

**Códigos:** **1503350, 1503352.**

***Baxter***

# Floseal Matriz Hemostática-Libre de Aguja

**Hemostático Absorbible**

**Instrucciones de uso**

**NO INYECTAR INTRAVASCULARMENTE**

Floseal Matriz Hemostática también conocido como FLOSEAL Matriz no debe inyectarse dentro de los vasos sanguíneos.

**Descripción del dispositivo:**

FLOSEAL Matriz es un Kit que consiste en un componente de Matriz de Gelatina (derivado de bovino), un componente de Trombina (derivado humano), puntas aplicadoras y diversos accesorios de mezcldo. Los accesorios de mezcldo incluyen una jeringa, un conector Luer, un tazón para Trombina, una jeringa prellenada de solución de Cloruro de Sodio y un adaptador de vial para la reconstitución sin aguja. Se incluyen los accesorios de mezcldo para facilitar la reconstitución y mezcla de la Trombina con la Matriz de Gelatina, se incluyen puntas aplicadoras para facilitar la aplicación de FLOSEAL Matriz en el sitio que se va a tratar. (Para el contenido específico del paquete, ver la tabla en la sección “Cómo se suministra”).

La Matriz de Gelatina consta de gránulos de gelatina reticulados, estéril y apirogénica contenida en una jeringa desechable estándar. La Trombina (Humana) es una preparación liofilizada estéril, apirogénica calentada por vapor y tratada con solvente/detergente proveniente de un pool de plasma humano. La solución de Cloruro de Sodio es una solución estéril y apirogénica. Después de la reconstitución de la Trombina liofilizada con la solución de Cloruro de Sodio, la solución resultante contiene 500 unidades\* /mL de Trombina (Humana).

\*La potencia se expresa en unidades, se determina utilizando un ensayo de coagulación frente a un estándar interno de referencia para la potencia, que ha sido calibrado frente a la Organización Mundial de la Salud (OMS) segundo estándar internacional para la Trombina, 01/580. Por lo tanto, una unidad usada en este documento es equivalente a la Unidad Internacional.

La Trombina (Humana) se prepara a partir de una mezcla de plasma humano a través de una serie de etapas de separación y filtración seguida de la incubación de la solución con Cloruro de Calcio con el fin de activar la protrombina a Trombina. La solución de Trombina (Humana) posteriormente se somete a ultra/diafiltración, tratamiento con vapor caliente, solvente/detergente, filtración estéril y liofilización.

La Trombina (Humana) se produce a partir de un pool de plasma humano obtenido de los centros de recolección registrados en EUA. El tratamiento con los pasos, vapor caliente y solvente/detergente, empleados en su fabricación ha demostrado ser capaz de disminuir los virus en forma significativa. Sin embargo, ningún procedimiento ha demostrado ser completamente efectivo para eliminar el factor de infección viral de los derivados del plasma humano (véase “Advertencias”). El procedimiento de fabricación de FLOSEAL Matriz incluye pasos de procesamiento diseñados para disminuir el riesgo de transmisión viral. En la fabricación del componente de Matriz de Gelatina se incluyen diversos pasos que reducen el riesgo de transmisión viral. Los factores de disminución de virus (expresados como log<sup>10</sup>) para la fabricación del componente de Matriz de Gelatina se proporcionan en la tabla de abajo.

Factores de Disminución para la Eliminación y/o Inactivación Viral durante la Fabricación de la Matriz de Gelatina		
Paso de Fabricación	Factor de Disminución de virus analizados	
	BVDV	PPV
Tratamiento base (NaOH)	> 5.4	4,0
Reticulación química	> 5.0	1,1
Tratamiento con calor	> 6.5	1,9

**BVDV:** Virus de la diarrea viral bovina, un modelo para el virus de la Hepatitis C. **PPV:** Parvovirus Porcino, un modelo para virus no envueltos, entre ellos, el virus de la Hepatitis A.

Se incluye un proceso de tratamiento de inactivación viral de dos pasos, vapor caliente y solvente/detergente en la elaboración de la Trombina. Los factores de disminución de virus (expresados como log<sup>10</sup>) para la Trombina se proporcionan en la tabla de abajo.

