



## **TISSEEL LYO – SELLADOR DE FIBRINA**

### **FIBRINÓGENO, TROMBINA, APROTININA Y CLORURO DE CALCIO**

Industria Austríaca  
Venta bajo receta

#### **1. COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA**

##### **Componente 1: TISSEEL LYO – Solución**

Polvo de TISSEEL LYO, reconstituido con solución de Aprotinina.  
Componentes activos y excipientes en cantidades por dosis unitaria:

	EFFECTIVO
Sellador de fibrina – Sustancia seca (proteínas totales: 96 – 125 mg/ml)	
Proteína coagulable (humana) (Fibrinógeno humano) (72 – 110 mg)	Apr. 91,0 mg
Aprotinina (sintética) (2250 – 3750 KIU)	Apr. 3000,0 KIU (1)

Excipientes:

	EFFECTIVO
Factor de la coagulación XIII	Máx. 5,0 UI
Albúmina Humana (10 – 20 mg)	Apr. 15,0 mg
Histidina (10 – 25 mg)	Apr. 17,5 mg
Nicotinamida (3 – 9 mg)	Apr. 6,0 mg
Citrato de Sodio (.2H <sub>2</sub> O) (4,8 – 9,7 mg)	Apr. 7,25 mg
Polisorbato 80 (Tween 80) (0,6 – 1,9 mg)	Apr. 1,25 mg
Agua para inyección	c.s.p.

##### **Componente 2: Trombina – Solución**

Componentes activos y excipientes en cantidades por dosis unitaria:

	EFFECTIVO
Trombina 500 UI – Sustancia Seca (proteínas totales 50 mg)	
Trombina (Humana) (400 – 625 UI)	500,0 UI (2)
Cloruro de Calcio (.2H <sub>2</sub> O) (5,28 – 6,48) [= 40 mmol] [= 4,44 mg de Cloruro de Calcio]	5,88 mg

Excipientes:

	EFFECTIVO
Albúmina Humana	Mín. 35,0 mg
Cloruro de Sodio (3,0 – 5,5 mg)	Apr. 4,5 mg
Agua para inyección	c.s.p.

(1) 1 EPU (Unidad de la Farmacopea Europea) corresponde a 1800 KIU (Unidad Inactivadora de la Kalidogenasa)

(2) La actividad de la trombina fue determinada mediante el Estándar actual de la OMS para la trombina.

#### **2. FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo para reconstituir.

Los componentes liofilizados son higroscópicos, de color blanco o amarillento, y presentan consistencia de polvo o granular; los componentes líquidos son de color claro o levemente amarillo.

#### **3. INDICACIONES**

Tratamiento de sostén cuando las técnicas quirúrgicas estándar parecen ser insuficientes.

- Para mejorar la hemostasia.
- Como sellador de tejido, a fin de mejorar la curación de la herida o reforzar suturas en cirugía vascular, anastomosis gastrointestinales, neurocirugía e intervenciones quirúrgicas en que pueda haber contacto con líquido cefalorraquídeo o la duramadre (por ejemplo cirugías ORL, oftálmica y vertebral).
- Como sellador de tejidos para mejorar la adherencia de tejidos separados (por ejemplo colgajos hísticos, injertos, injertos parciales de piel, injertos de malla).

Se ha probado la eficacia en pacientes completamente heparinizados.

#### 4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

##### PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: hemostáticos locales, Código ATC: B02BC; adhesivos de tejidos, código ATC: V03AK.

El sistema adhesivo de fibrina imita la última fase de la coagulación sanguínea fisiológica. La conversión de fibrinógeno en fibrina tiene lugar por división del fibrinógeno en monómeros de fibrina y fibrinopéptidos. Los monómeros de fibrina se agregan y forman un coágulo de fibrina. El factor XIIIa, generado a partir del Factor XIII por la acción concertada de la trombina y los iones de calcio, estabiliza el coágulo por cruzamiento de las fibras de fibrina.

