



"百特"組織修復凝合劑(第二代)

Tisseel Solution for sealant

衛署菌疫輸字 第 000925 號

須由醫師處方使用

版本日期 2022-09-19

1 性狀

1.1 有效成分及含量

組成 1. Sealer protein 溶液

每一毫升 Tisseel 溶液含有：

Human fibrinogen (as Clottable Protein)	91 mg ¹ /ml
Aprotinin (synthetic)	3000 KIU ² /ml

組成 2: Thrombin 溶液

每一毫升含有：

Human thrombin	500 IU ³ /ml
Calcium chloride dihydrate	40 mmol/ml

1、2或5毫升低溫冷凍之sealer protein溶液 (含合成蛋白) 與1、2或5毫升低溫冷凍之 thrombin溶液 (含氯化鈣) · 混合配製成2、4或10毫升立即可用之纖維蛋白密合劑溶液。

混合後	1毫升	2毫升	4毫升	10毫升
組成1 : Sealer protein solution Human fibrinogen (as Clottable Protein) Synthetic Aprotinin	45.5 mg 1500 KIU	91 mg 3000 KIU	182 mg 6000 KIU	455 mg 15000 KIU
組成2 : Thrombin solution Human thrombin Calcium chloride dihydrate	250 IU 20 mmol	500 IU 40 mmol	1000 IU 80 mmol	2500 IU 200 mmol

TISSEEL 含有與人類纖維蛋白原共同純化出來的人類第13凝血因子，範圍在 0.6-5 IU/ml。

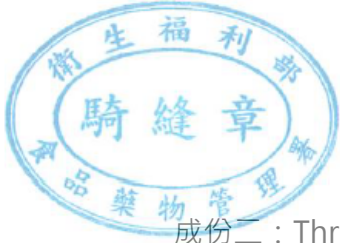
賦形劑詳細內容請看1.2

1. 總Protein 含量為96-125mg/ml
2. 1EPU (European Pharmacopoeia Unit) 相當於1800 KIU (Kallidogenase Inactivator Units)
3. Thrombin 活性之定義使用WHO 對Thrombin的現行標準

1.2 賦形劑

成份一：Sealer protein溶液：

人類白蛋白(Human albumin)



組胺酸(L-Histidine)
 菸鹼酸(Niacinamide)
 二水合檸檬酸鈉(sodium citrate dihydrate)
 多聚山梨醇油酸酯類80 [polysorbate 80 (Tween 80)]
 注射用水(water for injections)

成份二：Thrombin溶液：

人類白蛋白 (Human albumin)
 氯化鈉(sodium chloride)
 注射用水(water for injections)

1.3 劑型

注射劑。

1.4 藥品外觀

冷凍形態呈無色或淡黃色或乳白色冰凍溶液。
 解凍形態呈無色或淡黃色液體。

2 適應症

- 標準手術技術不足時的輔助療法，協助止血。
- 適用於疝氣修補術中之人工網膜固定，做為縫合線或縫合釘的替代品或輔助。
- 說明：(1) 請參考10.2藥效藥理特性。
 (2) 在某些臨床試驗，充份給予肝素的病人身上已證實產品的療效。

3 用法及用量

3.1 用法用量

TISSEEL僅限於有經驗的醫師使用

使用方法

用於創傷表面。

為確保以噴霧方式使用本品之最佳安全性，應詳閱可搭配之噴灑應用導管或器材之使用說明書，並遵照指示使用。

遵守以下之建議：

使用本產品前，需以標準技術使傷口表面乾燥。(如間斷性施予按壓、棉棒、使用吸引器)。請勿使用加壓空氣或氣體來吹乾此部位。

TISSEEL 只能噴灑在看得見的施用部位上。

本品僅能依指示配製及給藥，及搭配本品建議之器材(見第6.6段)。

關於噴霧器材之使用，針對各種手術所需壓力、組織間距離，以及應用尖嘴之建議，請見第4.4及6.6段中。

外科手術中如需使用最少劑量的纖維蛋白密合劑溶液，建議在使用前擠出最初幾滴藥品並丟棄勿使用。

劑量

TISSEEL溶液的需要量及使用頻率，應依據病人的臨床狀況決定。

劑量的使用，由下列的變數決定，包括外科手術介入的型態、面積的大小、預計使用的模式、使用的次數。

治療醫師必須依個別狀況使用本產品。臨床試驗中，單次劑量使用範圍為4到20毫升(ml)。

開始治療時使用的劑量必須適合組織結構或治療區域的面積，且足以完全覆蓋目標面積。如果有需要，可以重複運用。應避免將TISSEEL重新運用於已經存在的聚合化之TISSEEL表層，因為TISSEEL不會黏附於聚合化表層。