Factores de Disminución para la Eliminación y/o Inactivación Viral durante la Fabricación del Componente de la Trombina (Humana)						
Paso de Fabricación	Factores de Disminución Promedio [log <sup>10</sup> ] de los virus analizados					
	HIV-1	HAV	BVDV	PRV	MMV	B19V
Captura de masas del precursor de la Trombina	3.2	1.5	1.8	2.5	1.2	1.7
Tratamiento con Vapor caliente	> 5.5	> 4.9	> 5.3	> 6.7	1.0	> 4
Tratamiento con Solvente/Detergente	> 5.3	n.d.	> 5.5	> 6.4	n.d.	n.d.
Cromatografía de Intercambio Iónico	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	3,6	n.d.
Factor de Reducción Total (Overall Reduction Factor) (ORF)	> 14.0	> 6.4	>12.6	> 15.6	5.8	> 5.7
n,d,= no determinado						

**HIV-1:** Virus de la Inmunodeficiencia Humana 1; **HAV:** Virus de la Hepatitis A; **BVDV:** Virus de la diarrea viral bovina, un modelo para el virus de la Hepatitis C; **PRV:** Virus de la pseudorrabia, un modelo para los virus de DNA envueltos, entre estos el virus de la Hepatitis B; **MMV:** Virus Mínimo de los Ratones, un modelo para el Parvovirus Humano B19; **B19V:** Parvovirus Humano B19.

FLOSEAL Matriz es la combinación del componente de la Matriz de Gelatina y la Trombina (Humana) reconstituida. La Trombina debe adicionarse al componente de Matriz de Gelatina antes de usarse. FLOSEAL Matriz es biocompatible y reabsorbible dentro de 6-8 semanas, lo cual es consistente con la curación normal de heridas. FLOSEAL Matriz se diseñó únicamente para administración tópica.

**Indicaciones:**

Está indicado en procedimientos quirúrgicos (distintos a los oftálmicos) como un elemento coadyuvante a la hemostasia cuando el control del sangrado por ligaduras o procedimientos convencionales son ineficaces o no prácticos.

**Contraindicaciones:**

- No inyecte o comprima FLOSEAL Matriz en los vasos sanguíneos. No aplique FLOSEAL Matriz en ausencia de flujo sanguíneo activo, por ejemplo, mientras los vasos sanguíneos estén sujetos con una pinza o desviados, ya que, podría ocasionar coagulación intravascular extensa o incluso la muerte.
- Para evitar el riesgo de una reacción alérgica-anafilatoide y/o de que se presenten eventos tromboembólicos, los cuales pueden amenazar la vida, no inyecte FLOSEAL Matriz dentro de un vaso o tejido.
- No utilizar FLOSEAL Matriz en pacientes con alergias conocidas a los productos de origen bovino.
- No utilizar FLOSEAL Matriz en el cierre de incisiones en la piel porque puede interferir con la curación de los bordes de la misma debido a la interposición mecánica de la gelatina.

**Advertencias:**

- FLOSEAL Matriz contiene Trombina elaborada de plasma humano. Los productos hechos con plasma humano pueden contener agentes infecciosos, como virus, los cuales pueden ocasionar enfermedades. El riesgo de que esos productos transmitan un agente infeccioso se ha disminuido al examinar a donantes de plasma por exposición previa a ciertos virus, al evaluar la presencia de algunas infecciones virales actuales y al desactivar y eliminar algunos virus. A pesar de estas medidas, esos productos todavía pueden transmitir potencialmente enfermedades.

Debido a que este producto es elaborado de sangre humana, puede conllevar el riesgo de transmitir agentes infecciosos, por ejemplo, virus y en teoría, el agente de la enfermedad Creutzfeldt-Jakob (CJD). Todas las infecciones que un médico piense que posiblemente hayan sido transmitidas por este producto deben ser comunicadas por parte del médico u otro prestador de servicios de salud a Baxter, S.A. de C.V. el médico debe platicar con el paciente sobre los riesgos y beneficios de este producto.

- FLOSEAL Matriz no está pensado como un sustituto para la técnica quirúrgica meticulosa y la aplicación adecuada de ligaduras u otros procedimientos convencionales para hemostasia.

- FLOSEAL Matriz no está indicado como un agente hemostático profiláctico.

- El exceso de FLOSEAL Matriz (material no incorporado en el coágulo hemostático) debe retirarse mediante irrigación suave del sitio de aplicación. Se requiere irrigación meticulosa cuando se usa, alrededor, o en la proximidad de agujeros en el hueso, las áreas confinadas al hueso, la médula espinal, el cerebro y/o los nervios craneales.

