“百特”組織修復凝合劑

衛署菌疫輸字第 000769 號

Tissucol Duo Quick

本藥限由醫師使用

1. 藥品名稱

Tissucol Duo Quick

含兩種組成密合劑

須冷凍儲存

*Quick=快速密合(請看 6.62)

2. 組成 (活性成份的性質與含量)

冷凍儲藏的 Tissucol 溶液

每一毫升含有：

Clottable Protein	75-115 mg
Thereof Fibrinogen	70-110 mg
Plasma fibronetin	2- 9 mg
Factor XIII	10-50 U[1]
Plasminogen	0.04-0.12 mg
Aprotinin (bovine)	1.67EPU[2] (=3000KIU)

冷凍儲藏的 Thrombin 溶液

每一毫升含有：

Thrombin	500 IU[3]
Calcium chloride. $2H_2O$	40 µmol = 5.88 mg

1. 每 1 單位血液凝固因子 Faktor XIII 相當於 1 毫升新鮮血液裏的 Factor XIII 活性
2. 1EPU 相當於 1800 KIU(Kallidogenase Inactivator Units)
3. 1 國際單位(IU)的人體 Thrombin 定義為在 0.0853 毫升中的第一國際標準人體 Thrombin 活性(Code 70/157)

3. 產品組合

該產品是一個含有二種組成的生物性密合劑。主要組成(Tissucol 溶液及 Thrombin 溶液)充填在注射針筒，並經冷凍儲藏，使用前須先解凍。 而且是採 Duploject 系統。另外， 兩個連接物件及四個投藥針頭也是採用雙層無菌包裝。

4. 臨床說明

4.1 適應症

適用於心臟外科手術 Redo cardiovascular operations 止血

4.2 劑量和使用方法

Tissucol 溶液的需要量依據所需密合、覆蓋區域表面積或需要包覆之缺損部位大小而訂，亦與投與的方式有關。

隨著 Fibrin 黏著表面厚度，它所吸收的時間就增加。

依據黏著表面積的基準所列出的表格如下:

包裝大小	投藥方式: 投藥針頭 (6.6.2.1.1)與投藥導管(Pkt. 6.6.2.1.3)	噴霧面積 (Pkt. 6.6.2.1.2)
Tissucol Duo Quick 0.5 ml	≤ 5 cm^2	12.5 - 50 cm^2
Tissucol Duo Quick 1.0 ml	≤ 10 cm^2	25 - 100 cm^2
Tissucol Duo Quick 2.0 ml	≤ 20 cm^2	50 – 200 cm^2
Tissucol Duo Quick 5.0 ml	≤ 50 cm^2	125 - 500 cm^2

Tissucol 溶液和 Thrombin 溶液主要用於人體組織，或和一些生物相容性物質(biocompatible)共用。

4.3 禁忌症

已知對牛蛋白(aprotinin)過敏或對其它的產品成分過敏者。

因為曾觀察到嚴重的過敏反應及可能發生血小板栓塞現象，因此必須避免注入到鼻黏膜。

因為觀察到嚴重的過敏反應及可能發生血小板栓塞現象，因此因避免注入到鼻黏膜。

因為 TISSUCOL 溶液含有高劑量的 aprotinin (1.67EPU /ml)，會延遲 fibrin 密合劑的吸收，而且無法排除其引起纖維化的可能性，因此不可用於神經吻合術 (neuroana-stomoses)的密合。通常神經吻合術的密合只能用含有大約 0.06 EPU/毫升 aprotinin 的 TISSUCOL 溶液, 這樣 fibrin 密合劑就能夠在短時間內(大約兩天)完全被吸收。而 Tissucol Kit 可使用在這案例上.

在缺乏額外的止血措施下請勿使用於動脈或較嚴重的靜脈出血

4.4 警語與使用時之注意事項

警語

一般而言，TISSUCOL 及 Thrombin 溶液是不可注射使用的。因為其可能產生過敏反應，而且血管內注射有引發血栓栓塞的危險，二者都有致命的危險。尤其在進行冠狀動脈繞道手術時，應小心使用本品以降低因血管內使用而引起的任何風險。然而在完善的評斷下如擬將 TISSUCOL 和/或 Thrombin 溶液注射入組織或血管，此時應依據個別案例謹慎進行危險性及效益的評估。