Al progresar la curación de la herida, la plasmina y la formación de productos de la degradación de la fibrina dan inicio a una mayor actividad fibrinolítica. Esta degradación proteolítica de la fibrina es inhibida por los antifibrinolíticos. La aprotinina es parte de TISSEEL LYO como antifibrinolítico, a fin de evitar la degradación prematura del coágulo. TISSEEL LYO fue evaluado en un estudio clínico multicéntrico prospectivo, aleatorio, a doble ciego y de diseño paralelo respecto de una formulación del producto con inactivación viral única más antigua en 317 pacientes sometidos a cirugía cardíaca con bypass cardiopulmonar y esternotomía mediana. En los casos en que no se pudo lograr la hemostasia por medio de métodos quirúrgicos convencionales se trató a los pacientes con TISSEEL LYO o un producto de control. La meta consistía en lograr la hemostasia en un lapso de 5 minutos después de la administración y mantenerla hasta el cierre quirúrgico de la herida. El resultado, de acuerdo a un intervalo de confianza de 97,5%, muestra que TISSEEL LYO (de doble inactivación viral) no fue inferior a la formulación anterior (de inactivación viral única) en los pacientes tratados con éxito.

Hemostasia en el término de 5 minutos, mantenida hasta el cierre quirúrgico		
	TISSEEL LYO (doble inactivación viral)	TISSEEL LYO (inactivación viral única)
Al comienzo del tratamiento	127 / 144 (88,2%)	129 / 144 (89,6%)
Después del análisis del protocolo	108 / 123 (87,8%)	122 / 135 (90,4%)

No se demostraron diferencias respecto de los grupos de control que no recibieron TISSEEL LYO en un estudio de reemplazo de la articulación de la cadera – respecto de la pérdida postquirúrgica de sangre a continuación del reemplazo de la articulación – ni en el estudio de ganglios linfáticos – respecto de la duración del drenaje a continuación de la remoción de ganglios linfáticos axilares.

##### PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

TISSEEL LYO tiene por objeto exclusivamente su aplicación sobre las superficies de las heridas.

Su administración intravascular está contraindicada. En consecuencia, no se efectuaron en seres humanos estudios farmacocinéticos intravasculares.

No se llevaron a cabo estudios farmacocinéticos en diferentes especies de animales de laboratorio.

Los selladores de fibrina / hemostáticos son metabolizados exactamente de la misma manera que la fibrina endógena, por fibrinólisis y fagocitosis.

#### 5. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

TISSEEL LYO solo puede ser aplicado en hospitales por médicos experimentados.

##### Posología

La dosis a aplicar y la frecuencia de la administración de TISSEEL LYO siempre están en función de los requerimientos clínicos del paciente.

La dosis a aplicar depende de diversas variables, entre ellas el tipo de intervención quirúrgica, el tamaño del área afectada, la modalidad de aplicación que se intenta y el número de aplicaciones.

La aplicación del producto debe ser individualizada por el médico tratante. En estudios clínicos se administraron dosis de 4 a 20 ml. Para ciertos procedimientos (por ejemplo traumatismos hepáticos o el sellado de grandes superficies quemadas) pueden requerirse volúmenes mayores.

La cantidad de producto a aplicar al comienzo del tratamiento debe ser adecuada a la estructura anatómica o el tamaño del área a tratar, y suficiente como para cubrir por entero el área proyectada de aplicación. De ser necesario, la aplicación puede repetirse. Sin embargo, se debe evitar la reaplicación de TISSEEL LYO sobre áreas donde pre-exista una capa de TISSEEL LYO polimerizado ya que TISSEEL LYO no se adhiere a la capa polimerizada.

Como guía para el sellado de superficies, 1 envase de TISSEEL LYO de 2 ml (es decir, solución de TISSEEL LYO más 1 ml de solución de trombina) será suficiente para un área de por lo menos 10 cm<sup>2</sup>.

Cuando se aplica TISSEEL LYO mediante rociado, la misma cantidad será suficiente para cubrir áreas considerablemente más grandes, dependiendo de la indicación específica y el caso individual.