- El volumen máximo de inflado para FLOSEAL Matriz será de aproximadamente 10-20% después de que se aplique el producto, considérese su efecto potencial en áreas anatómicas circundantes. El volumen máximo de inflado se obtiene dentro de aproximadamente 10 minutos.

- FLOSEAL Matriz no debe usarse si se presenta una infección. FLOSEAL Matriz debe usarse con cuidado en zonas contaminadas del cuerpo. Si hay signos de infección o se desarrollan abscesos en donde se ha aplicado FLOSEAL Matriz, puede ser necesario volver a operar para retirar el material infectado y permitir el drenaje.

- No se ha establecido la seguridad y efectividad de FLOSEAL Matriz para su uso en procedimientos oftálmicos.

- FLOSEAL Matriz no debe usarse para controlar hemorragias o menorragias post-parto.

- No se ha establecido la seguridad y efectividad de FLOSEAL Matriz en niños menores de 2 años y mujeres embarazadas.

- No usar aire para remover el residuo de FLOSEAL Matriz de la punta aplicadora.

**Precauciones:**

*General*

- Únicamente es para un solo uso. No reesterilizar.

- Al igual que otros agentes hemostáticos, las circunstancias que dan lugar a una presión negativa venosa periférica (por ejemplo, la posición del paciente) puede llevar el material al sistema vascular, resultando potencialmente en eventos tromboembólicos amenazando la vida.

- Debido a que la solución de Trombina puede desnaturalizarse por el contacto con soluciones que contengan alcohol, yodo o iones de metales pesados, FLOSEAL Matriz no debe aplicarse antes de que el sitio de aplicación se limpie para eliminar cualquier antiséptico que pueda contener tales sustancias.

- Cuando se coloque en cavidades o espacios estrechos entre tejidos, se recomienda una aproximación suave.

- Al igual que con otros agentes hemostáticos, no succione el material FLOSEAL Matriz en circuitos de desvío cardio-pulmonar extracorpóreo o circuitos de rescate sanguíneos autólogos. Se ha demostrado que los fragmentos de agentes hemostáticos basados en el colágeno pueden pasar a través de filtros de transfusión de 40 µm de los sistemas de depuración sanguínea.

- No usar FLOSEAL Matriz en superficies óseas donde adhesivos, tales como el metacrilato de metilo u otros adhesivos acrílicos, son requeridos para unir dispositivos prostéticos. Ha sido reportado que el colágeno microfibrilar disminuye la fuerza de adhesivos de metacrilato de metilo usados para unir dispositivos prostéticos a superficies óseas.

- FLOSEAL Matriz no debe emplearse para el tratamiento primario de alteraciones de la coagulación.

- No se ha establecido la seguridad y efectividad del uso combinado de FLOSEAL Matriz con soluciones o polvos antibióticos.

- No se ha establecido mediante un estudio clínico aleatorio la seguridad y efectividad de su uso en procedimientos neuro-quirúrgicos y urológicos.

- En procedimientos urológicos, FLOSEAL Matriz no debe dejarse en la pelvis renal o uréteros para evitar puntos potenciales de formación de cálculos renales.

- No deben cortarse las puntas aplicadoras.

*Información para pacientes*

- Actualmente algunos virus, como el parvovirus B19, son particularmente difíciles de eliminar o desactivar. El parvovirus B19 afecta de forma más severa a mujeres embarazadas o a individuos inmuno-comprometidos. Los síntomas de la infección de parvovirus B19 incluyen: Fiebre, somnolencia, escalofríos y escurrimiento nasal seguidos por alrededor de dos semanas después de salpuldido y dolor de articulaciones. Se debe animar a los pacientes a consultar a su médico si aparecen esos síntomas.

*Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de la fertilidad*

- No se han realizado estudios a largo plazo con animales para evaluar el potencial carcinogénico de FLOSEAL Matriz ni estudios para determinar el efecto de FLOSEAL Matriz sobre la fertilidad.

*Uso en el embarazo*

- No se sabe si FLOSEAL Matriz pueda ocasionar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas o si pueda afectar la capacidad reproductiva. FLOSEAL Matriz debe administrarse a mujeres embarazadas sólo si es realmente necesario.