黏膜下注射 fibrin 密合劑進入中空的器官 (胃、十二指腸)，應注意下列狀況：

1. 將針頭插入器官壁時，可能會造成穿孔的意外，但造成鄰近器官或血管受傷的案例則少見。
2. 於治療器官及十二指腸潰瘍的手術中，尚未觀察到因不小心的血管穿刺及血管內注射 fibrin 密合劑而引發血栓栓塞

的案例，但不能因此排除其可能性。

3. 黏膜下注射本藥，可能會造成黏膜 (tunica mucosa) 或肌層膜 (tunica muscularis propria)間之機械性 (物理性) 分離，在少數病例可能導致血管受損及局部壁內血腫的形成

應避免注射本藥於鼻腔黏膜。因為曾觀察到嚴重過敏反應及血栓栓塞的現象。

Fibrin 密合劑可藉由加壓氣體以噴霧方式投藥(圖 2)。使用任何加壓氣體/空氣投與之藥品，皆伴有氣體栓塞、氣腫及組織、器官破裂的危險性，且這些危險可能是致命的。

Fibrin 密合劑僅可使用 TISSOMAT 噴灑到可以看見的部位。而噴灑所需要的最短距離為 10 公分。因此，結合使用 DUPLOJECT，Tissomat 和 Spray Set 時不可使用於身體內部。

使用者在利用其他廠牌之噴灑裝置來配合 Tissucol 時應小心，只有良好符合的裝置才有最高安全保障。

Tissucol Duo Quick 是人體血液製劑。當投與由人類血液製成之藥品時，因傳染源 (包括至今未知來源) 傳送而染病的可能性尚無法完全排除。

因此須設定嚴格條件以篩檢捐贈者，所捐贈的血漿必須經過檢測及篩選，同時管制血漿混合液(plasma pool)。在製程中採取病毒去除及去活化的步驟。

為將風險降到最低而施行下列措施: 對血漿混合液 (plasma pool)中 HIV-1、HIV-2、HBV 及 HCV 的基因物質進行病毒基因序列聚合酵素鏈反應 (HIQ-PCR)。排除單一捐贈者(single donors)，對單次捐血進行檢疫 (quarantine for each single donation)及回溯計劃(Look-back Program)。

由於病毒去除及去活化的過程對某些無外膜套的病毒例如: Parvovirus B19 病毒以及未名病毒效果較差。而免疫不全的病人以及血清呈陰性反應的孕婦若感染 Parvovirus B19 病毒時會引起嚴重的併發症(例如: 於孕婦是胎兒水腫，而免疫不全的病人為再生不良性貧血 (aplastic anemia)。

Tissucol 溶液所含的牛蛋白(bovine aprotinine)皆特別篩選自無狂牛症國家。依據目前科學水準而言，得狂牛症之風險並不明顯。

藥盒上有可撕取的批號標籤，可供應用本品時撕下作為醫院記錄。

* HIQ-PCR 意指 Hyland Immuno Quality-Assured Polymerase Chain Reation

使用時之注意事項

為防止密合劑附著， 在接觸密合劑之前應先將手套及器械以無菌生理食鹽水潤溼。

盡可能在使用 TISSUCOL 及 Thrombin 溶液前，將需密合部位旁之所有組織遮蓋。

4.5 與其它藥品的交互作用

目前尚未發現

4.6 懷孕及哺乳

目前尚未有報告指出懷孕及哺乳期間使用的不良反應。但是, 在懷孕期間， 所有的藥物都必須在醫生嚴格的指示下才可服用。

4.7 駕駛與機器使用能力的影響

在交通與操作機器上並沒有多大的影響。

4.8 副作用

對牛蛋白或其他成份會過敏者有可能產生過敏或類過敏反應。重覆投藥後產生抗體之可能性亦無法排除。

假如症狀需要治療，應適當給予,例如：給予抗組織胺、corticoids 及 adrenaline。

本品不應用於血管內，因為有可能引起過敏反應以及/或引發血栓栓塞併發症，二者都有致命的危險。尤其在進行冠狀動脈繞道手術時，應小心使用本品以降低因血管內使用而引起的任何風險

4.9 藥物過量

該產品在使用中若不慎覆蓋在欲處理以外之部位， 應儘可能移除(例如: 可透過手術刀幫助)

