

## 1. 藥品名稱：

“百特”組織修復凝合劑(第二代) /TISSEEL Solution for sealant

許可證字號: 衛署菌疫輸字第 000925 號

## 2. 組成成份的質與量：

### 組成 1. TISSEEL 溶液

每一毫升 Tisseel 溶液含有：

|   |                        |
|---|------------------------|
| Human fibrinogen (as Clottable Protein) | 72-110 mg <sup>1</sup> |
| Human Factor XIII                       | ≤10 IU                 |
| Aprotinin (bovine)                      | 3000 KIU <sup>2</sup>  |
| 賦形劑(Excipient):<br>Polysorbate 80       | 0.6 – 1.9 mg/ml        |

### 組成 2: Thrombin 溶液

每一毫升含有：

|                  |                     |
|------------------|---------------------|
| Human thrombin   | 500 IU <sup>3</sup> |
| Calcium chloride | 40 μmol (5.88 mg)   |

1. 總 Protein 含量為 96-125mg/ml
  2. 1EPU 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
- 賦形劑詳細內容請看 6.1

## 3. 藥學形式

纖維蛋白密合劑溶液。

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。

## 4. 臨床特性

### 4.1 適應症

心臟血管外科手術(需施行心肺血管繞道術者)之輔助止血。

### 4.2 劑量和給藥方式

TISSEEL 僅限於有經驗的醫師使用。

#### 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。

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)。

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封劑逐漸被吸收，建議儘可能使用薄薄一層的 TISSEEL 即可。

#### 使用方法

用於創傷表面。

如 6.6.描述的準備本溶液。

使用本產品前，需儘可能維持傷口表面的乾燥。詳細的指示請看 6.6.。

#### 4.3 禁忌症

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。

對本產品任何活性成份或賦形劑過敏的人。

#### 4.4 特殊警語及注意事項

僅限使用於創傷表面。勿血管內投予使用。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。

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。

就如使用任何含蛋白質產品一般可能會產生過敏反應，過敏反應的症狀包括蕁麻疹、全身性的蕁麻疹、胸悶、呼吸困難、低血壓及過敏。若產生上述症狀，應立即停止投予本劑。

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患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 FIBRIN SEALANT VH S/D 而導致這些病患的風險增加。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。

注射 TISSEEL 於軟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。太厚的纖維蛋白凝塊(fibrin clot)可能會妨礙產品的療效及傷口的癒合過程。

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

TISSEEL 溶液及 Thrombin 溶液是由人類血漿提煉。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或其他病原體。

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)的病患，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。

#### 4.5 與其他藥品的交互作用及作用形式

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。

#### 4.6 懷孕及授乳婦女

對於懷孕期及哺乳期的成人，纖維蛋白密合劑的控制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，方才處方給懷孕及哺乳期的婦女。

#### 4.7 駕駛與機器使用能力的影響

無相關。

#### 4.8 副作用

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(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、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、或已知對牛蛋白(aprotinin)(請看 4.4)或其他任何本產品組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牛蛋白(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 4.4)

關於傳染病病原的安全性請看 4.4。

下面為三個臨床試驗中得到的副作用報告。其中並無嚴重事件。

在心血管手術的臨床研究中，157 名以 TISSEEL 治療的病患中，有 2 個纖維蛋白雙合蛋白(fibrin D-dimer)檢驗值增加的案例。然而其數值並未超過這類手術文獻中報告的數值。術後雙合蛋白(D-dimers)增加至少有一部份是因於纖維蛋白密合劑的遞降分解。

在一項腋窩淋巴結切除術的研究中，有 79 名病患以 TISSEEL 治療。最常發生的副作用是血清腫(13 件)與肢體疼痛(4 件)。然而在本研究中，血清腫與治療措施造成的疼痛的平均發生率(與產品相關或不相關的)，在 TISSEEL 治療組與未使用的控制組之間(21.5% v.s. 18.3%)是相當的。其他已報告的不良事件有：噁心，術後傷口感染與治療措施造成的疼痛(post-procedural pain)各 2 件，體溫升高，纖維蛋白分解物增加，感覺障礙，皮疹，腋靜脈血栓形成及血壓下降各 1 件。

在一項髖關節置換術研究中，有 53 名病患以 TISSEEL 治療。未觀察到與本產品有關的不良事件。

下表乃根據全身器官類別，條列從心血管手術與淋巴結切除術的研究中發現的不良事件。顯示的頻率乃依據這些研究中接受治療的病患數目而定，因為這兩項研究的適應症相當不同，無法合併其數據。

| 身體器官類別    | 不良事件       | 不良事件數/治療病患數 |
|-----------|------------|-------------|
| 血液與淋巴系統障礙 | 纖維蛋白雙合蛋白增加 | 2/157       |

|               |           |       |
|---------------|-----------|-------|
|               | 纖維蛋白分解物增加 | 1/79  |
| 神經系統障礙        | 感覺障礙      | 1/79  |
| 胃腸障礙          | 噁心        | 2/79  |
| 皮膚與皮下組織障礙     | 皮疹        | 1/79  |
| 肌肉骨骼與結締組織障礙   | 肢體疼痛      | 4/79  |
| 傳染與侵染         | 術後傷口感染    | 2/79  |
| 受傷、中毒、手術併發症   | 血清腫       | 13/79 |
| 血管障礙          | 腋靜脈血栓形成   | 1/79  |
|               | 血壓降低      | 1/79  |
| 一般障礙及與給藥部位的狀況 | 治療措施造成的疼痛 | 2/79  |
|               | 疼痛        | 1/79  |
|               | 體溫升高      | 1/79  |

