragrafo 4.4).

Per le informazioni di sicurezza riguardo agli agenti trasmissibili vedere il paragrafo 4.4.

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

Gli eventi avversi presentati in questa sezione sono stati riportati in studi clinici che hanno studiato la sicurezza e l'efficacia di TISSEEL e dall'esperienza post-marketing con colle di fibrina Baxter.

Negli studi clinici, TISSEEL è stato somministrato come coadiuvante dell'emostasi in cardiocirurgia, chirurgia vascolare ed in interventi di sostituzione completa dell'anca e nella chirurgia epatica e splenica. Altri studi clinici hanno incluso la sigillatura di vasi linfatici in pazienti sottoposti a dissezione dei linfonodi ascellari, la sigillatura di anastomosi del colon e la sigillatura della dura madre in fossa cranica posteriore. In questi studi TISSEEL è stato somministrato ad un totale di 1146 pazienti.

Gli eventi avversi da farmaci e la loro frequenza sono di seguito riepilogati:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100, <1/10$)

Non comune ($\geq 1/1.000, <1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000, <1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Termine MedDRA preferito	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Infezione della ferita post-operatoria ^a	Comune
Esami diagnostici	Aumento dei prodotti di degradazione della fibrina ^a	Non comune
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità*	Non nota
	Reazioni anafilattiche*	Non nota
	Shock anafilattico*	Non nota
	Parestesia	Non nota
	Broncospasmo	Non nota
	Affanno	Non nota
	Prurito	Non nota
	Eritema	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Disturbi sensoriali ^a	Comune
Patologie cardiache	Bradycardia	Non nota
	Tachycardia	Non nota

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Termine MedDRA preferito	Frequenza
Patologie vascolari	Trombosi della vena ascellare** ^a	Comune
	Ipotensione ^a	Raro
	Ematoma NMS	Non nota
	Embolia arteriosa	Non nota
	Embolia gassosa	Non nota
	Embolismo dell'arteria cerebrale	Non nota
	Infarto cerebrale**	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Non nota
Patologie gastrointestinali	Nausea ^a	Non comune
	Ostruzione intestinale	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash ^a	Comune
	Orticaria	Non nota
	Diminuita capacità di cicatrizzazione	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore agli arti ^a	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Aumento della temperatura corporea ^a	Comune
	Rossore	Non nota
	Edema	Non nota
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Sieroma ^a	Molto comune
	Angioedema	Non nota
	Dolore Procedurale ^a	Non comune

* reazioni anafilattiche e shock anafilattico hanno compreso eventi fatali.

** a seguito di applicazione intravascolare nel seno petroso superiore.

^a Effetti indesiderati da studi clinici

Se non diversamente specificato, gli eventi avversi sono stati osservati durante l'esperienza post-marketing.

Reazioni di classe

Manifestazioni di ipersensibilità includono irritazione al sito di applicazione, senso di costrizione toracica, brividi, cefalea, sonnolenza, agitazione e vomito.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio.

Deve essere applicato solo uno strato sottile di TISSEEL. Uno spessore eccessivo dello strato di fibrina può interferire con l'efficacia del prodotto e con il processo di guarigione della ferita (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: emostatici per uso locale, associazioni, codice ATC: B02BC30; adesivi tissutali, codice ATC: V03AK

Le proprietà adesive della fibrina danno inizio alla fase finale del processo fisiologico della coagulazione del sangue. La trasformazione del fibrinogeno in fibrina avviene mediante la scissione del fibrinogeno in monomeri di fibrina e fibrinopeptidi. L'aggregazione dei monomeri forma un coagulo di fibrina. Il fattore XIIIa, che è generato a partire dal fattore XIII da parte della trombina induce il legame crociato della fibrina. Gli ioni calcio sono necessari sia per la conversione del fibrinogeno che per il legame crociato della fibrina. Con il progredire della rimarginazione della ferita, la plasmina induce un aumento dell'attività fibrinolitica e inizia la decomposizione della fibrina nei suoi prodotti di degradazione. La degradazione proteolitica della fibrina è inibita dagli antifibrinolitici. L'aprotinina è presente in TISSEEL come antifibrinolitico per prevenire la degradazione prematura del coagulo.