Tissucol 為白色物質極易於辨認。

5. 藥物特性

5.1 藥物藥效學特性

該產品是模仿人體凝血過程的最後步驟在數分鐘內形成生理性 fibrin 架構。 這 fibrin 架構是一個三維化的網狀結構。 隨後增殖為纖維纖母細胞。 這纖維纖母細胞所添入的膠原合成能幫助受傷部位的組織連結。

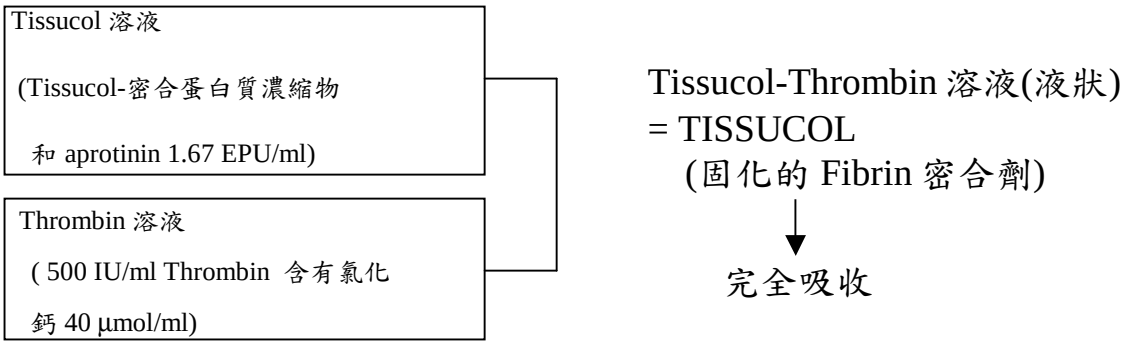
在這同時纖維蛋白(fibrin) 漸漸被吸收，組織形態上與血管外的纖維蛋白(fibrin)被分解是相同。 fibrin 分解的速度，一方面是周圍組織的纖維蛋白溶解活化物(fibrinolytic activity)與所移入的顆粒細胞(granulocytes)及吞噬細胞 (macrophages)，而另一方面是受纖維蛋白溶解(fibrinolysis) 抑制劑 aprotinin 含量的影響。 纖維蛋白溶酶原 (plasminogen) 在 Tissucol 溶液裏含量極少，由周圍組織釋放纖維蛋白溶酶活化物(plasminogen activators)活化纖維蛋白溶酶原(plasminogen)進而轉變成纖維蛋白溶酶 (plasmin)， 此酶分解纖維蛋白(fibrin)把它分解成連續的小型可溶性的纖維蛋白分解產物(FDP)，此纖維蛋白分解產物(FDP)由顆粒細胞(granulocytes) 及吞噬細胞 (macrophages)吞噬分解，進入傷口組 織與纖維母細胞 (fibroblasts) 繼續被分解。

凝血酶(Thrombin)與抗凝血酶 III (Antithrombin III)形成一個複合物，在有 Aprotinin 與鈣離子存在之下會將此複合物分解。

5.2 藥物動力學特性

將 TISSUCOL－Thrombin 兩種溶液混合，如此會產生黏稠的 TISSUCOL－Thrombin 溶液，快速形成一個白色、有彈性的物質，可緊緊附著在組織上。固化的 Fibrin 密合劑在傷口癒合過程的 1-2 星期中可完全被吸收。

該過程之說明請見下列流程圖：



5.3 安全性臨床數據

基於其性質和其應用方法及作用機轉(通常是單一，在某些特殊案例下重覆使用數 ml，局部作用) ，缺乏 Tissucol Duo Quick 在急性、亞急及慢性毒理或致癌性或免疫刺激之臨床前安全數據。 Tissucol Duo Quick 裏所含的蛋白質或氯化鈣溶液並無突變(Mutagenic)效應。

以老鼠進行的動物試驗證明 Tissucol Duo Quick 在局部毒性上是安全的。

對老鼠靜脈注射高劑量的 aprotinin，並無胚胎毒性(embryotoxic)或畸胎反應。

6. 藥物說明

6.1 賦形劑

TISSUCOL 溶液:
人類白蛋白(Human albumin)， 氨基乙酸(glycin)，氯化鈉(sodium chloride)， trisodium citrate，多醣類 80 (polysorbate 80)， creatine-monohydrate，注射用水(water for injections)