**Eventos adversos de FLOSEAL Matriz:**

En un estudio clínico controlado, aleatorizado y prospectivo que utilizó una fórmula de FLOSEAL Matriz que contenía Trombina bovina, un total de 309 pacientes recibió FLOSEAL Matriz o el Control (Esponja de Gelatina + Trombina). Los eventos adversos más comunes manifestados durante y después de la aplicación de los agentes hemostáticos fueron: Anemia, fibrilación auricular, infección y hemorragia. A continuación, se presenta una lista completa de los eventos adversos reportados en más del 1% de los pacientes que fueron observados en el estudio clínico pivote para el grupo FLOSEAL Matriz.

Los eventos adversos correspondientes para el grupo de control son enlistados para su comparación. Dentro del estudio no se consideró que alguno de los eventos adversos que se presentaron estuvieran “probablemente relacionados” con el uso de FLOSEAL Matriz.

Eventos Adversos reportados en más del 1% de los Pacientes del Estudio Clínico con FLOSEAL Matriz		
Evento Adverso	FLOSEAL Matriz	Control (Esponja de Gelatina + Trombina)
Anemia	12 (8%)	7 (4%)
Fibrilación auricular	10 (6%)	8 (5%)
Infección	10 (6%)	11 (7%)
Hemorragia	6 (4%)	6 (4%)
Neumonía	6 (4%)	2 (1%)
Infección del tracto urinario	6 (4%)	3 (2%)
Salpuldido	5 (3%)	3 (2%)

Edema	5 (3%)	1 (< 1%)
Hipotensión	4 (3%)	2 (1%)
Insuficiencia respiratoria	4 (3%)	3 (2%)
Confusión	4 (3%)	0 (0%)
Desgarre dural	4 (3%)	4 (3%)
Fibrilación ventricular	4 (3%)	3 (2%)
Arritmia	4 (3%)	0 (0%)
Insuficiencia cardiaca derecha	3 (2%)	2 (1%)
Trombosis arterial	3 (2%)	8 (5%)
Fiebre	3 (2%)	2 (1%)
Atelectasias	3 (2%)	1 (< 1%)
Efusión pleural	3 (2%)	5 (3%)

*Las cuentas reflejan el número de pacientes en cada grupo de tratamiento que manifestaron uno o más eventos adversos que se trazan con un sistema corporal modificado COSTART 5ª edición. En cada nivel de resumen (Evento Adverso), los pacientes fueron contados sólo una vez.*

Otros eventos adversos observados en el 1% o menos de los pacientes del estudio clínico pivote con FLOSEAL Matriz fueron: Infarto de miocardio, celulitis, neumotórax, dolor, accidentes cerebrovasculares, alucinaciones, parestesia, bradicardia, abscesos, diarrea, retención urinaria, dehiscencia, úlceras en la piel, reacción a la transfusión, disnea, paro cardiaco, edema pulmonar, dolor de espalda, taquicardia ventricular, neuropatía, insuficiencia renal aguda, necrosis tubular renal, gastritis, náusea, náusea y vómito, erupciones en la piel , hiperglucemia y úlcera del talón.

Dentro del estudio se consideró que los siguientes eventos adversos, todos clasificados como “leves”, estaban “Posiblemente Relacionados” con el uso de FLOSEAL: anemia (2 pacientes, 1%), sangrado post-operatorio leve (1 paciente, <1%) e inflamación local (1 paciente, <1%) y no se consideró que hubiera otros eventos adversos relacionados con el uso de FLOSEAL Matriz.

Pueden presentarse reacciones alérgicas en personas que saben que son sensibles a los productos bovinos.

**Eventos Adversos de Agentes Hemostáticos con Gelatina:**

- Los agentes hemostáticos con gelatina pueden servir como nidos de infección y formación de abscesos y se tienen informes de que potencian el crecimiento bacteriano.

- El exceso de agentes hemostáticos con gelatina debe eliminarse siempre mediante una irrigación suave en el lugar de aplicación. La eliminación del exceso se realiza para evitar la reacción inflamatoria excesiva, adhesión y/o formación de granulomas.

- Se han observado granulomas celulares gigantes en sitios de implantes cuando se usan en el cerebro.

- Se ha observado compresión del cerebro y la médula espinal como consecuencia de la acumulación de fluido estéril.

- Se informó sobre sucesos neurológicos múltiples cuando los agentes hemostáticos basados en gelatina se usaron en operaciones de laminectomía, incluyendo síndrome caudal equino, estenosis espinal, meningitis, aracnoiditis, dolores de cabeza, parestesias, dolor, disfunción de la vejiga y del intestino e impotencia.