用以黏著表面積的準則是，一組2ml的TISSEEL (亦即1毫升的TISSEEL溶液加上1毫升的Thrombin溶液)應足以披覆至少10平方公分的面積。

依據個別適應症及個例，TISSEEL以噴霧的方式可以用相同的劑量包覆相對較大的面積。

為避免形成額外的肉芽組織，及確保凝固化的纖維密合劑逐漸被吸收，建議儘可能使用薄薄一層的TISSEEL即可。

將TISSEEL用於固定人工網膜時，可依據外科醫師的偏好以塗抹和/或透過噴灑技術施用。

TISSEEL塗抹通常是用在外科醫師慣常使用縫合釘的位置，而透過噴灑形成的纖維蛋白凝合劑薄層可固定整片人工網膜，且不會造成人工網膜的縮小和反摺。

固定人工網膜所需的TISSEEL用量，取決於所選用人工網膜的大小，不同施用技術的建議量均相同。舉例來說，以2-4毫升的配製後TISSEEL塗薄層，足以充分固定約10 x 15公分的標準尺寸人工網膜。

使用塗抹技術時，外科醫師應於固定人工網膜的關鍵定錨點 (例如腹股溝疝氣修補術中的恥骨結節) 以及人工網膜的邊緣施用TISSEEL。使用噴霧方式使用本品時，無論是否搭配塗抹技術，均應以薄薄的一層均勻塗覆於人工網膜。

在腹股溝疝氣修補術中，覆蓋血管結構和神經的人工網膜可單獨使用TISSEEL以塗抹和/或噴霧的方式固定。

3.2 調製方式

一般

使用TISSEEL之前必須注意將治療部位以外的身體其他部位給予足夠的覆蓋，以避免組織黏附到其他不必要的部位。

為避免TISSEEL黏附到OP手套及器械，在接觸前可先用生理食鹽水潤濕手套及器械。

用以黏著表面積的準則是，一包2ml的TISSEEL應足以披覆至少10平方公分的面積 (亦即1毫升的TISSEEL溶液加上1毫升的Thrombin溶液)。

使用的劑量依據治療區域的表面積。

請勿分開施用TISSEEL的兩種組成。兩種組成必須一併施用。

請勿將TISSEEL暴露於超過37°C的溫度。請勿微波。

請勿以將產品握於手中的方式進行解凍。

除非本品已完全解凍並回溫到33°C至37°C，否則請勿使用TISSEEL。

只有在完全解凍且回溫後，才可移除注射器保護蓋。

適用於PRIMA注射器：為便於移除注射器的端蓋，請以前後推動的方式搖動端蓋，然後拉掉注射器保護蓋。

請排出注射器中所有的空氣，然後將連接件與施用套管連接起來。

操作及準備

Tisseel溶液與Thrombin溶液都盛裝在一個雙針筒、立即可用的注射器中。整個裝備在無菌環境中被包裝在兩個無菌鋁塑膠袋中。只要外袋無破損，內袋及其內容物就是無菌的。請使用無菌技術，將無菌內袋及內容物轉移至無菌區。

可以採用下列一種方式使立即可用的注射器解凍及回溫

1. 快速解凍/回溫 (無菌水浴) - 建議採用的方式
2. 以非無菌水浴解凍/回溫



3. 於恆溫箱中解凍/回溫

4. 可立即使用的注射器也可於室溫下 (不超過 25 °C) 解凍及保存至多 72 小時。使用前必須先回溫。

1) 快速解凍/回溫 (無菌水浴) - 建議採用的方式

建議以 33-37°C 的無菌水浴來解凍及回溫這兩個凝合劑的成分。

- 水浴不得超過 37 °C 的溫度。為監測指定溫度範圍，請以溫度計控制水溫，並視需要換水。
- 使用無菌水浴解凍及回溫時，請先將預先裝填的注射器從袋中取出，再將其置於無菌水浴中。

將內袋放置在無菌區域，將立即可用的注射器自內袋中取出並直接放入無菌水中。立即可用的注射器須完全浸沒在無菌水中。

表一：以無菌水浴解凍及回溫的最短時間

包裝大小	最短解凍及回溫期間 (33-37°C無菌水浴，不含包裝袋的產品)	
	PRIMA注射器	AST注射器
2 ml	5 分鐘	5 分鐘
4 ml	5 分鐘	5 分鐘
10 ml	10分鐘	12 分鐘

2) 非無菌水浴解凍/回溫

立即可用的注射器必須留在雙層包裝袋中並將其置於無菌區域外的水浴中一段適當的時間(請見表二)。在整段解凍時間中必須確保包裝袋完全的浸沒在水中。解凍完畢，將包裝袋自水中取出，將外袋擦乾，然後將含有立即可用注射器的內袋移至無菌區域。

表二：以非無菌水浴解凍及回溫的最短時間

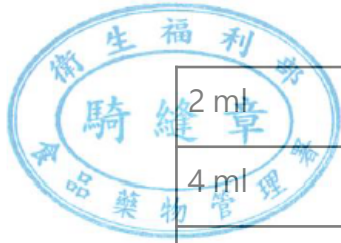
包裝大小	最短解凍及回溫時間(33-37°C非無菌水浴，含包裝袋的產品)	
	PRIMA注射器	AST注射器
2 ml	15分鐘	30分鐘
4 ml	20分鐘	40分鐘
10 ml	35分鐘	80分鐘

3) 培養箱解凍/回溫

將可立即使用的注射器留在兩個袋子內，並將其置於無菌區外的培養箱(incubator)中一段適當的時間 (請見表三)。解凍/回溫後，將包裝袋自培養箱中取出，移除外袋，並將含有立即可用注射器的內袋移至無菌區。