Se recomienda que, para evitar la formación de tejido de granulación en exceso y asegurar la absorción gradual del sellador de fibrina solidificado, se aplique una capa de TISSEEL LYO tan delgada como sea posible.

No se ha establecido la seguridad y eficacia del producto en población pediátrica.

##### Método de administración

Para aplicación sobre la superficie de una herida.

Prepara la solución de acuerdo a lo descrito en "Precauciones especiales para la eliminación y otras manipulaciones".

Antes de la aplicación, la superficie de la herida debe estar tan seca como sea posible. En procedimientos quirúrgicos que requieran el uso de volúmenes mínimos de sellante, se recomienda descartar las primeras gotas del producto.

#### • **Preparación y reconstitución**

Antes de la reconstitución de los componentes del sellador de fibrina limpie los tapones de goma de todos los frascos.

Es imperativo evitar el contacto directo entre desinfectantes y el producto.

##### *a) Preparación de la solución de TISSEEL LYO (Componente 1)*

El polvo de TISSEEL LYO debe disolverse con la solución de aprotinina para formar la solución de TISSEEL LYO.

Reconstituya el polvo de TISSEEL LYO usando el dispositivo calefactor y agitador FIBRINOTHERM (método recomendado). Alternativamente, use un baño María estéril a una temperatura de 33 – 37° C.

##### Reconstitución utilizando el dispositivo FIBRINOTHERM:

El dispositivo FIBRINOTHERM mantiene una temperatura constante de 37° C. Asimismo, abrevia el tiempo de disolución del polvo de TISSEEL LYO al provocar la rotación del agitador magnético contenido en cada frasco R/C que contiene polvo de TISSEEL LYO.

- Coloque los frascos conteniendo polvo de TISSEEL LYO y solución de aprotinina en las aberturas apropiadas del dispositivo FIBRINOTHERM precalentado y precaliente los frascos durante alrededor de 3 minutos.
- Transfiera la solución de aprotinina al frasco conteniendo el polvo de TISSEEL LYO usando una cánula y la jeringa con escala en azul provista en el kit estéril para su reconstitución. Coloque el frasco conteniendo el polvo de TISSEEL LYO en el receptáculo de agitación del dispositivo FIBRINOTHERM (de ser necesario, usando un adaptador apropiado) y agite hasta que el polvo se haya disuelto por completo. La reconstitución estará completa tan pronto como no haya partículas visibles cuando se sostiene el frasco frente a la luz. Si se observan partículas, siga agitando la solución a 37° C durante unos pocos minutos más, hasta que el polvo se haya disuelto completamente. Apague el agitador magnético cuando la disolución se haya completado. NOTA: No agite por demás. ¡La agitación en exceso puede comprometer la calidad del producto!
- Si no usa la solución de TISSEEL LYO de inmediato, manténgala a 37° C, sin agitar. Para asegurar la homogeneidad, agite o gire la solución de TISSEEL LYO antes de colocarla en la jeringa de escala azul provista en el kit doblemente esterilizado para su aplicación.
- Quite la solución de TISSEEL LYO reconstituida del frasco R/C bajo condiciones de esterilidad.
- En casos donde se administran volúmenes muy pequeños (1 a 2 gotas) de TISSEEL LYO, expulsar y desechar las primeras gotas de la cánula inmediatamente antes de la aplicación, para asegurar la mezcla adecuada del producto.

Para más instrucciones, por favor dirijase a las instrucciones de uso del dispositivo FIBRINOTHERM.

