

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕННИЯ ПРОДУКТ

ТИСИЛ ЛИО прахове и разтворители за тъканно лепило  
TISSEEL LYO powders and solvents for sealant

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

#### Компонент 1: Залепващ протеинов разтвор

Залепващ протеинов концентрат, лиофилизиран (ТИСИЛ прах), приготвен с аprotининов разтвор

|                                            |                           |
|--------------------------------------------|---------------------------|
| Човешки фибриноген (като залепващ протеин) | 91 mg <sup>1</sup> /ml    |
| Аprotинин (синтетичен)                     | 3000 KIU <sup>2</sup> /ml |

|                                    |                 |
|------------------------------------|-----------------|
| Помощни вещества с известен ефект: |                 |
| Полисорбат 80                      | 0,6 – 1,9 mg/ml |

#### Компонент 2: Тромбинов разтвор

Тромбин, лиофилизиран, приготвен с разтвор на калциев хлорид

|                         |                         |
|-------------------------|-------------------------|
| Човешки тромбин         | 500 IU <sup>3</sup> /ml |
| Калциев хлорид дихидрат | 40 µmol/ml              |

1, 2 или 5 ml залепващ протеинов разтвор и 1, 2 или 5 ml тромбинов разтвор. 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 залепващ протеин)     | 45,5 mg  | 91 mg    | 182 mg   | 455 mg    |
| Синтетичен аprotинин                           | 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 дихидрат                        | 20 µmol  | 40 µmol  | 80 µmol  | 200 µmol  |

ТИСИЛ ЛИО 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

| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА                     |            |
|---------------------------------------------------------|------------|
| <i>Кратка характеристика на продукта - Приложение 1</i> |            |
| Към Рег. № .....                                        | 2009.05.32 |
| Разрешение № .....                                      | 10-09-2025 |
| BG/MA/MP - .....                                        | 69872      |
| Одобрение № .....                                       | /          |





### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прахове и разтворители за тъканно лепило

Ллиофилизираните съставки са хигроскопични прахове или зърниста маса, с бяло или бледо жълто оцветяване; течните съставки са бистри, безцветни или леко жълтеникави разтвори.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Спомагателно лечение, когато стандартните хирургически методи са недостатъчни (вижте 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 и при стомашно-чревни анастомози
- за залепване на тъкани, за да се подобри прилепването на отделена тъкан (напр. тъканни имплантанти, трансплантанти, кожни присадки [присадки с мрежа], за фиксиране на подкожно имплантирана лека мрежа).

Доказана е ефективността при напълно хепаринизирани пациенти.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

ТИСИЛ ЛИО трябва да се използва само от опитни хирурзи, обучени да използват ТИСИЛ ЛИО.

##### Дозировка

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

Дозата, която 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 лекувания лекар. В клинични проучвания са определени 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.

Използваното 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. Въпреки това, избягвайте повторното приложение на ТИСИЛ ЛИО върху съществуващ вече полимеризиран слой ТИСИЛ ЛИО, тъй като той няма да може да се закрепва върху полимеризирания слой.

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

Когато ТИСИЛ ЛИО 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 ЛИО 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 (вж. точка 4.4).





### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ТИСИЛ ЛИО не са установени при педиатрични пациенти.

### Начин на приложение

За приложение върху лезия.

Пригответе разтвора, както е описано в точка 6.6.

За да се осигури максимално безопасна употреба на ТИСИЛ ЛИО прилаган като спрей, трябва да се спазват следните препоръки:

При открита хирургия - трябва да се използва регулатор на налягането, който подава максимално налягане не по-голямо от 2,0 bar (29,0 psi).

При минимално инвазивни/лапароскопски процедури - трябва да се използва регулатор на налягането, който подава максимално налягане не по-голямо от 1,5 бара (22 psi) и при който се използва само въглероден диоксид.

Преди да се приложи ТИСИЛ ЛИО повърхностният участък на раната трябва да се подсуши със стандартни техники (напр. периодично поставяне на компреси, тампони, използване на аспириращи устройства). Да не се използва въздух под налягане или газ за подсушаване на участъка.

ТИСИЛ ЛИО трябва да се пулверизира само върху добре видими зони на приложение.

ТИСИЛ ЛИО трябва да се приготвя и прилага само в съответствие с инструкциите и с устройствата, препоръчителни за този продукт (вж. точка 6.6).

За прилагане като спрей вижте точки 4.4 и 6.6 за конкретни препоръки относно необходимото налягане и разстоянието от тъканта за съответната хирургична процедура и дължината на крайниците на апликатора.

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

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

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

ТИСИЛ ЛИО не трябва да се използва в случаи на свръхчувствителност към активните вещества или някое от помощните вещества.

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

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

При случайно вътресъдово приложение, могат да възникнат животозастрашаващи тромбоемболични инциденти.

С особено внимание трябва да се подхожда при приложението на фибрин съдържащо





лепило, с газ под налягане.