表三：於培養箱中解凍及回溫的最短時間

包裝大小 最短解凍及回溫的時間(33-37°C在培養箱中，產品在包裝袋中)



	PRIMA注射器	AST注射器
2 ml	40分鐘	40分鐘
4 ml	50分鐘	85分鐘
10 ml	90分鐘	105分鐘

4) 室溫解凍本產品(不超過25°C)·再回溫

將立即可用的注射器留在兩個袋子內，並將其置於無菌區外室溫中一段適當的時間(請見表四)。解凍後，為了將產品回溫以供使用，請將產品留在外袋中並置於培養箱內。

表四: 於無菌區外室溫下解凍的最短時間，以及於 33 °C 至 37 °C 培養箱中額外的回溫時間

包裝大小	PRIMA注射器		AST注射器	
	最短室溫解凍時間，不超過25°C (產品在包裝袋中)	室溫解凍後在培養箱回溫至33°C到最高37°C (產品在包裝袋中)	最短室溫解凍時間，不超過25°C (產品在包裝袋中)	室溫解凍後在培養箱回溫至33°C到最高37°C (產品在包裝袋中)
2 ml	80 分鐘	+ 11分鐘	60 分鐘	+ 15分鐘
4 ml	90 分鐘	+ 13分鐘	110 分鐘	+ 25分鐘
10 ml	160 分鐘	+ 25分鐘	160 分鐘	+ 35分鐘

於室溫下解凍後，必須在從冷凍庫取出的 72 小時內使用產品。

解凍後之安定性

已證實產品在解凍及回溫後(於 33 °C 及 37 °C 的溫度之間，使用方式 1、2 和 3)，在 33°C 至 37°C 之下，持續 12 小時仍具化學及物理安定性。

已證實包裝袋未開封時，產品在室溫下解凍之後(方式 4)，在不超過 25 °C 之下，持續 72 小時仍具化學和物理安定性。請在要立即使用前才回溫到 33 °C 至 37 °C。

從微生物學的觀點，除非開封/解凍方法可阻絕微生物污染的風險，否則產品回溫至 33 °C 至 37 °C 後應立即使用。

如未立即使用，使用者應為產品可使用的儲存時間與條件負責。

開始解凍後，請勿再次冷凍或冷藏。

解凍後與使用前的操作

為了使兩種溶液最適當混合以及達到纖維蛋白密合劑最佳固化狀態，施用前請將兩種凝合劑成分保持在 33 °C 至 37 °C。

Sealer protein與Thrombin溶液應呈現透明或淡乳白色。請勿使用已呈現混濁或沉澱的溶液。使用前應檢查解凍後的產品是否有肉眼可見的顆粒、變色或任何外觀的改變。如果有任何一種情形發生則丟棄此溶液。

已解凍的Sealer protein溶液是有點黏性的液體，若該溶液濃度已呈現凝膠狀，有可能冷凍過程受

到干擾而產生質變，或是過度加熱造成，此時，不可再使用本品。

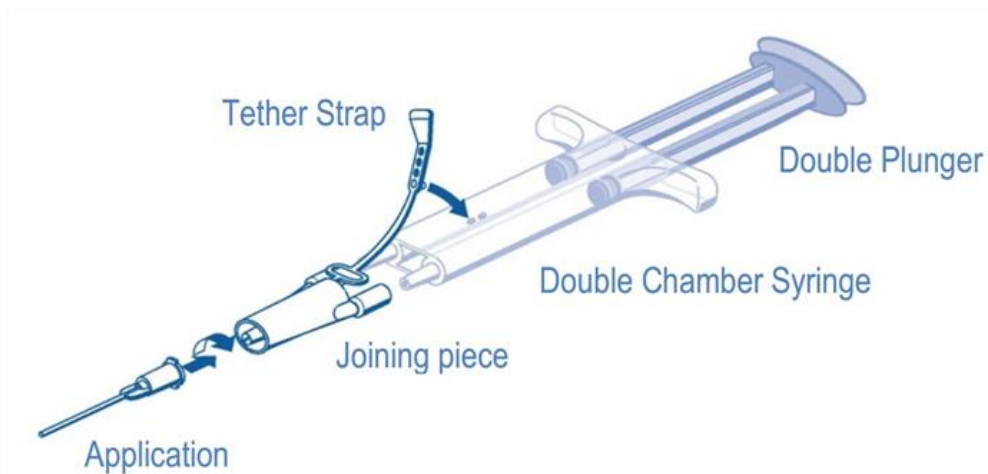
請於即將使用前再將注射器從包裝袋中取出。本產品必須在解凍與加熱完全(呈均勻的液態)的情形下才可使用。

請在要立即施用前才移除注射器的保護蓋。適用於 PRIMA 注射器：為便於移除注射器的保護蓋，請以前後推動的方式搖動保護蓋，然後拉掉注射器保護蓋。

以PRIMA注射器施用：

使用時，將含有充填Sealer protein溶液及Thrombin溶液的雙針筒立即可用的注射器，以連接件(joining piece)連接到施用套管針(Application Cannula)上，這兩樣器材在包含注射器材的套組中都有提供。雙針筒立即可用的注射器上共同的推進器，可確保同體積的兩個纖維蛋白密合劑成份通過連接件，在此混合並注入共用的施用套管針。