##### Reconstitución mediante baño María:

- Precaliente los frascos conteniendo el polvo de TISSEEL LYO y la solución de aprotinina durante alrededor de 3 minutos en un baño María, a una temperatura de 33° – 37° C. (¡Nunca caliente más allá de los 37° C!)
- Transfiera la solución de aprotinina al frasco que contiene el polvo de TISSEEL LYO usando una cánula y la jeringa con escala azul provista en el kit estéril para la reconstitución.
- Devuelva el frasco con el polvo de TISSEEL LYO al baño María a 33° – 37° C durante 1 minuto.
- Gire brevemente, pero evite la formación de espuma tanto como sea posible. Devuelva luego el frasco al baño María y controle periódicamente que se haya alcanzado la disolución completa. La reconstitución estará completa tan pronto como no haya partículas visibles cuando se sostiene el frasco frente a la luz. En caso de haber partículas, mantenga el frasco a una temperatura de 33° – 37° C durante unos pocos minutos más y agite hasta la completa disolución.
- Una vez completada la disolución, si no usa la solución de TISSEEL LYO de inmediato manténgala a una temperatura de 33° – 37° C. Para asegurar la homogeneidad, agite o gire la solución de TISSEEL LYO antes de colocarla en la jeringa de escala azul provista en el kit doblemente esterilizado para su aplicación.
- Extraiga la solución de TISSEEL LYO reconstituida del frasco bajo condiciones de esterilidad.

NOTA: Cuando use un baño María para la reconstitución en vez del dispositivo FIBRINOTHERM, tenga siempre especial cuidado de no sumergir el frasco, en particular el tapón de la tapa, a fin de evitar una posible contaminación.

##### *b) Preparación de la solución de Trombina (Componente 2)*

Disuelva el polvo de Trombina con la solución de Cloruro de Calcio para formar la solución de Trombina. Transfiera el contenido del frasco con la solución de Cloruro de Calcio al frasco de Trombina. Use la segunda cánula y la jeringa de escala negra provista en el kit estéril para la reconstitución.

Gire brevemente para disolver la sustancia liofilizada. Para calentar la solución de Trombina use el dispositivo FIBRINOTHERM o bien un baño María. Mantenga la solución de Trombina a una temperatura de 33° – 37° C hasta su uso. Antes de usar, extraiga la solución de Trombina usando la segunda cánula y la jeringa de escala negra provista en el kit doblemente esterilizado para su aplicación.

NOTA: Nunca utilice nuevamente jeringas y cánulas usadas para la reconstitución de un componente con el objeto de reconstituir el otro componente ya que ello daría lugar a una solidificación prematura del componente en el frasco o la jeringa.

#### • **Uso de los componentes del sellador de fibrina reconstituido**

Ambos componentes del sellador de fibrina deben utilizarse en el término de 4 horas después de su reconstitución.

### Administración

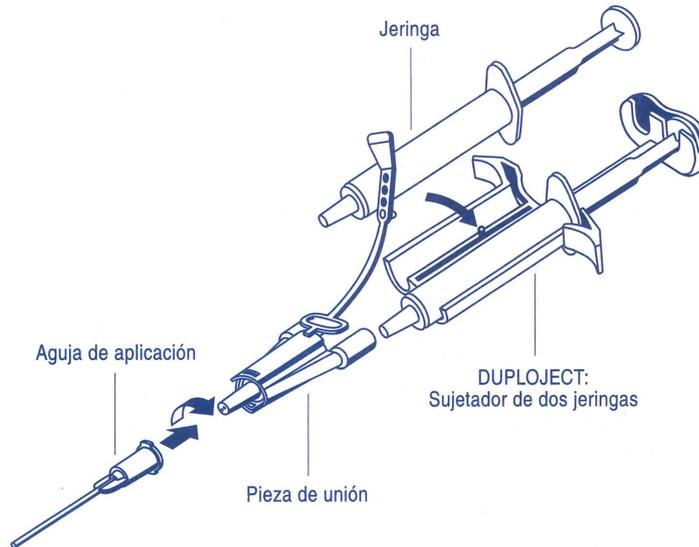
Las soluciones de TISSEEL LYO y Trombina deben ser claras o ligeramente opalescentes. No use soluciones turbias o con depósitos. Inspeccione visualmente los productos reconstituídos en busca de partículas no disueltas y decoloración antes de su administración.