Всяко приложение на газ под налягане е свързано с потенциален риск от въздушна или газова емболия, руптура на тъкан или включване на газ под налягане, което може да е животозастрашаващо.

**Прилагайте ТИСИЛ ЛИО на тънък слой. Прекомерната дебелина на съсирека може да повлияе неблагоприятно на ефикасността на продукта и на процеса на зарастване на раните.**

**При използване на спрей-устройство с регулатор на налягането за приложение на фибринови тъканни лепила е настъпвала животозастрашаваща/фатална въздушна или газова емболия. Това събитие изглежда свързано с употребата на спрей-устройството при налягане, по-високо от препоръчителното и/или в непосредствена близост до тъканната повърхност. Рискът изглежда по-висок, когато фибриновите тъканни лепила се пръскат с въздух, в сравнение с CO<sub>2</sub>, и поради това не може да се изключи при ТИСИЛ ЛИО, когато се използва в открита хирургия.**

**Когато прилагате ТИСИЛ ЛИО със спрей-устройство, използвайте налягане, в границите на налягането, препоръчано от производителя на спрей-устройството (за налягането и разстоянието вж. таблицата в точка 6.6).**

**ТИСИЛ ЛИО трябва да се използва като спрей само, ако е възможно точно да се прецени разстоянието на пръскане, както е препоръчано от производителя. Не пръскайте от разстояние, по-малко от препоръчителното.**

**Когато прилагате ТИСИЛ ЛИО като спрей, трябва да се наблюдават промените в кръвното налягане, пулса, кислородната сатурация и крайния експираторен CO<sub>2</sub>, поради вероятността от развитие на въздушна или газова емболия (вж. също точка 4.2).**

ТИСИЛ ЛИО не трябва да се използва с Easy Spray / Spray Set системи в затворени части на тялото.

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

Ако фибриновите лепила се прилагат в ограничени пространства, напр. мозък или спинален канал, трябва да се има предвид риска от компресивни усложнения.

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

Както при всички протеинови продукти не могат да се изключат алергични реакции на свръхчувствителност.

Вътресъдово приложение може да повиши вероятността за проява и тежестта на остри реакции на свръхчувствителност при чувствителни пациенти.

Съобщава се за реакции на свръхчувствителност и анафилаксия (също фатални, вкл. анафилактичен шок) при употребата на ТИСИЛ ЛИО. Проявите на реакциите на свръхчувствителност могат да са кожни обриви, генерализирана уртикария, стягане в гърдите, хрипове и хипотония. При проява на тези симптоми, приложението трябва да се прекъсне незабавно и да се предприемат съвременните стандартните мерки за лечение на шок. Остатъчните количества от продукта трябва да се отстранят от мястото на приложение.

ТИСИЛ ЛИО съдържа синтетичен протеин (апротинин). И в случаите на стриктно





приложение, съществува риск от анафилактична реакция, която се дължи на синтетичния апротинин. При пациенти предварително излагани на въздействието на лекарствения продукт, рискът изглежда повишен, дори и преди това лекарствения продукт да е понесен добре. Поради това, всяко прилагане на апротинин или съдържащи апротинин продукти, трябва да се отбелязва в историята на заболяването на пациента.

Тъй като синтетичният апротинин е по структура идентичен с говеждия апротинин, трябва внимателно да се прецени употребата на ТИСИЛ ЛИО при пациенти с алергии към говежди белтък.

В две ретроспективни, нерандомизирани проучвания в съдова хирургия и поставянето на байпас на пациенти третирани с фибриново лепило, са показали статистически значимо повишен риск от смъртност. Макар 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 ЛИО в тъканите носи риск от локално увреждане на тъканите.

ТИСИЛ ЛИО трябва да се нанася само на тънък слой. Прекалено дебел слой дебелина на съсирека може да се отрази отрицателно върху ефективността на продукта и на заздравяването на раната.

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

Стандартните мерки за предотвратяване на инфекции, които могат да се предават чрез получени от човешка кръв или плазма лекарства, включват подбор на кръводарители, скрининг на индивидуалните дарявания и на сборните плазми за специфични маркери и включване 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 и други патогени.

Предприетите мерки се считат ефективни спрямо обвити вируси като човешкия имунодефицитен вирус (HIV), вируса на хепатит В (HBV) и и хепатит С (HCV), както и за необвития вирус на хепатит А (HAV).

При някои необвити вируси, напр. при парвовирус В19, предприетите мерки могат да имат ограничен ефект. Инфекциите причинени от парвовирус В19 могат да са сериозни при бременни жени (инфекция на плода) и при пациенти с имунен дефицит или с повишена еритропоеза (напр. хемолитична анемия).

Вашият лекар може да препоръча подходяща мунизация против хепатит А и В, ако редовно/ или многократно използвате тъканно лепило, съдържащо фибрин, който е получен от човешка плазма.

Настоятелно се препоръчва при всяко прилагане на ТИСИЛ ЛИО на пациент, да се документира името на продукта и номера на партидата, за да може да се направи връзка между пациента и продукта.