PRIMA注射器的操作說明



- 連接任何施用裝置之前，請將注射器中所有的空氣排出。
- 將連接件(Joining piece)及固定栓(Tether Strap)對齊注射器有固定栓繫孔的一側。
- 將雙腔室可立即使用注射器的注射口與連接件連接起來，請確保穩固連接。
 - 將固定栓繫帶繫緊在雙腔室可立即使用注射器上，以固定連接件。
 - 若固定栓繫帶撕裂，請使用套組中所附的備用連接件。
 - 如果沒有備用連接件可使用，若小心確保連接穩固且不會滲漏，仍可使用此系統。
 - 請勿排出連接件內殘餘的空氣。
- 將施用套管針(Application Cannula)接上連接件。
 - 開始實際施用前，請勿排出連接件內及施用套管內殘餘的空氣，因為這可能會阻塞施用套管。

施用

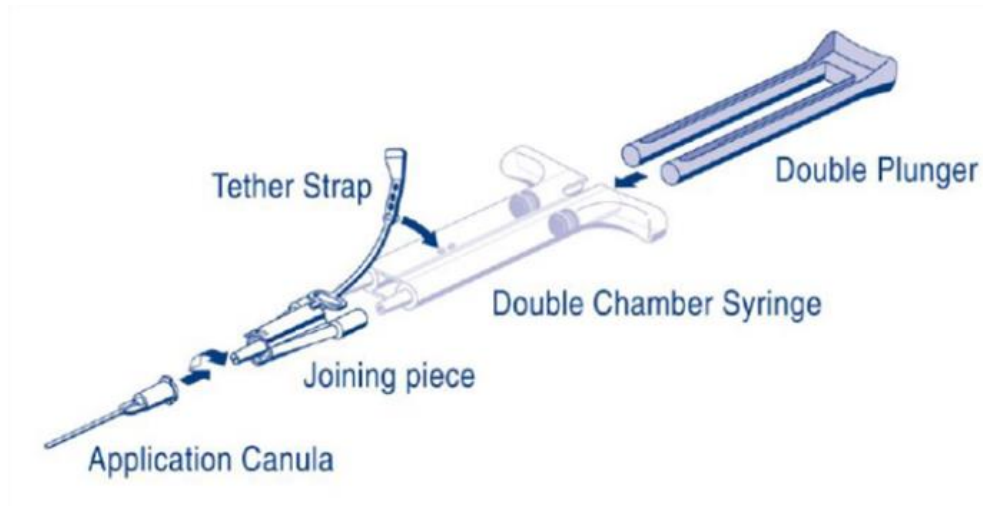
施用 TISSEEL 之前，需使用標準技術(例如間歇施壓、棉花棒、使用吸引裝置)讓傷口表面乾燥。請勿使用加壓空氣或氣體來吹乾此部位。

- 緩慢推動共用活塞末端，將已混合的封合蛋白 - 凝血酶溶液施用於接收表面或欲黏合的部位表面。
- 在需要使用最少量纖維蛋白封合劑的外科手術中，建議排出並丟棄最初幾滴產品。
- 施用 TISSEEL 後，請等待至少 2 分鐘以達到足夠的聚合作用。

或

以AST注射器施用：

使用時，將含有充填Sealer protein溶液及Thrombin溶液的雙針筒即可用的注射器，以連接件(joining piece)連接到施用套管針(Application Cannula)上，這兩樣器材在包含注射器材的套組中都有提供。雙針筒即可用的注射器上共同的推進器，可確保同體積的兩個纖維蛋白密合劑成份通過連接件，在此混合並注入共用的施用套管針。

AST注射器的操作說明

- 連接任何施用裝置之前，請將注射器中所有的空氣排出。
- 將連接件及固定栓對齊注射器有固定栓繫孔的一側。
- 將雙腔室可立即使用注射器的注射口與連接件連接起來，請確保穩固連接。
 - 將固定栓繫帶繫緊在雙腔室可立即使用注射器上，以固定連接件。
 - 若固定栓繫帶撕裂，請使用套組中所附的備用連接件。
 - 如果沒有備用連接件可使用，若小心確保連接穩固且不會滲漏，仍可使用此系統。
 - 請勿排出連接件內殘餘的空氣。
- 將施用套管接上連接件。
 - 開始實際施用前，請勿排出連接件內及施用套管內殘餘的空氣，因為這可能會阻塞施用套管。

施用

施用 TISSEEL 之前，需使用標準技術 (例如間歇施壓、棉花棒、使用吸引裝置) 讓傷口表面乾燥。請勿使用加壓空氣或氣體來吹乾此部位。

- 緩慢推動共用活塞末端，將已混合的封合蛋白 - 凝血酶溶液施用於接收表面或欲黏合的部位表面。
- 在需要使用最少量纖維蛋白封合劑的外科手術中，建議排出並丟棄最初幾滴產品。
- 施用 TISSEEL 後，請等待至少 2 分鐘以達到足夠的聚合作用。