下面列舉的副作用報告建立於本產品上市後的使用經驗。

免疫系統障礙：過敏反應、過敏性休克。

心臟障礙：心搏徐緩、心跳過速。

血管障礙：血壓降低、血腫（未明示部位的）。

呼吸、胸腔及縱膈膜障礙：呼吸困難。

腸胃障礙：噁心、腸阻塞。

皮膚及皮下組織障礙：蕁麻疹。

一般障礙及與給藥部位的狀況：潮紅、傷口癒合遲緩、水腫、發燒。

受傷、中毒及手術併發症：血清腫。

#### 4.9 藥物過量

目前尚無藥物過量的報告。

### 5. 藥理學的特性

#### 5.1 藥物藥效學特性

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。

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纖維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。本劑含有牛蛋白(aprotinin)作為抗纖維蛋白溶解劑以預防纖維蛋白凝塊過早分解。

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患身上進行評估。如果採用傳統

的手術無法達到止血效果，就會以 TISSEEL 或控制組產品(單一道病毒去活性步驟產品)治療病患。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，在成功治療的病患身上，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<br>(兩道病毒去活性步驟) | Fibrin sealant<br>(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%)                 |

研究結果顯示，不論是在臍關節置換術研究關於關節置換術後失血，或是淋巴結研究關於切除腋窩淋巴結術後引流持續時間，TISSEEL 治療組與未使用 TISSEEL 治療的控制組並無顯著差異。

## 5.2 藥物動力學的特性

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。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)。

## 5.3 臨床前安全性數據

為驗證其功效，分別在 4 種動物身上，儘可能模擬病患的情況來進行活體實驗。關於首要的及次要的止血，甚至傷口癒合，TISSEEL 皆顯示有效。

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。

## 6. 藥物的詳細說明

### 6.1 賦形劑

成份一：Tisseel 溶液：

人類白蛋白(Human albumin)，組胺酸(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)。

### 6.2 不相容性

除了 6.6 列舉的溶液外，請勿將本藥品與其他藥物混合。

### 6.3 保存期限

TISSEEL 的保存期限是兩年。使用期限載明於包裝盒。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。

### 6.4 儲藏之特別注意事項

須冷凍儲藏(於 -18°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。

### 6.5 包裝外觀與組成

Tisseel 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，並以矽橡膠塞封住出口。

#### 包裝內容：

—在 1 個立即可用的雙針筒注射器中，1 個針筒已預先充填 1ml、2ml 或 5ml 的冷凍 Tisseel 溶液（含牛蛋白），另 1 個針筒則已充填 1ml、2ml 或 5ml 的 Thrombin 溶液。

—含有注射器的套組(=DUO set)中包含兩個連接物件及四個注射套管針(鈍的)和一個雙注射器活塞。

#### 包裝大小：

TISSEEL 有下列幾種包裝：2 毫升、4 毫升、10 毫升。

並非所有包裝都有上市。

運用本產品所需的附加裝置都可經由百特醫療產品股份有限公司取得。

### 6.6 棄置注意事項及其他操作

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。

#### 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。並由一個保護頭封住該注射器的噴嘴，每一個針筒又被一個矽橡膠塞子封閉住。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。

為良好混合兩種溶液和最適宜的混合物凝固化，將兩個密封的成份回溫到 33-37°C。一定要避免回溫超過 37°C。

建議以 33-37°C 的無菌水浴來解凍及加熱這兩個密封的成份。水浴的溫度絕不可以超過 37°C。為監測預先定義的溫度範圍，水溫必須以溫度計控制，如有必要則需換水。若用無菌水浴來解凍及加熱，需從鋁塑膠袋中移除已預先充填的雙針筒注射器。解凍完畢後，再移除雙針筒注射器的保護蓋，並立即裝上注射套管針。除非 TISSEEL 已完全解凍，否則切勿使用。

雙針筒，立即可用的注射器可依下列三個方法解凍。

用無菌水浴來解凍及加熱所需的時間，如表一 所列：

表一. 無菌水浴解凍及加熱時間

|       |                     |
|-------|---------------------|
| 包裝大小  | 解凍及加熱期間 (不含鋁塑膠袋的產品) |
| 2 ml  | 5 分鐘                |
| 4 ml  | 5 分鐘                |
| 10 ml | 12 分鐘               |

也可以選擇用培養箱(incubator)以 33°C至最高 37°C的溫度，將這兩個密封的成份加熱解凍。  
以培養箱(incubator)解凍及加熱的時間如表二所列，所需時間長短以盛裝於鋁塑膠袋中的產品為準。