Съдържащите оксидирана целулоза продукти не трябва да се използват с ТИСИЛ ЛИО (вижте точка 6.2 Несъвместимости).

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





Не са провеждани проучвания за взаимодействия. Както други подобни продукти или тромбинови разтвори, при контакт с разтвори, съдържащи алкохол, йод или тежки метали (напр. антисептични разтвори), продуктът може да се денатурира. Преди приложение на продукта, такива вещества трябва да се отстранят максимално добре. Вижте също т. 6.2.

#### 4.6 Фертилитет, 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 са достатъчни за оценяване на безопасността по отношение на репродуктивната способност, развитието на ембриона или плода, протичането на бременността, както и пери- и постнаталното развитие.

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

Вижте точка 4.4 за информация относно инфекции, предизвикани от парвовирус B19.

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

Неприложимо.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

В редки случаи при пациенти третирани с фибриново лепило/хемостатици, могат да възникнат реакции на свръхчувствителност или алергични реакции, анафилактични реакции и анафилактичен шок с фатален изход (които могат да включват, но без да се ограничават до ангиоедема, парене и боджежи на мястото на приложение, брадикардия, бронхоспазм, втрисане, респираторни оплаквания, транзиторно зачервяване на кожата, генерализирана уртикария, главоболие, кожни обриви, хипотония, летаргия, гадене, пруритус, безпокойство, парестезия, 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 неколкратно или при пациенти, при които вече е имало прояви на свръхчувствителност към апротинин (вижте точка 4.4) или други съставки на продукта.

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

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

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

За информация за безопасността по отношение на трансмисивни инфекции (вижте точка 4.4).

Нежеланите реакции описани в този раздел са докладвани в клинични изпитвания, проучващи безопасността и ефективността на ТИСИЛ, както и от постмаркетинговия опит (отбелязано с "ч" в таблицата с нежелани реакции по-долу) с тъканни лепила на Baxter. В клинични изпитвания ТИСИЛ е прилаган за подпомагане на хемостазата при сърдечни и съдови хирургични операции при тотално тазобедрено ендопротезиране и при чернодробни операции и операции на далака. Други клинични изпитвания за залепване на лимфни съдове при пациенти, подложени на хирургично отстраняване на аксиларни лимфни възли, залепване на анастомози на коронарни съдове, залепване на твърдата мозъчна обвивка при фоса постериор. Тъй като не може да бъде изключено





оценка на честотата на наблюдаваните нежелани реакции от постмаркетинговия опит, когато е възможно, горната граница от 95% доверителен интервал е изчислена като се използва “тройното правило” по следния начин:  $3/1146 = 0,0026$  или 0,26%, което е “Нечести” (където “1146” е общия брой пациенти, които са получили ТИСИЛ в клинични проучвания, от които са взети данните и са включени в КХП).

Много чести ( $\geq 1/10$ )

Чести ( $\geq 1/100$  to  $<1/10$ )

Нечести ( $\geq 1/1000$  to  $<1/100$ )

Редки ( $\geq 1/10000$  to  $<1/1000$ )

Много редки ( $< 1/10000$ )

С неизвестна честота (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни)

| Системо-органи класове (SOC)                                              | Термин съгласно MedDRA                                         | Честота по MedDRA конвенцията |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Инфекции и инфестации                                                     | Постоперативно инфектиране на раната                           | Чести                         |
| Нарушения на кръвта и лимфната система                                    | Повишаване на концентрацията на разпадните продукти на фибрина | Нечести                       |
| Нарушения на имунната система                                             | Реакции на свръхчувствителност* <sup>p</sup>                   | Нечести                       |
|                                                                           | Анафилактични реакции* <sup>p</sup>                            | Нечести                       |
|                                                                           | Анафилактичен шок* <sup>p</sup>                                | Нечести                       |
|                                                                           | Парестезия <sup>p</sup>                                        | Нечести                       |
|                                                                           | Бронхоспазъм <sup>p</sup>                                      | Нечести                       |
|                                                                           | Хрипове <sup>p</sup>                                           | Нечести                       |
|                                                                           | Сърбеж <sup>p</sup>                                            | Нечести                       |
| Нарушения на нервната система                                             | Еритема <sup>p</sup>                                           | Нечести                       |
|                                                                           | Сензорни нарушения                                             | Чести                         |
| Сърдечни нарушения                                                        | Брадикардия <sup>p</sup>                                       | Нечести                       |
|                                                                           | Тахикардия <sup>p</sup>                                        | Нечести                       |
| Съдови нарушения                                                          | Тромбоза на аксиларните вени**                                 | Чести                         |
|                                                                           | Хипотония                                                      | Редки                         |
|                                                                           | Хематом <sup>p</sup>                                           | Нечести                       |
|                                                                           | Тромбоемболия                                                  | Нечести                       |
|                                                                           | Въздушна емболия*** <sup>p</sup>                               | С неизвестна честота          |
|                                                                           | Емболия на церебрални артерии <sup>p</sup>                     | Нечести                       |
|                                                                           | Мозъчен инфаркт*** <sup>p</sup>                                | Нечести                       |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения                            | Диспнея <sup>p</sup>                                           | Нечести                       |
| Стомашно-чревни нарушения                                                 | Гадене                                                         | Нечести                       |
|                                                                           | Интестинална обструкция <sup>p</sup>                           | Нечести                       |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан                                    | Зачервяване                                                    | Чести                         |
|                                                                           | Уртикария <sup>p</sup>                                         | Нечести                       |
|                                                                           | Нарушено зарастване на раната <sup>p</sup>                     | Нечести                       |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан           | Болка в крайниците                                             | Чести                         |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение                          | Болка                                                          | Чести                         |
|                                                                           | Повишена телесна температура                                   | Чести                         |
|                                                                           | Зачервяване <sup>p</sup>                                       | Нечести                       |
|                                                                           | Едем <sup>p</sup>                                              | Нечести                       |
| Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции | Болка по време на процедурата                                  | Нечести                       |
|                                                                           | Серома                                                         | Много чести                   |
|                                                                           | Ангиедем <sup>p</sup>                                          | Нечести                       |