Per testare l'efficacia sono stati effettuati studi *in vivo* su 4 modelli animali che simulavano in maniera accurata la condizione dei pazienti. TISSEEL ha dimostrato la sua efficacia nell'emostasi di tipo primario e secondario e nel processo di cicatrizzazione della ferita.

TISSEEL è stato comparato alla precedente formulazione del prodotto, sottoposta a singolo trattamento di inattivazione virale, in uno studio clinico multicentrico, in doppio cieco, randomizzato (1:1), a bracci paralleli, prospettico, che ha coinvolto 317 soggetti sottoposti a bypass cardiopolmonare (CPB) e sternotomia mediana. I pazienti sono stati trattati con TISSEEL o con il prodotto di controllo solo nel caso in cui l'emostasi non era conseguita con i metodi chirurgici convenzionali. In merito all'endpoint "emostasi conseguita entro 5 minuti nella sede di somministrazione primaria e mantenuta fino alla rimarginazione della ferita chirurgica" TISSEEL si è dimostrato non inferiore alla precedente formulazione del prodotto utilizzando un intervallo fiduciale monolaterale del 97,5% sulla differenza di proporzione dei soggetti trattati con successo.

Non è stata osservata alcuna differenza rispetto ai gruppi di controllo non trattati con TISSEEL in uno studio a carattere esplorativo sulla perdita di sangue nella sostituzione dell'articolazione dell'anca e in uno studio sulla durata del drenaggio ascellare nell'intervento chirurgico di dissezione dei linfonodi ascellari.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

TISSEEL è ad esclusivo uso epilesionale. La somministrazione per via intravascolare è controindicata. Pertanto, non sono stati eseguiti sull'uomo studi farmacocinetici intravascolari.

Non sono stati condotti studi di farmacocinetica su differenti specie di animali da laboratorio.

Le colle di fibrina/ emostatici sono metabolizzati nello stesso modo della fibrina endogena mediante fibrinolisi e fagocitosi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Per le caratteristiche, la metodologia di applicazione e il meccanismo di azione specifici del prodotto (l'applicazione è generalmente unica; solo in casi eccezionali può essere ripetuta l'applicazione di piccoli volumi; efficacia localizzata senza esposizione sistemica o distribuzione ad altri organi e tessuti), non sono disponibili dati preclinici di sicurezza per TISSEEL in merito a tossicità cronica, cancerogenicità, tossicità riproduttiva e dello sviluppo o immunostimolazione.

Studi di tossicità a dose singola nei ratti e conigli hanno evidenziato l'assenza di tossicità acuta di TISSEEL. Inoltre, non si è evidenziata mutagenicità nelle appropriate prove *in vitro*. Le soluzioni di

proteine coagulabili di TISSEEL si sono dimostrate ben tollerate anche da parte di culture *in vitro* di fibroblasti umani che hanno dimostrato una compatibilità cellulare eccellente e una non-citotossicità. Sulla base di una dettagliata disamina dei dati di letteratura disponibili, si può escludere qualsiasi influenza negativa o tossicità dei residui dei reagenti di tipo solvente/detergente presenti in TISSEEL.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Componente 1: Soluzione di proteine sigillanti o adesive coagulabili

Albumina umana
L-Istidina
Niacinamide
Polisorbato 80 (Tween 80)
Sodio citrato diidrato
Acqua per preparazioni iniettabili

Componente 2: Soluzione di trombina

Albumina umana
Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione degli appropriati solventi menzionati nel paragrafo 6.6.

Il prodotto può denaturarsi se viene esposto a soluzioni contenenti alcol, iodio o metalli pesanti. Rimuovere il più possibile tali sostanze prima di applicare il prodotto. Preparati contenenti cellulosa ossidata possono ridurre l'efficacia di TISSEEL e non devono essere utilizzati come materiali vettore.

6.3 Periodo di validità

TISSEEL ha un periodo di validità di due anni. La data di scadenza è riportata sulla confezione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare congelato (a temperatura pari o inferiore a -20°C). La catena del freddo non deve essere interrotta fino al momento dell'uso.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

Il prodotto scongelato non può essere ricongelato o refrigerato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La Soluzione di proteine coagulabili e la Soluzione di trombina sono contenuti in siringhe monouso a doppia camera di polipropilene pronte per l'uso.