Caliente TISSEEL LYO a 33° – 37° C antes de su aplicación. TISSEEL LYO no debe ser expuesto a temperaturas por encima de 37° C, ni debe ser calentado en microondas.

Para la aplicación, coloque las dos jeringas de uso único junto con la solución de TISSEEL LYO y la solución de Trombina en el sujetador de dos jeringas DUPLOJECT y conecte esta estructura a una pieza de unión y una cánula de aplicación. Todos los dispositivos necesarios se presentan en el kit de aplicación doblemente esterilizado.

El émbolo común del sujetador de dos jeringas DUPLOJECT asegura a través de la pieza de unión la alimentación de la cánula de aplicación con volúmenes iguales de ambos componentes del sellador; es en la cánula de aplicación donde éstos se mezclan para luego ser aplicados.

### Instrucciones de aplicación



- Coloque las dos jeringas con la solución de TISSEEL LYO y la solución de Trombina en el sujetador. Ambas jeringas deben ser cargadas con volúmenes iguales.
- Conecte las boquillas de la jeringa de doble cámara lista para usar con la pieza de unión, asegurando que se fijen firmemente. Asegure la pieza de unión fijando la correa de seguridad al sujetador de dos jeringas DUPLOJECT. En caso de desgarro de la correa de seguridad use la pieza de unión de repuesto. Si no dispone de ésta, el sistema puede ser igualmente utilizado si se asegura la firmeza la conexión, evitando todo riesgo de desarme.
- Fije una cánula de aplicación a la pieza de unión. No expulse el aire remanente dentro de la pieza de unión hacia la cánula de aplicación hasta que dé comienzo a la aplicación real, ya que de otra forma la cánula de aplicación podría atascarse.
- Aplique la solución mixta TISSEEL LYO – Trombina sobre la superficie receptora o sobre las superficies de las partes a sellar. Si se interrumpe la aplicación de los componentes del sellador de fibrina, la cánula se atasca de inmediato. En tal caso, reemplace la cánula de aplicación por una nueva inmediatamente antes de reiniciar la aplicación. Si las aberturas de la pieza de unión se han atascado, use la pieza de unión de reemplazo provista en el envase.

NOTA: Luego de la mezcla de los componentes del sellador, el sellado de fibrina comienza a actuar en un lapso de segundos, debido a la elevada concentración de trombina (500 UI / ml).

El sellador de fibrina también puede ser aplicado con otros accesorios provistos por BAXTER, particularmente adecuados por ejemplo para uso en endoscopías, cirugías mínimamente invasivas o aplicación a áreas de gran tamaño o de difícil acceso. Cuando use estos dispositivos de aplicación por favor siga estrictamente las instrucciones para su empleo.

Después de que se han aplicado los dos componentes, deje por lo menos 2 minutos para conseguir la polimerización suficiente. En ciertas aplicaciones se utiliza material biocompatible, como el vellón de colágeno, como sustancia portadora o de refuerzo.

Cuando se aplique TISSEEL LYO utilizando un dispositivo aspersor, se debe asegurar el uso de la presión recomendada por el fabricante del dispositivo. En estos casos se debe monitorear los cambios de presión sanguínea, pulso, saturación de oxígeno y CO<sub>2</sub> debido a la posibilidad de embolia gaseosa.

TISSEEL LYO debe ser aplicado solo en sitios visibles.

El usuario debe seguir las instrucciones y precauciones en el manual del usuario, por ejemplo con respecto a la necesidad de limitar la presión del gas a un máximo de 2 bares y no ser aplicado más cerca de 10 cm de la superficie del tejido.

Para la aplicación de TISSEEL LYO en la cavidad torácica y abdominal se recomienda el uso de los dispositivos DuploSpray MIS. Para más información ver el instructivo de uso del dispositivo DuploSpray MIS.

### Desecho

Todo producto no utilizado o material de desecho debe descartarse de acuerdo con las normativas de cada país.