注意：

若中斷施用纖維蛋白封合成分，可能會導致施用套管針內阻塞。在此狀況下，繼續施用前請立即更換一組新的施用套管針。若連接件的開口堵塞，請使用包裝內提供的備用連接件。

混合好密合劑的成份後，由於含高濃度的Thrombin (500 IU/ml)，纖維蛋白密合劑在數秒內便會凝結。

纖維蛋白密合劑可與由百特醫療提供的特別配合的附件一起使用，例如：最低限度侵入性的外科手術中，或是運用到大範圍或難以接觸到的區域。使用到這類器材時請嚴格遵守器材使用指示。某些生物相容性物質的運用，例如collagen fleece，可作為媒介物或增強材料。

噴霧之使用

使用噴霧器材投予本產品時，施用壓力及組織間距離之建議範圍如下：

噴霧施用本品之建議壓力、距離及器材

手術	使用之噴霧套組	使用之應用尖嘴	與目標組織間之建議距離	建議之噴灑壓力
開放性傷口	組織修復凝合劑噴霧管	不適用	10-15 cm	1.5-2.0 bar (21.5-28.5 psi).
最低限度的入侵性/ 腹腔鏡手術	不適用	多普樂噴灑微創侵入式外科應用導管40cm	2-5 cm	1.2-1.5 bar (18-22 psi)
		替換尖嘴		

考量空氣或氣體栓塞發生的可能性，以噴霧方式使用本產品時，應監測病人的血壓、脈搏、血氧飽和濃度、潮氣末二氧化碳的變化(參考4.2及4.4節)。

4 禁忌

- 本產品禁止單獨使用於大量和急速的動脈或靜脈出血。
- 本產品不適用於取代關閉外科傷口的皮膚縫合線。
- 本產品不得使用於血管內，使用於血管內可能產生血栓性栓塞導致生命危險。
- 本產品不適用於對產品任何活性成份或賦形劑過敏的人。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

- 僅限使用於創傷表面。勿於血管內投予使用。
- 若誤用於血管內投予，可能會發生威脅生命的血栓性栓塞的併發症。
- 使用加壓氣體塗抹纖維蛋白密合劑溶液時必須謹慎注意：
- 使用加壓氣體可能伴隨空氣或氣體栓塞、組織撕裂、或氣體包封的致命風險。

僅在視野可看到的給藥區域，才可以噴霧方式運用本產品。
僅塗抹薄薄的一層即可。過多的凝塊厚度可能對產品功效與傷口癒合過程產生負面影響。
使用有壓力調節器的噴霧器材投予本產品時，過去曾發生致命性或死亡之空氣或氣體栓塞情形。發生原因顯示與噴霧器材使用時的壓力高於建議壓力，以及噴霧器過於靠近組織表面有關。當本品於空氣進行噴灑時，相較於二氧化碳，其風險似乎較高，因此無法排除當於開腔手術中以噴霧方式使用本品之風險。

使用有壓力調節器的噴霧器材投予本產品時，應確保使用之壓力及距離，定在噴霧器材製造商建議的壓力及距離範圍之內。

應在可以準確判斷本品建議之噴灑距離時，才使用噴霧器，若短於建議之距離則勿噴灑。

考量空氣或氣體栓塞(請見第4.2段)發生的可能性，以噴霧方式使用本產品時，應監測病人的血壓、脈搏、血氧飽和濃度、潮氣末二氧化碳的變化。

不可在封閉的身體區域(enclosed body area)內使用噴霧方式給藥。

在使用本產品之前，必須小心保護治療面積以外的其他部位，以避免非必要的部位發生組織黏附。

如果纖維蛋白密封劑用於受限的空間，應考慮壓迫性併發症的風險。

使用前先從套管擠出最初幾滴藥品並丟棄勿用，以確保蛋白粘合劑和凝血酶溶液充分混合。

就如使用任何含蛋白質產品一般，本藥品可能會產生過敏反應。

在敏感病人身上進行血管內塗藥可能會增加急性過敏性反應的可能性和嚴重程度。

使用本產品曾報告過可能產生過敏或敏感反應(致命的，包括過敏性休克)。症狀包括蕁麻疹、全身性的蕁麻疹、胸悶、呼吸困難、低血壓。若產生上述症狀，應立即停止投予本產品，並採用現行的標準措施治療休克。剩餘的產品應自塗藥處移除。

本劑含有合成蛋白(aprotinin)。即使是極小的局部使用，仍存有使用合成蛋白(aprotinin)而產生過敏反應的危險。以前曾使用過合成蛋白(aprotinin)的人危險性較高，即便先前曾有良好耐受性。因此，任何曾經使用過合成蛋白(aprotinin)或含有合成蛋白(aprotinin)的產品，都必須記載在病人的病歷。

由於合成蛋白的結構與牛蛋白相同，故對牛蛋白產生過敏反應的病人使用本劑時必須謹慎評估。在兩個回溯性、對冠狀動脈繞道手術(CABG)的非隨機取樣研究中統計顯示，接受纖維蛋白密封劑的病人顯著增加死亡的風險。然而這些研究無法提供因果關係的判定，無法排除因使用本產品而導致這些病人的風險增加。因此要額外小心避免誤用本產品投予血管內。