TISSEEL è disponibile nelle seguenti confezioni:

- TISSEEL 2 ml soluzione per adesivo tissutale
(costituito da 1 ml di Soluzione di proteine coagulabili e da 1 ml di Soluzione di trombina)
 - Una siringa preriempita a doppia camera con la Soluzione di proteine coagulabili da 1 ml in forma congelata, in una camera; la Soluzione di trombina da 1 ml in forma congelata, nell'altra camera.
 - Un set di strumenti per l'applicazione Duploject Combi – Set: 2 connettori, 4 aghi applicatori a punta smussa.
- TISSEEL 4 ml soluzione per adesivo tissutale
(costituito da 2 ml di Soluzione di proteine coagulabili e da 2 ml di Soluzione di trombina)
 - Una siringa preriempita a doppia camera con la Soluzione di proteine coagulabili da 2 ml in forma congelata, in una camera; la Soluzione di trombina da 2 ml in forma congelata, nell'altra camera.
 - Un set di strumenti per l'applicazione Duploject Combi – Set: 2 connettori, 4 aghi applicatori a punta smussa.
- TISSEEL 10 ml soluzione per adesivo tissutale
(costituito da 5 ml di Soluzione di proteine coagulabili e da 5 ml di Soluzione di trombina)
 - Una siringa preriempita a doppia camera con la Soluzione di proteine coagulabili da 5 ml in forma congelata, in una camera; la Soluzione di trombina da 5 ml in forma congelata, nell'altra camera.
 - Un set di strumenti per l'applicazione Duploject Combi – Set: 2 connettori, 4 aghi applicatori a punta smussa.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Informazioni generali

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

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

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

Manipolazione e preparazione del prodotto per l'uso

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

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

Scongelare la siringa preriempita secondo una delle seguenti modalità:

Si consiglia di scongelare e riscaldare i due componenti collanti utilizzando un bagnomaria sterile a temperatura di 33 – 37°C. L'acqua del bagnomaria non deve superare i 37°C. (Per mantenere

l'intervallo di temperatura prestabilito, la temperatura dell'acqua deve essere controllata con un termometro e l'acqua sostituita se necessario. Se si utilizza un bagnomaria sterile per lo scongelamento e il riscaldamento, il sistema della siringa preriempita a doppia camera deve essere rimosso dagli involucri di plastica-alluminio).

Il tappo protettivo della siringa non deve essere rimosso fino a che lo scongelamento non sia stato completato e il dispositivo per l'applicazione non sia pronto per essere assemblato. Non utilizzare TISSEEL fino a che non sia completamente scongelato e riscaldato.

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

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

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

Confezione	Tempi di scongelamento e riscaldamento in bagnomaria sterile (prodotto rimosso dagli involucri di plastica-alluminio)
2 ml	5 minuti
4 ml	5 minuti
10 ml	10 minuti

2) Scongelo con bagnomaria non sterile

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

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

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

3) Scongelo in incubatrice

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

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

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

4) Scongellamento a temperatura ambiente

Una quarta alternativa consiste nello scongelare il prodotto a temperatura ambiente. I tempi indicati nella Tabella 4 sono i tempi minimi di scongelamento a temperatura ambiente.

Quando lo si scongela a temperatura ambiente, il prodotto deve essere ulteriormente riscaldato a 33 °C – 37 °C in incubatrice appena prima dell'uso. In Tabella 4 sono indicati anche i tempi di riscaldamento in incubatrice.

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

Confezione	Tempi di scongelamento a Temperatura ambiente (prodotto mantenuto negli involucri di plastica-alluminio)		Tempi di riscaldamento a 33-37°C in incubatrice dopo scongelamento a T.A. (prodotto mantenuto negli involucri di plastica-alluminio)
2 ml	80 minuti	+	11 minuti
4 ml	90 minuti	+	13 minuti
10 ml	160 minuti	+	25 minuti

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

Stabilità dopo scongelamento

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

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

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

Manipolazione dopo scongelamento / prima dell'applicazione

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

Le soluzioni di proteine coagulabili e di trombina devono essere limpide o leggermente opalescenti. Non utilizzare soluzioni opache o che presentano depositi.