\* анафилактични реакции и анафилактичен шок, включително и такива с фатален изход.

\*\* като резултат от вътресъдово приложение в супериор петрозен синус.

\*\*\* както и при другите фибринови лепила може да се наблюдава животозастрашаваща/фатална въздушна или газова емболия като резултат от вътресъдово приложение с помощта на газ или въздух под налягане; това събитие изглежда е свързано с неправилна употреба на спрей-изделието (напр. при по-високо налягане от препоръчаното и в непосредствена близост до повърхността на третираната тъкан).

<sup>p</sup> Нежелани реакции от постмаркетинговия опит.

#### **Реакции характерни за класа**

Други нежелани реакции, свързани с фибриновите тъканни лепила/хемостатичните продукти включват: проявите на свръхчувствителност включват възпаление на мястото на приложение, дискомфорт в гърдите, втрисане, главоболие, сънливост, безпокойство и повръщане.

#### **Съобщаване на подозирани нежелани реакции**

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35928903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

### **4.9 Предозиране**

Няма съобщения за случаи на предозиране.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Комбинации от локални хемостатици, АТС-код: B02BC30; 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 мономер и фибринопептиди. Фибриновите мономер се слепват 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 инхибира от антифибринолитици. В ТИСИЛ ЛЮ се съдържа аprotинин 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 е бил ефективен.

Клинични проучвания демонстриращи постигане на хемостаза и запазване на това състояние до затваряне на раната са проведени с общо 213 пациенти (120 на лечение с ТИСИЛ, 93 на лечение с контролен продукт) претърпели съдова операция с еПТФЕ свързващи тръби, с общо 70 пациенти (35 на лечение с ТИСИЛ, 35 на лечение с контролен продукт) претърпели частична чернодробна резекция и при общо 317 пациенти (157 на лечение с ТИСИЛ, 160 на лечение с предимно еднократно вирусно инактивирана форма на продукта като контрола) претърпели сърдечна операция с кардиопулмонален байпас и медианна стернотомия.

Ефикасността на ТИСИЛ като допълнение към конвенционалните хирургични методи при





залепване на анастомози на колона при пациенти с травма, претърпели временна колоностомия е демонстрирана в рандомизирано, контролирано, проспективно, многоцентрово проучване, проведено през 1986 г. с общо 120 пациенти (61 на лечение с ТИСИЛ, 59 на лечение с контролен продукт).

Ефикасността на ТИСИЛ за фиксиране на подкожно имплантирана лека мрежа е потвърдена в рандомизирано, контролирано, многоцентрово проучване, проведено в периода 2009-2012 г. В сравнение с първичния шев (PS) като контрола, ТИСИЛ се използва за фиксиране на лека мрежа в надслой (OMR, N = 188,  $p = 0,0016$  спрямо PS), както и в подслой (SMR, N = 185,  $p = 0,05$  vs. PS) за укрепване на тъканта, за да се предотврати появата на резечна херния при пациенти с висок риск. Няма разлика между OMR и SMR ( $p = 0,31$ ).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

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

Не са провеждани фармакокинетични проучвания при различни видове лабораторни животни.

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 ЛИО по отношение на хроничната токсичност, канцерогенното действие, токсичността върху репродуктивните функции и развитието или имунната стимулация.

Изследвания относно токсичността при единична доза при плъхове и зайци, не показват данни за остра токсичност от страна на ТИСИЛ ЛИО. 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 ЛИО.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

**Компонент 1:** Залепващ протеинов разтвор:

Човешки албумин  
L-хистидин  
Ниацинамид  
Натриев цитрат дихидрат  
Полисорбат 80 (Tween 80)  
Вода за инжекции

**Компонент 2:** Тромбинов разтвор:

Човешки албумин  
Натриев хлорид  
Вода за инжекции





## 6.2 Несъвместимости

Съдържащите оксидирана целулоза продукти не трябва да се използват с ТИСИЛ ЛИО, тъй като ниското рН влияе върху активността на тромбина.