Thrombin 溶液:
人類白蛋白 (Human albuman)，氯化鈉(sodium chloride)，氨基乙酸(glycine)，氯化鈣(calcium chloride)，注射用水(water for injections)

6.2 交互作用
因為 Tissucol 溶液及 Thrombin 溶液接觸到含有下列物質之溶液，會被破壞：酒精、碘或重金屬 (如含在殺菌劑中者)，因此在使用 fibrin 密合劑之前，應將上述物質移除。

6.2 交互作用

因為 Tissucol 溶液及 Thrombin 溶液接觸到含有下列物質之溶液，會被破壞：酒精、碘或重金屬 (如含在殺菌劑中者)，因此在使用 fibrin 密合劑之前，應將上述物質移除。

6.3 保存期限

24 個月
過了包裝上所顯示的日期，該產品就不能再使用

6.4 特別儲存方式

儲存於低於 -18°C 的溫度，直到使用前才可中止冷藏。使用前請存放於盒內以避光及保護此產品。
應置於兒童無法取得之處。

6.5 包裝外觀與組成
二個冷凍儲藏的 TISSUCOL 與 Thrombin 溶液預先分別充填在 Polypropylene 材質之注射針筒內。

6.6 使用指示

6.6.1 TISSUCOL DUO Quick 的解凍及回溫
良好的 TISSUCOL DUO Quick 使用步驟如下：在使用前，將存於塑膠袋內之二個密合劑依其包裝大小置於室溫下 20/30/50/90 分鐘。在使用之際將密合劑加溫至體溫(不可超過 37°C)，如此可降低 Tissucol 溶液的黏稠度及協助兩溶液的混和固化。超過 37°C 將會造成 Tissucol 溶液的熱凝結(heat coagulation)。

如果是在手術中方決定使用本品，可以將 TISSUCOL DUO Quick－拆除塑膠袋後－在數分鐘內以手動解凍及回溫或放入已滅菌的水中至不可超過 37°C。
在解凍和保護蓋取下後，應立即使用 Tissuco Duo Quick。
解凍後但未使用之 TISSUCOL DUO Quick 可貯存於密封、無破損及無菌的室溫下 48 小時，再使用。
任何情況下都應避免儲於冰箱或重覆冷凍(冰箱溫度將使 Tissucol 溶液形成膠狀)。

Tissucol Duo Quick 只有在解凍後，其 TISSUCOL 溶液狀如蜂蜜時才可使用(當將 DUPLOJECT 傾斜或倒轉時，預充填針筒內的氣泡會慢慢上升)。

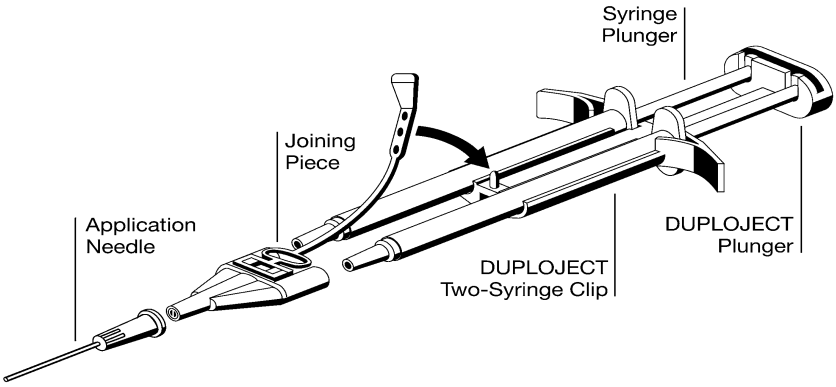
如果 TISSUCOL 溶液回溫至體溫後其稠度如同凝膠般時，有可能冷凍過程受到干擾而產生質變。此時，不可再使用此 Fibrin 密合劑。

解凍的時間必須紀錄在附卡上。

6.6.2 投藥方式
在將密合劑各成份混合後，Fibrin 密合劑在高濃度的 Thrombin 溶液 (500 IU/ml) 之下，幾秒鐘就會凝固。當需要較多時間投藥或估算時(例如以預混合的方式同步投與)，則需選擇不同包裝的 TISSUCOL，此時可預備使用 4 IU/ml Thrombin 溶液。
在投與二種成份於大約受傷區域後，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。