應避免注射於鼻黏膜，因為血栓性栓塞併發症可能發生在眼動脈區域。

將TISSEEL注射於組織有局部組織損害的危險。

在治療部位使用TISSEEL塗薄層即可。太厚的凝塊可能會妨礙產品的療效及傷口的癒合過程。

若發生過敏性休克或嚴重過敏反應，應立即停止使用，並施予現行有效的標準的休克治療措施。

多醣類80 (Polysorbate 80)可能引起局部皮膚反應，例如接觸性皮炎。

已採用預防因使用製自人類血液或血漿藥物產品引起感染的標準方法，包括捐贈者的篩選、針對特定傳染病標記篩檢個別的捐贈者及血漿來源庫，及有效去活化/或移除病毒的製程步驟。即使如此，投予製自人類血液或血漿的藥物產品，無法完全排除傳遞傳染病媒介的可能性。這觀點也適用於迄今未知本質或新興的病毒和其他病原體。

這些製程中的病毒去活化及移除過程，對於外膜套病毒像是愛滋病病毒(HIV)、B型肝炎病毒(HBV)及C型肝炎病毒(HCV)，和無外膜套病毒像是A型肝炎病毒(HAV)是有效的；但對於有些像是Parvovirus B19的無外膜套病毒效果有限。Parvovirus B19病毒的感染對於孕婦(胎兒感染)、免疫缺乏或紅血球代謝增加(如溶血性貧血)的病人，可能會導致較嚴重的疾病。

為病人利益著想，強烈建議每次投予本劑時，應記錄品名及批號，以建立病人及產品間的關連性。

含氧化纖維素的製劑不應與本產品一起使用(參考5.5節)

5.3 操作機械能力

無相關。

5.5 其他注意事項

不相容性

由於低酸鹼值會影響凝血酶的活性，因此含氧化纖維素的製劑 (例如止血氧化纖維) 不應與本產品一起使用。

除了3.2列舉的溶液外，請勿將本藥品與其他藥物混合。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

對於懷孕期及哺乳期的人類，纖維蛋白密合劑的對照性臨床試驗的安全性尚未確立。實驗性動物研究不足以評估其對胚胎的再生、發育或嬰兒、妊娠過程、出生前後及產後的安全性。

因此，本產品應唯有在明確的需求下，才處方給懷孕及哺乳期的婦女。

對於Parvovirus B19病毒的感染請看5.1節。

6.2 哺乳

同6.1節

6.4 小兒

本產品在兒科病人身上的安全性和有效性尚未被確認。

7 交互作用

尚未有正式的交互作用研究，相似於其他同類產品或凝血酵素溶液，本產品接觸到含有酒精、碘或重金屬(例如:殺菌劑)的溶液就會變質。因此，在使用本產品之前，應儘可能將上述物質移除。(亦請參考5.5節)

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

以纖維蛋白密合劑/止血劑治療的病人，極少數病人可能會產生過敏反應，過敏性反應和過敏性休克包括了致命結果 (包括血管性水腫、使用部位灼熱和刺痛感、心搏徐緩、支氣管痙攣、寒顫、呼吸困難、熱潮紅、全身性的蕁麻疹、頭痛、蕁麻疹、低血壓、昏睡、噁心、搔癢、坐立不安、感覺異常、心跳過速、胸悶、麻刺感、嘔吐、呼吸喘鳴)。

有些單一的個案中，這些過敏反應逐漸惡化為嚴重的過敏反應；這樣的反應特別會在重覆使用本產品、或已知對合成蛋白(aprotinin) (請看 5.1)或其他任何本產品組成成份過敏的病人身上看到。即使重覆使用本產品治療時的耐受性良好，後來再投予本產品或全身性的投予含合成蛋白(aprotinin)藥物，仍有可能會發生嚴重的過敏反應。

極少數病人有對纖維蛋白密合劑成分產生抗體的案例。

不慎地注射本產品至血管內可能導致血管栓塞症及瀰漫性血管內凝結(DIC)，也有嚴重過敏反應的風險。(請看 5.1)

關於傳染病病原的安全性請看5.1。

8.2 臨床試驗經驗

下面為三個臨床試驗與上市後經驗(下表標示p)所得到的不良反應報告。顯示的頻率乃依據可能或許有關的數目而定。從上市後經驗所通報的不良反應，其發生頻率無法從現有的數據評估。由於上市後所觀察到的不良反應頻率並無法計算，因而儘可能利用以下「三的法則」來計算 95% 信賴區間的上限：

$3/1146 = 0.0026$ 或 0.26% 視為「不常見」(其中，「1146」是指臨床試驗中已經接受

TISSEEL 的受試者總人數，其資料已納入於產品特性概要 (SmPC) 中)

非常常見($\geq 1/10$)

常見($\geq 1/100, < 1/10$)

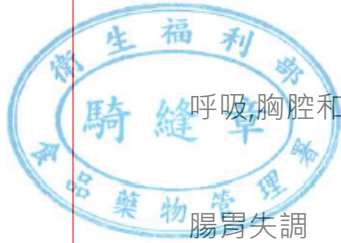
不常見($\geq 1/1000, < 1/100$)

罕見($\geq 1/10000, < 1/1000$)

非常罕見($< 1/10000$)

未知(無法從現有的數據評估)