Лекарственият 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 под 25°C. Да не се замразява.

Съхранявайте флаконите в оригиналната опаковка, за да се предпазят от светлина.

Приготвеният разтвор да се използва до 4 часа. Съхранявайте приготвения стерилен разтвор под 37°C или на стайна температура без да го разбърквате, ако не се използва незабавно. Приготвеният разтвор не трябва да се охлажда или замразява.

## 6.5 Данни за опаковката

Всички компоненти на ТИСИЛ ЛИО са в стъклени флакони (ТИСИЛ прах, 5 ml във флакон от стъкло тип II; всички останали опаковки са във флакони от стъкло тип I, в съответствие с Ph. Eur.). Флаконът с праха ТИСИЛ е снабден с магнитна бъркалка.

Гумените запушалки на праха ТИСИЛ и тромбиновият прах са от бутилов каучук. Гумените запушалки на разтворите аprotинин и на калциевият хлорид са от халогено-бутилов каучук.

### **Съдържание на опаковката:**

- 1 флакон, съдържащ ТИСИЛ прах (компонент 1, лиофилизиран с 91 mg/ml човешки фибриноген)
- 1 флакон, съдържащ тромбин прах (компонент 2, лиофилизиран с 500 IU/ml човешки тромбин)
- 1 флакон, съдържащ разтвор на аprotинин (разтворител за компонент 1 с 3000 KIU/ml синтетичен аprotинин)
- 1 флакон, съдържащ разтвор на калциев хлорид (разтворител за компонент 2 с 40 µmol/ml калциев хлорид дихидрат)
- 1 изделие DUPLOJECT за приготвяне и приложение, състоящо се от:
  - 1 DUPLOJECT двоен държач за спринцовки
  - 2 свързващи елемента
  - 2 еднократни спринцовки със синя скала за ТИСИЛ
  - 2 еднократни спринцовки с черна скала за тромбин
  - 4 еднократни игли
  - 4 канюли за приложение (затъпени)

### **Видове опаковки:**

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

1 ml, 2 ml или 5 ml залепващ протеинов разтвор заедно с 1 ml, 2 ml или 5 ml тромбинов разтвор дават 2 ml, 4 ml или 10 ml готов за употреба краен продукт.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.





Изделието за разтваряне и приложение (система Duploject) е предназначено само за еднократна употреба. Да не се използва и/или стерилизира повторно!

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 ЛИО покрийте всички части на тялото извън лекуваната област, за да се избегне нежелано срастване на тъкани.

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

Указанието към повърхността за залепване е: 1 опаковка ТИСИЛ ЛИО 2 ml (т.е. 1 ml слепващ протеинов разтвор плюс 1 ml тромбинов разтвор) е достатъчна за площ от поне 10 cm<sup>2</sup>.

Необходимото количество се определя от размера на площта за залепване.

НЕ прилагайте двата компонента на ТИСИЛ ЛИО поотделно. Трябва да се прилагат заедно и двата компонента.

### Подготовка и разтваряне

Забележка: Вижте инструкциите за употреба на системата DUPLOJECT за допълнителни инструкции за подготовка и приложение.

Описаните по-долу процедури са предоставени като общи насоки.

Не излагайте на температура над 37 °C.

Не затопляйте в микровълнова фурна.

След разтваряне продуктът трябва да се използва в рамките на 4 часа. Не оставяйте в хладилник и не замразявайте.

Използвайте асептична техника при подготовката и разтварянето на компонентите на фибриновото лепило. Преди разтваряне на компонентите на фибриновото лепило почистете гумените запушалки на всички флакони с подходящ дезинфектант, като се стараете да избягвате пряк контакт с продукта (вж. точка 4.5).

Концентратът на залепващия протеин се разтваря с аprotининовия разтвор и образува разтвора за тъканно лепило.

Тромбиновият прах се разтваря в разтвора от калциев хлорид, за да образува тромбинов разтвор. Винаги използвайте отделни спринцовки и игли за разтваряне на двата разтвора, за да избегнете преждевременно съсирване.

И двата разтвора трябва да бъдат бистри или леко опалесцентни. Проверете визуално разтворите, преди да ги прилагате. Не използвайте разтвори, които са мътни, обезцветени, имат утайка или други промени във външния си вид.

Въздушните мехури могат да направят така, че разтворът на залепващия протеин да изглежда мътен, но такова помътняване не компрометира ефективността и употребата на продукта.

## I. Разтваряне с помощта на изделието FIBRINOTHERM

Изделието FIBRINOTHERM поддържа постоянна температура от 37 °C и позволява разтварянето на концентрата от лиофилизиран залепващ протеин чрез разбъркване.

### Ia. Предварително загряване на ТИСИЛ ЛИО

Поставете четирите флакона с ТИСИЛ ЛИО в предварително загрятите отвори на изделието FIBRINOTHERM, като използвате подходящ(и) по размер преходен пръстен(и) и оставете флаконите да се подгреят в продължение на около 3 минути.