- El uso de agentes hemostáticos basados en la gelatina absorbible durante la reparación de defectos de la dura asociados con las operaciones de laminectomía y craneotomía, se ha asociado con fiebre, infección, parestesias de la pierna, dolor de cuello y espalda, incontinencia de la vejiga y del intestino, síndrome caudal equino, vejiga neurogénica, impotencia y paresias.

- El uso de agentes hemostáticos con gelatina absorbible se ha asociado con la parálisis, debido a la migración del dispositivo hasta la foramina en el hueso alrededor de la columna vertebral y ceguera, debido a la migración del dispositivo en la órbita del ojo, durante la lobectomía, laminectomía y arreglo de una fractura craneal frontal y lóbulo lacerado.

- Se han observado reacciones corporales extrañas, “encapsulación” de fluido y hematomas en los sitios del implante.

- Se tienen informes de la presencia de fibrosis excesiva y fijación prolongada de un tendón cuando las esponjas basadas en la gelatina absorbible se usaron en la reparación de tendones rotos.

- Se tienen informes del síndrome de shock tóxico en asociación con el uso de hemostáticos absorbibles a base de gelatina en cirugía nasal.

- Se ha observado fiebre, deficiencia de absorción y pérdida de la audición cuando se han usado agentes hemostáticos absorbibles durante la timpanoplastia.

**Reacciones Adversas a la Trombina Humana:**

Al igual que con cualquier otro derivado del plasma, pueden presentarse reacciones anafilácticas o anafilactoides en muy contados casos. No se tienen informes sobre eventos adversos de este tipo durante el transcurso de experimentos clínicos que emplearon productos diferentes que contenían el mismo componente de Trombina Humana. Las reacciones leves pueden controlarse con medicamentos antihistaminicos, mientras que las reacciones hipotensivas severas requieren intervención inmediata utilizando los principios actuales de la terapia de shock.

**Equivalencia de la Trombina Bovina y la Humana:**

El desempeño de FLOSEAL Matriz que contiene Trombina Humana se comparó con la formulación original de FLOSEAL Matriz (que contiene Trombina bovina no registrada en México) en un modelo de hemorragia en cuadros de hígado en cerdos.

Las velocidades de flujo sanguíneo para las lesiones creadas en el modelo de hígado de cerdo se registraron en puntos de tiempo específicos y se analizaron estadísticamente mediante el método de Blackwelder y Chang modificado para variables continuas. Este análisis demuestra que el desempeño de FLOSEAL Matriz (con Trombina Humana) es equivalente al desempeño de FLOSEAL Matriz (con Trombina bovina) con un valor p de < 0.001 en cada uno de los intervalos de tiempo.

Además, cada lesión se registró de forma subjetiva para hemorragia en cada punto de tiempo. Estos datos se analizaron utilizando el método de Blackwelder y Chang para proporciones. Los resultados para todas las lesiones en todos los animales mostraron que FLOSEAL Matriz (con Trombina Humana) y FLOSEAL Matriz (con Trombina bovina) fueron equivalentes para cada uno de los intervalos de tiempo con un valor p de 0.015.

**Estudios Clínicos:**

**Diseño y Objetivos del Estudio:** Se llevó a cabo un estudio al azar, prospectivo, controlado, multicéntrico y de diversas especialidades usando una formulación de FLOSEAL Matriz que contenía Trombina bovina. Trescientos nueve pacientes (309) ingresaron en 10 centros. El objetivo del estudio era evaluar la seguridad y efectividad de FLOSEAL Matriz, en comparación con un hemostático de control disponible comercialmente, la Esponja de Gelatina Absorbible, grado USP (“Esponja de Gelatina”) + Trombina, en el control de hemorragia intraoperatoria. El estudio se diseñó para mostrar que el porcentaje de éxito del FLOSEAL Matriz era equivalente al porcentaje de éxito del Control.

Se incluyó a pacientes a los que se realizaron cirugías en especialidades quirúrgicas cardíacas, vasculares o espinales/ortopédicas.

A los pacientes se les colocó en orden aleatorio sólo después de que se determinó que la hemorragia no podía ser controlada usando enfoques tradicionales (por ejemplo, presión directa, suturas y/o cauterización) debido a que no resultaba práctico ni efectivo. El éxito al realizar la hemostasia fue definido como el cese de la hemorragia dentro de los 10 minutos posteriores a la

**88-80-31-838**