系統器官分類	MedDRA偏好用語	頻率
感染與寄生蟲感染	術後傷口感染	常見
血液及淋巴系統失調	纖維蛋白分解物增加	不常見
免疫系統失調	敏感反應* ^P (hypersensitivity)	不常見
	過敏反應* ^P (anaphylactic reaction)	不常見
	過敏性休克 ^P	不常見
	皮膚感覺異常 ^P	不常見
	支氣管痙攣 ^P	不常見
	氣喘 ^P	不常見
	搔癢 ^P	不常見
	紅斑 ^P	不常見
神經系統疾病	感覺異常	常見
心臟異常	心搏徐緩 ^P	不常見
	心跳過快 ^P	不常見
血管異常	腋靜脈血栓**	常見
	低血壓	罕見
	血腫(NOS) ^P	不常見
	血栓栓塞 ^P	不常見
	空氣栓塞*** ^P	未知
	腦動脈栓塞 ^P	不常見



呼吸,胸腔和縱膈腔異常

腸胃失調

皮膚及皮下組織異常

骨骼肌肉結締組織性疾病

一般性失調與給藥部位狀況

損傷·中毒和手術併發症

靜脈血栓性腦梗塞**p	不常見
呼吸困難p	不常見
噁心	不常見
腸梗塞p	不常見
皮疹	常見
蕁麻疹p	不常見
影響傷口癒合p	不常見
肢體疼痛	常見
術後疼痛	常見
體溫升高	常見
潮紅p	不常見
水腫p	不常見
手術疼痛	不常見
血清腫	非常常見
血管性水腫p	不常見

*過敏反應與過敏性休克已包含致命結果

**血管內給藥至岩上竇(superior petrosal sinus)的結果

***當器材併用加壓空氣或氣體時發生危及生命/致命的空氣或氣體栓塞；本事件顯示與噴霧裝置不當使用有關(例如在高於建議壓力下及接近近端封閉的組織表面)

p上市後經驗觀察到的不良反應

同類反應 (Class Reactions)

其他與纖維蛋白/止血類別產品相關的不良反應包括：過敏包括塗藥部位的刺激、胸部不適、寒顫、頭痛、嗜睡、煩躁不安以及嘔吐。

報告可疑的不良反應

報告本品可疑的不良反應是重要的，可持續監控本醫療產品之風險及利益，醫療人員應依國內要求進行可疑不良反應之通報。

9 過量

目前尚無藥物過量的報告。

10 藥理特性

本劑是模仿人體凝血過程的最後步驟，藉由分離纖維蛋白原(fibrinogen)成為纖維蛋白(fibrin)單體(monomer)及纖維蛋白胜肽(fibrinopeptides)而將纖維蛋白原(fibrinogen)轉變成纖維蛋白(fibrin)。纖維蛋白單體聚集形成纖維蛋白凝塊。XIIIa凝血因子，乃透過凝血酶(thrombin)與鈣離子的共同參與(concerted action)，而由XIII凝血因子生成。XIIIa凝血因子可藉由纖維蛋白的交互連結使凝塊穩定。

傷口癒合過程中，纖維蛋白溶酶(plasmin)促使纖維蛋白溶解活化物(fibrinolytic activity)增加，及纖維蛋白分解物的形成。抗纖維蛋白溶解藥物可抑制纖維蛋白水解退化。本劑含有合成蛋白(aprotinin)作為抗纖維蛋白溶解劑，以預防纖維蛋白凝塊過早分解。

10.2 藥效藥理特性

藥物療效分組：局部止血的，解剖學治療分類碼(ATC Code)：B02BC；組織黏合劑，解剖學治療分類碼(ATC Code)：V03AK。

為了證明其療效，活體實驗用了四種動物模型(animal model)來模擬病人情形。關於主要與次要的止血，以及傷口癒合，TISSEEL都顯示有效。

10.3 臨床前安全性資料

基於其性質和其特殊的應用方法(通常是單一次，在某些特殊案例下重覆使用數毫升)，及作用機轉(局部作用，無全身性效果或分佈到其他器官或組織)，缺乏TISSEEL在急性、亞急性及慢性毒理、致癌性、生殖與發育毒性或免疫刺激之臨床前安全數據。

以老鼠及兔子進行的單一劑量毒性試驗顯示TISSEEL無急性毒理。而且在適當的活體試驗中亦無證據有突變(Mutagenicity)發生。TISSEEL在老鼠及兔子的創傷癒合上效果是肯定(positive)的。封合蛋白溶液(sealer protein solution)在體外(in vitro)耐受性亦佳，在人體纖維組織母細胞培植中，亦顯示極佳的細胞相容性及對細胞無毒性。根據一份詳細的文獻評論，因S/D (Solvent/Detergent)試劑殘留的任何負面影響或毒性，在TISSEEL中皆可被排除。

11 藥物動力學特性

TISSEEL僅限於傷口表面使用。禁止於血管內投予。因此，並無人類血管內的藥物動力學研究。未在不同品種實驗室動物身上，執行藥動學之研究。

纖維蛋白密合劑與內生性的纖維蛋白有相同的代謝機轉，都是藉由纖維蛋白溶解(fibrinolysis)及噬菌作用(phagocytosis)。

12 臨床試驗資料

以本藥品 (含bovine aprotinin或synthetic aprotinin) 執行之臨床試驗

本品在一前瞻性、具對照組、隨機、單盲、多中心之臨床試驗中，與手動紗布按壓方式做比較，包含140位以擴充性聚四氟乙烯 (expanded polytetrafluoroethylene, ePTE) 移植替換 (上、下肢之動脈/動脈繞道及透析用動靜脈瘻管(AV shunt)) 之血管手術病人。受試者接受標準劑量之肝素，達到主要療效指標(primary endpoint)後才投予魚精蛋白(protamine)，由外科醫師判斷在術中是否持續長期抗血小板之治療。