## **Ib. Подготовка на залепващия протеинов разтвор (компонент 1) (FIBRINOTHERM)**

- Отстранете капачките на флаконите с концентрат на залепващ протеин и разтвора аprotинин. И двата флакона са маркирани в синьо.
- Прехвърлете разтвора аprotинин във флакона, съдържащ концентрат на залепващ протеин, като използвате една от иглите и маркираната със синя скала спринцовка, предоставени в стерилния комплект за разтваряне (опакровка А).
- Внимателно разклатете с въртеливо движение, за да сте сигурни, че концентратът на залепващ протеин е напълно напоен.
- Поставете флакона в най-широкия отвор на изделието FIBRINOTHERM (използвайте съответния преходник, ако е необходимо).
- Включете магнитната бъркалка и разбъркайте, докато концентратът на залепващ протеин е разтворен.
- Разтварянето е пълно, когато не се виждат частици.
- При наличие на частици разтварянето може да бъде улеснено чрез ръчно хоризонтално разклащане на флакона (избягвайте вертикално разклащане). След визуална проверка и/или кратко ръчно разклащане, поставете флакона отново във FIBRINOTHERM и продължете да разбърквате разтвора при 37 °C, докато концентратът на залепващ протеин е разтворен напълно.
- Изключете магнитната бъркалка, когато разтварянето е завършено.

### **Забележка:**

- Ако концентратът на залепващ протеин не се разтвори напълно в рамките на 20 минути, изхвърлете флакона и подгответе нов комплект.
- Поддържайте залепващия протеинов разтвор на 37 °C или на стайна температура без да го разбърквате, ако няма да се използва веднага. За да осигурите хомогенност, завъртете леко залепващия протеинов разтвор, преди да го изтеглите, като използвате една от иглите, в спринцовката със синята скала, предоставена в стерилния комплект за приложение (опакровка Б). За 10 ml TISSEEL Lyo, прикрепете по-голямата игла към спринцовката със синя скала.

## **Ic. Подготовка на тромбиновия разтвор (компонент 2) (FIBRINOTHERM)**

- Отстранете капачките на флаконите с тромбин и разтвора с калциев хлорид. И двата флакона са маркирани в черно.
- Прехвърлете разтвора с калциев хлорид във флакона с тромбин. Използвайте другата игла и маркираната с черна скала спринцовка, предоставени в стерилния комплект за разтваряне (опакровка А).
- Разклатете леко с въртеливо движение, за да разтворите лиофилизирания прах, и поставете флакона в отвор с подходящ размер на изделието FIBRINOTHERM.
- Поддържайте тромбиновия разтвор на 37 °C или на стайна температура, ако няма да се използва веднага. За да осигурите хомогенност, завъртете леко тромбиновия разтвор, преди да го изтеглите, като използвате другата игла, в спринцовката с черната скала, предоставена в стерилния комплект за приложение (опакровка Б).

За допълнителни указания вижте в упътването на изделието FIBRINOTHERM.

## **II. Разтваряне с използване на водна баня**

**Забележка:** Когато използвате водна баня за разтваряне, винаги обръщайте особено внимание да не потопите под вода флакона, особено септума, за да избегнете евентуално замърсяване.

## **IIa. Подготовка на залепващия протеинов разтвор (компонент 1) (водна баня)**





- Загрейте маркираните в синьо флакони, съдържащи концентрат на лиофилизиран залепващ протеин и разтвора аprotинин в продължение на около 3 минути на водна баня при 33-37 °C.
- Прехвърлете разтвора аprotинин във флакона, с концентрата залепващ протеин с помощта на една от иглите и спринцовката, маркирана със синя скала, предоставени в стерилния комплект за разтваряне (опакровка А).
- Върнете флакона обратно във водната баня при 33-37 °C за една минута.
- Разклатете с въртеливо движение за кратко, като избягвате разпенване, доколкото е възможно. След това поставете флакона отново във водната баня и периодично проверявайте дали се е разтворил напълно.
- Разтварянето е приключило, ако не се виждат частици. Ако има още частици, задръжте флакона още няколко минути при температура от 33-37 °C и разклащайте, докато се разтвори напълно.
- След пълното разтваряне съхранявайте залепващият протеинов разтвор при температура от 33-37 °C или на стайна температура, ако няма да се използва веднага. За да се хомогенизира, разклатете за кратко залепващия протеинов разтвор, преди да го изтеглите, като използвате една от иглите, в маркираната със синя скала спринцовка, предоставена в стерилния комплект за приложение (опакровка Б). За 10 ml TISSEEL Lyo, прикрепете по-голямата игла към спринцовката със синя скала.