各密合劑可以下列方式投與：

6.6.2.1 同步投與
TISSUCOL Duo Quick 含各別溶液的針筒分別固定於 DUPLOJECT (兩針筒夾)上，如此可同步投與相同劑量的 Tissucol 溶液及 Thrombin 溶液以達到最佳纖維密合效果。



插圖一: Duploject 和兩個針頭筒 連接裝置和投藥用針

6.6.2.1.1
無菌 DUPLOJECT 包含可固定兩個相同容量拋棄式針筒的支架夾，以及一個推進器。為使二者用量相同，使用時兩者經由連接裝置 (joining piece)注入共用的注射針並在此混合。

操作說明
—移除保護蓋並連接二個針筒的噴嘴至連接裝置，並確認緊密固定，以皮帶繫住支架，以確保連接裝置不會掉落。
—將注射針頭固定在連接裝置。
除非應用在際，否則不可驅除任何留在連接裝置及針頭內的空氣，以免針頭的開口會阻塞。
—將 TISSUCOL-Thrombin 溶液投與至所需治療區域。
當以 DUPLOJECT 及投藥針頭投與各密合劑却發生生流動凝滯時，應替換一個新的針頭，再開始密合治療 (包裝內有三個預備用針頭)。
只有在密合治療再開始前，才可替換針頭。否則會造成連接裝置開口阻塞 (在此情況下，則要使用備用的連接裝置)。

6.6.2.1.2 使用 DUPLOJECT、噴霧頭及 TISSOMAT 同步投與
在處理大範圍的受傷區域時，如組織移植 (皮膚) 或停止慢性滲血，TISSUCOL 可以以 DUPLOJECT 加上噴霧投藥。在 DUPLOJECT 系統裏，兩種 Tissuco 和 Thrombin 溶液所充填的注射噴頭形成兩個出口。
這兩種溶液經由兩個分開的發射噴管，在加壓空氣氣流中，互相噴灑，重疊並混合著。 這控制器能調節加壓空氣氣流 (例如: 空氣、氮、二氧化碳)。

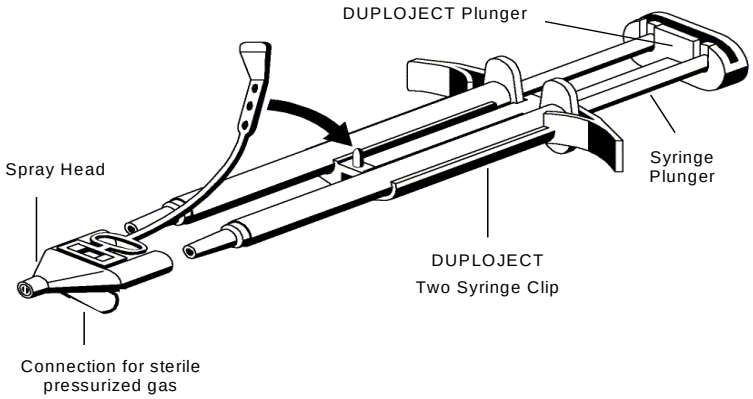
注意
在“4.4 警語與使用時之注意事項”有提到，應特別小心注意。本投藥方式的詳細說明，請見噴霧裝置的說明書

6.6.2.1.3 使用 DUPLOJECT 加上投藥導管同步投與
在難以接觸到的手術部位或使用內視鏡或套管針時，可採用 DUPLOJECT 加上投藥用導管投與 Tissuco 溶液及 Thrombin 溶液。

注意
本投藥方式的詳細說明，請見投藥用導管的說明書。
“ Applikation Catheter Duplocath 25”；“ Applikation Catheter Duplocath 35 M.I.C.”和 “ Applikation Catheter Duplocath 180”

6.6.2.2 接續投與

採取這種投藥方式時，需將二個針筒自支架夾上取下，並分開投與。
將 TISSUCOL 溶液投與至需密合區域的一側表面，再將同量的 Thrombin 溶液投與至另一側表面，接著再將這二面黏接。因為高濃度的 Thrombin 會造成 fibrin 密合劑的快速固化，因此須快速決定及修正擬密合部位。



插圖二: Duploject 和兩個針頭筒及噴射頭(連接到 Tissomat 的導管， 這裡未顯示)

版本修正日期：2004 年 7 月

製造廠：Baxter AG, 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
電　話：02-23785000