Prima della somministrazione il prodotto scongelato deve essere ispezionato visivamente per controllare l'eventuale presenza di particolato, di una colorazione anomala o di qualsiasi variazione nell'apparenza fisica. In tali casi, eliminare la soluzione.

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

Il prodotto scongelato non può essere ricongelato o refrigerato.

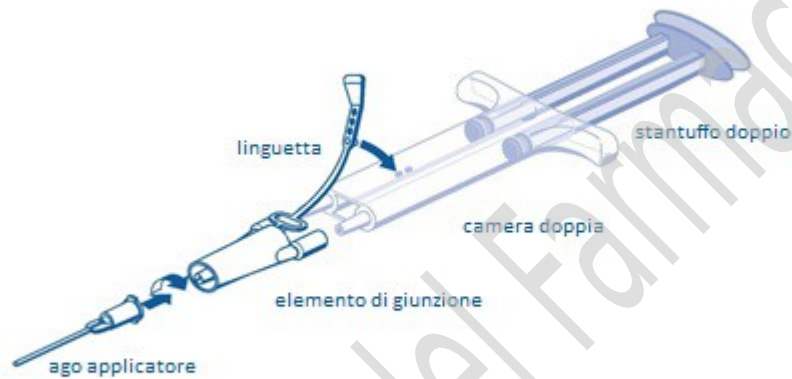
Per ulteriori istruzioni relative alla preparazione, si prega di rivolgersi all'infermiere/a responsabile o

al medico.

Somministrazione

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

Istruzioni per l'uso.



- Fissare gli ugelli della siringa a due camere all'elemento di giunzione verificando che l'assemblaggio sia stabile. Bloccare l'elemento di giunzione agganciando la linguetta alla siringa a doppia camera. In caso di rottura della linguetta, utilizzare l'elemento di giunzione di riserva. Se non sono disponibili altri elementi di giunzione, è ugualmente possibile utilizzare il dispositivo premurandosi di verificare che il collegamento sia sufficientemente serrato da evitare perdite.
- Inserire un ago applicatore nell'elemento di giunzione.
Non far fuoriuscire l'aria residua dall'elemento di giunzione o dall'ago applicatore fino a quando non si inizia l'applicazione, in quanto l'apertura dell'ago potrebbe ostruirsi.
- Applicare la Soluzione miscelata di proteine coagulabili e trombina sulla superficie da trattare o sulle superfici delle parti da incollare.

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

Al termine del mescolamento dei componenti del collante, la colla di fibrina comincia a formarsi entro pochi secondi a causa dell'elevata concentrazione di trombina (500 UI/ml).

Nei casi in cui siano somministrati volumi molto ridotti di TISSEEL, immediatamente prima dell'applicazione espellere ed eliminare le prime gocce dall'ago applicatore, al fine di assicurare un adeguato mescolamento della Soluzione di proteine adesive o sigillanti coagulabili con la Soluzione di trombina.

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

Usare esclusivamente dispositivi autorizzati/ con marchio CE per la somministrazione di TISSEEL.

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

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

Applicazione spray

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

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

Quando si spruzza TISSEEL, eventuali variazioni della pressione arteriosa, delle pulsazioni, della saturazione di ossigeno e della concentrazione di CO₂ end-tidal devono essere monitorate, poiché si può verificare un'embolia gassosa (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

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

Smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Baxter S.p.A. – Piazzale dell'Industria, 20 I-00144 Roma

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 025243179 TISSEEL “Soluzione per adesivo tissutale” 1 siringa preriempita a doppia camera da 1 ml Soluzione di proteine coagulabili + 1 ml di Soluzione di trombina – Set Duploject Combi

AIC n. 025243181 TISSEEL “Soluzione per adesivo tissutale” 1 siringa preriempita a doppia camera da 2 ml Soluzione di proteine coagulabili + 2 ml di Soluzione di trombina – Set Duploject Combi

AIC n. 025243193 TISSEEL “Soluzione per adesivo tissutale” 1 siringa preriempita a doppia camera da 5 ml Soluzione di proteine coagulabili + 5 ml di Soluzione di trombina – Set Duploject Combi

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Febbraio 2010

Marzo 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Novembre 2019