表二. 在培養箱中以 33°C至最高 37°C解凍及加熱所需時間

|       |                         |
|-------|-------------------------|
| 包裝大小  | 在培養箱中解凍及加熱的時間(產品在鋁塑膠袋中) |
| 2 ml  | 40 分鐘                   |
| 4 ml  | 85 分鐘                   |
| 10 ml | 105 分鐘                  |

第三個方法是以室溫解凍本產品。表三中所列時間為室溫下解凍至少所需的時間。解凍後，須將本產品儲存於室溫，且須於 72 小時內使用完畢。

以室溫解凍時，在使用前須另外用培養箱短暫加熱至 33°C到最高 37°C。培養箱的解凍時間也分別列於表三中。

表三. 以室溫解凍及加熱所需時間，之後在使用前，再放入培養箱中加熱，溫度為以 33°C至最高 37°C：

| 包裝大小  | 室溫加熱的時間<br>(產品在鋁塑膠袋中) |   | 室溫解凍後在培養箱加熱至 33°C到最高<br>37°C(產品在鋁塑膠袋中) |
|-------|-----------------------|---|--|
| 2 ml  | 60 分鐘                 | + | 15 分鐘                                  |
| 4 ml  | 110 分鐘                | + | 25 分鐘                                  |
| 10 ml | 160 分鐘                | + | 35 分鐘                                  |

**注意：請勿以手溫熱本產品！**

唯有在剛要使用前，方可將雙針筒，立即可用的注射器自塑膠袋中移出。立即使用前才可取下注射針筒的保護蓋。

Tisseel 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。

已解凍的 Tisseel 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 Tisseel。

**注意：請勿微波加熱 Tisseel。**

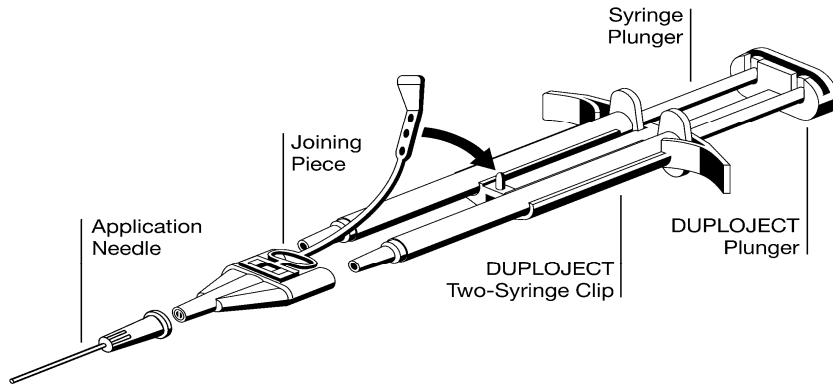
解凍後的 Fibrin 密合劑可存放於無菌狀態下，室溫 72 小時內仍可使用。

解凍後的 TISSEEL 不可重覆冷凍或再次儲存於冰箱 (冰箱溫度將使密合劑蛋白成份形成膠狀)。

**如何使用**

使用時，將含有充填 Tisseel 溶液及 Thrombin 溶液的雙針筒立即可用的注射器，以連接裝置 (joining piece) 連接到注射套管針上，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裝置 (joining piece)，在此混合並注入共用的注射套管針。

操作說明



—連接二個針筒的噴嘴至連接裝置，並確認緊密固定，以安全皮帶繫緊，以確保連接裝置不會掉落。若安全皮帶斷裂，請使用備用的連接裝置。若兩者皆已斷裂，只要確保能緊密連結沒有滲漏的危險，本器材仍可以使用。

—將注射套管針固定在連接裝置。除非應用在即，否則不可排出任何留在連接裝置及注射套管針內的空氣，以免注射套管針會阻塞。

—將 Tisseel-Thrombin 混合溶液投與至所需治療區域表面，或需要密合部位的表面。

若纖維蛋白密合劑的使用中斷時，套管針會立即阻塞。只有在密合治療再開始前，才可立即替換套管針。若連接裝置開口阻塞，要使用包裝中備用的連接裝置。

#### 注意：

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

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：在內視鏡中使用，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。

在投與二種成份於受傷區域後，在所欲治療的區域持續輕壓 3-5 分鐘，以固定黏著部分，確保密合劑與周圍組織緊密附著。

某些生物共生性物質的運用，例如 collagen fleece，可作為媒介物或增強材料。

#### 棄置

任何未用罄或廢棄物質應遵從當地規定處理。

#### 7. 行銷授權持有人

Baxter AG, Industriestrasse 67, A-1221 Vienna

#### 8. 行銷授權號碼

L.nr. 2-00071

#### 9. 首次授權/更新授權日期



1991 年 11 月 7 日/2007 年 12 月 19 日

**10. 原文修正日期**

2008 年 3 月

**11. 藥物取得**

本產品唯有經由處方及藥師取得，禁止重複調劑。

製造廠：Baxter AG, Vienna, Austria

製造廠廠址: Industriestrasse 67, A-1220 Vienna, Austria

藥商：百特醫療產品股份有限公司

台北市敦化南路二段216 號15 樓

版本修正日期：2008 年 6 月 19 日