#### **Пв. Подготовка на тромбиновия разтвор (компонент 2) (водна баня)**

- Прехвърлете съдържанието на флакона с разтвора калциев хлорид във флакона с тромбин (и двата флакона са маркирани в черно). Използвайте другата игла и маркираната с черна скала спринцовка, предоставени в стерилния комплект за разтваряне (опакровка А).
- Разклатете за кратко с въртеливи движения, за да разтворите лиофилизирания прах.
- Поставете флакона във водна баня при температура 33-37 °C.
- Разтварянето е завършило, когато целият тромбинов прах е разтворен.
- Дръжте тромбиновия разтвор до използването му при температура 33-37 °C или на стайна температура.
- Преди употреба изтеглете тромбиновия разтвор като използвате другата игла и маркираната с черна скала спринцовка, предоставени в стерилния комплект за приложение (опакровка Б).

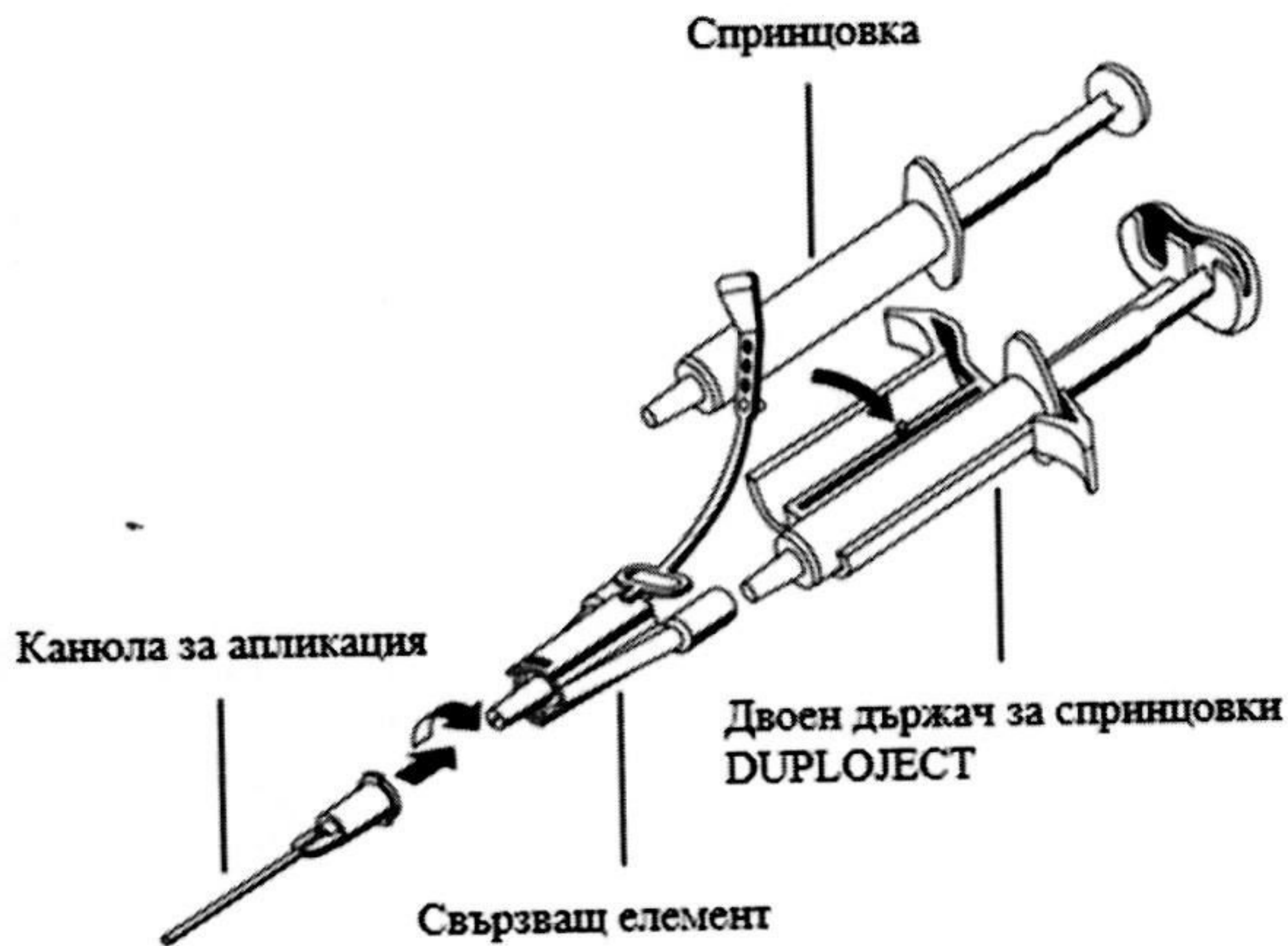
### **III. Използване на разтворените компоненти на фибриновото лепило**

Преди приложение ТИСИЛ ЛИО трябва да се загрее до 33-37 °C.