若受試者其試驗之縫合處(如縫線)，在施行外科止血術後仍持續出血時，則隨機分派至試驗組或對照組。合格出血(Eligible bleedings)之定義為，在以止血鉗(clamping)或治療前，至少25%縫合處出血、至少5處縫合處出血或縫針處有脈動型或噴射型出血。

關於主要療效指標(當縫合處於4分鐘後達到止血且維持止血至手術結束)，單次給予TISSEEL於統計上明顯優於對照組 ($p < 0.0001$; likelihood ratio chi-square test; 2.5% one sided; [ITT])。

縫合處於4分鐘內止血且維持至手術縫合

	TISSEEL	手動按壓
意向分析 (Intent to Treat analysis)	44/70 (62.9%)	22/70 (31.4%)

TISSEEL以前瞻性、平行設計、隨機的、雙盲的、多醫學中心的臨床試驗對照之前單一道病毒去活性步驟配方的產品，在317名進行心肺繞道心臟手術及中央胸骨切開術的病人身上進行評估。如果採用傳統的手術無法達到止血效果，就會以TISSEEL或對照組產品(單一道病毒去活性步驟產品)治療病人。治療目標是要在投藥5分鐘內止血，並維持止血狀況直到手術縫合傷口。其結果，根據單邊97.5%信賴區間顯示，在成功治療的病人身上，TISSEEL(兩道去病毒活性步驟產品)不比之前的配方(單一道病毒去活性步驟)差。

5分鐘內止血且維持至手術縫合

	TISSEEL (兩道病毒去活性步驟)	Fibrin sealant (單一道病毒去活性步驟)
開始治療時	127/144(88.2%)	129/144(89.6%)
原案分析後	108/123(87.8%)	122/135(90.4%)

本藥品未能證實用於神經外科及可能與腦脊髓液或硬腦膜接觸的侵入性外科手術中 (如耳鼻喉科、眼科和脊髓外科) 的縫合支援。

前一代產品Tissucol Duo Quick之療效安全性資料

「以至少4,706病人的臨床試驗顯示有效的止血、癒合及組織黏著效果。這些臨床試驗是採用多術專業外科手術領域、外科手術過程、及運用技術，包括但不限於內視鏡治療 (339人)、血管手術 (483人，包括心臟血管手術)、腸胃吻合術 (114)、神經外科手術 (511人)、孩童使用經驗 (4-134個月，14人)。」

「本藥品與Tissucol Duo Quick之成分差異主要在本藥品之Factor XIII含量為0.6-5.0 IU/ml而Tissucol Duo Quick之Factor XIII含量為10-50 IU/ml。」

13 包裝及儲存

13.1 包裝

Sealer protein與thrombin兩種溶液充填在有雙針筒、立即可用、且僅供單次使用的polypropylene材質的注射器內，並以封閉蓋塞住出口。

包裝內容：

含PRIMA注射器之包裝內容：

- 1 ml、2 ml 或 5 ml 之Sealer protein溶液及 1 ml、2 ml 或 5 ml 之Thrombin溶液，預先充填於以端蓋密封之雙腔室注射器，包裝在兩層袋子中，並附有一個套組含 2 個連接件及 4 個施用套管針(鈍的)。

或

含AST注射器之包裝內容：

- 1 ml、2 ml 或 5 ml 之Sealer protein溶液及 1 ml、2 ml 或 5 ml 之Thrombin溶液，預先充填於以端蓋密封之雙腔室注射器，包裝在兩層袋子中，並附有一個套組含 2 個連接件、4 個施用套管針(鈍的)和一個雙活塞推桿。



包裝大小：

TISSEEL有下列幾種包裝：2 毫升(1毫升+1毫升)、4 毫升(2毫升+2毫升)、10 毫升(5毫升+5毫升)。

並非所有包裝都有上市。

運用本產品所需的附加裝置可經由百特醫療產品股份有限公司取得。

13.2 效期

兩年。

13.3 儲存條件

須冷凍運輸與儲藏(於 -20°C或更低溫)，直到使用前才可中止冷凍。

請存放於原包裝盒內以避免光照。

13.4 儲存注意事項

解凍後的溶液若在室溫下(最高25°C)存放於未開封及無毀損的消毒包裝內，72小時內仍可使用。

若解凍後的溶液未能於72小時內使用就必須丟棄。

不論任何情況，請勿重新冰凍或再冷藏解凍後的溶液。

15 其他

棄置

任何未用罄或廢棄物質應遵從當地規定處理。

版本日期：2022 年7月

製造廠

TAKEDA MANUFACTURING
AUSTRIA AG

A-1220 VIENNA, INDUSTRIESTRASSES 67, AUSTRIA.

藥商

百特醫療產品股份有限公司

臺北市大安區敦化南路2段95號28樓