#### **Указания за начина на работа**







- Двете спринцовки трябва да са пълни с еднакъв обем.
- Избутайте всички въздух от спринцовката, преди да закрепите помощно средство за апликиране.
- Поставете двете спринцовки със залепващия протеинов разтвор и тази с тромбиновия разтвор в двойния държач за спринцовки DUPLOJECT.
- Подравнете свързващия елемент и го закрепете от страни на спринцовката с точката за присъединяване на закрепващата лайсна.
- Свържете конусите на двете спринцовки със свързващия елемент. Обърнете внимание да са здраво закрепени.
  - Фиксирайте свързващия елемент със закрепващата лайсна към двойния държач за спринцовки DUPLOJECT.
  - Ако закрепващата лайсна се скъса, използвайте резервния свързващ елемент, предоставен в комплекта.
  - Ако не разполагате със свързващ елемент, системата може да се използва въпреки това, като се обръща специално внимание връзката да е плътна и добре прилегла.
- Закрепете върху свързващия елемент канюла за апликация.
- НЕ избутвайте въздуха в свързващия елемент и в канюлата за апликация, докато не започнете същинската апликация, тъй като това може да запуши канюлата за апликация.

Общото бутало на двойния държач за спринцовки DUPLOJECT гарантира, че от двата компонента на лепилото през свързващия елемент в канюлата за апликация ще постъпват еднакви количества, които се смесват там и след това се нанасят.

#### **Приложение**

Преди да се приложи ТИСИЛ ЛИО, повърхностният участък на раната трябва да се подсуши със стандартни техники (напр. периодично поставяне на компреси, тампони, използване на аспириращи устройства). Да не се използва въздух под налягане или газ за подсушаване на мястото.

- Нанесете смесения залепващ протеиново-тромбинов разтвор върху кожата на пациента или върху повърхностите на частите, които трябва да се залепят, като бавно натискате задната част на общото бутало.





- При хирургически процедури, изискващи минимални количества фибриново лепило, се препоръчва да се отстранят и изхвърлят първите няколко капки от продукта.
- След нанасянето на ТИСИЛ ЛИО са необходими поне 2 минути, за да се получи добра полимеризация.

**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. Следователно, ако се прекъсне нанасянето на компонентите на фибриновото лепило, канюлата може веднага да се запуши. В този случай сменете канюлата за апликация с нова, едва непосредствено преди следващо приложение. Ако отворите на свързващия елемент са задръстени, използвайте доставения резервен свързващ елемент.

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

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

### Приложение със спрей-устройство

**Когато прилагате ТИСИЛ ЛИО със спрей-устройство, налягането и разстоянието от тъканта трябва да са в рамките на препоръчаните от производителя, както следва:**

| Препоръчително налягане, разстояние и спрей-устройства за приложение на ТИСИЛ ЛИО |                                                    |                                                              |                                  |                                             |                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------|
| Хирургия                                                                          | Спрей-устройство                                   | Накрайници на апликатора                                     | Регулатор на налягането          | Препоръчително разстояние от целевата тъкан | Препоръчително налягане при напъскване |
| Открита рана                                                                      | Спрей-устройство ТИСИЛ / Артис                     | неприложимо                                                  | EasySpray                        | 10-15 cm                                    | 1,5-2,0 bar<br>(21,8-29,0 psi).        |
|                                                                                   | Спрей-устройство ТИСИЛ / Артис, опаковка с 10 броя | неприложимо                                                  | EasySpray                        |                                             |                                        |
| Лапароскопски/<br>минимално<br>инвазивни<br>процедури                             | неприложимо                                        | Duplospray MIS апликатор 20 cm                               | Duplospray MIS регулатор 1,5 bar | 2-5 cm                                      | 1,2-1,5 bar<br>(18-22 psi)             |
|                                                                                   |                                                    | Duplospray MIS апликатор 30 cm                               |                                  |                                             |                                        |
|                                                                                   |                                                    | Duplospray MIS апликатор 40 cm                               |                                  |                                             |                                        |
|                                                                                   |                                                    | Спрей-устройство 360 ендоскопски апликатор с пружинен затвор |                                  |                                             |                                        |
|                                                                                   |                                                    | Спрей-устройство 360 ендоскопски апликатор с лайсна          |                                  |                                             |                                        |
|                                                                                   |                                                    | Сменящ се накрайник                                          |                                  |                                             |                                        |

**Когато прилагате ТИСИЛ ЛИО като спрей, трябва да се наблюдават промените в кръвното налягане, пулса, кислородната сатурация и крайния експираторен СО<sub>2</sub>, поради вероятността от развитие на въздушна или газова емболия (вж. точки 4.2 и 4.4).**

За приложение на ТИСИЛ ЛИО в затворени торакални и абдоминални пространства





препоръчва изделието DuploSpray MIS с апликатор и регулираща система. Моля, обърнете се към ръководството с инструкции на изделието DuploSpray MIS.

### **Изхвърляне**

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

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

Бакстер България ЕООД  
бул. България 45  
1404 София  
България

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

Рег. №: 20090532

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

Дата на първо разрешаване: 27 ноември 2009 г.  
Дата на последно подновяване: 26 август 2013 г.

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

04/2025