## 6. CONTRAINDICACIONES

La aplicación de TISSEEL LYO solamente no está indicada en el tratamiento de hemorragias masivas o hemorragias arteriales o venosas masivas.

TISSEEL LYO no está indicado para el reemplazo de suturas de piel para cerrar heridas quirúrgicas

TISSEEL LYO no debe aplicarse por vía intravascular. La aplicación intravascular puede provocar eventos tromboembólicos con compromiso de vida.

Queda contraindicada la administración intravenosa de los productos que contienen Aprotinina según los criterios de la Disposición N° 6628/2007 de la ANMAT.

Hipersensibilidad conocida a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes.

## 7. ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE USO

Para uso epilesional únicamente. No aplicar vía intravascular. La aplicación intravascular puede provocar eventos tromboembólicos con compromiso de vida.

Debe tenerse precaución cuando se aplique el sellante utilizando gas presurizado.

- Cualquier aplicación de gas presurizado está asociada con un riesgo potencial de embolismo gaseoso, ruptura del tejido o atrapamiento gaseoso con compresión, lo cual puede comprometer la vida.
- TISSEEL LYO no debe ser utilizado con el sistema Easy Spray /Spray Set en áreas corporales cerradas.
- TISSEEL LYO sólo debe rociarse sobre áreas visibles.
- TISSEEL LYO debe aplicarse como una fina capa. El exceso puede interferir negativamente con la eficacia del producto y el proceso de sanado de la herida.

Se han registrado casos de embolia gaseosa con el uso de dispositivos con reguladores de presión para la aplicación de TISSEEL LYO. Este evento parece estar relacionado con el uso de dispositivos aspersores a presiones mayores a las recomendadas y la una distancia cercana a la superficie del tejido. Este riesgo parece mayor cuando los sellantes de fibrina son aplicados en spray con aire en comparación con el CO<sub>2</sub>, por lo cual TISSEEL LYO no puede ser excluido cuando es rociado en una herida abierta.

Cuando se aplique TISSEEL LYO con un dispositivo aspersor, la presión debe estar dentro de los rangos recomendados por el fabricante del dispositivo y se debe precaver al usuario sobre la aplicación de TISSEEL LYO con dispositivos fabricados por otros fabricantes y no aprobados para el uso con TISSEEL LYO. Ante la ausencia de otras indicaciones, se recomienda que la presión no exceda los 1.4 – 1.7 bars. Ante la ausencia de otras indicaciones, TISSEEL LYO no debe aplicarse a una distancia menor de 10 – 15 cm de la superficie del tejido. Se debe monitorear cambios en la presión sanguínea, pulso, saturación de oxígeno y CO<sub>2</sub> cuando se administre TISSEEL LYO debido al riesgo de embolia gaseosa.

Antes de la administración de TISSEEL LYO se tendrá cuidado de cubrir todas las partes del cuerpo por fuera del área a tratar, de modo de evitar la adherencia hística en sitios no deseados.

Si se aplica TISSEEL LYO sobre áreas confinadas (por ejemplo: cerebro, médula espinal) debe tenerse en cuenta el riesgo de complicaciones compresivas.

Para asegurar la adecuada mezcla de los componentes del sellante y la trombina, las primeras gotas del producto de la cánula de aplicación deben ser desechadas y descartadas previas al uso.

Tal como sucede con cualquier producto que contenga proteínas, no se excluyen las reacciones de hipersensibilidad. La aplicación intravascular puede aumentar la probabilidad y severidad de reacciones agudas de hipersensibilidad en pacientes susceptibles.

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad y anafilácticas con TISSEEL LYO (también fatales, incluyendo shock anafiláctico). Entre los signos de reacciones de hipersensibilidad pueden presentarse urticaria, urticaria generalizada, opresión torácica, bradicardia, taquicardia, sibilancias, hipotensión, enrojecimiento, broncoespasmo, disnea, náusea, angioedema, prurito, eritema, parestesia. Si se observan estos síntomas la administración debe interrumpirse de inmediato y se deben aplicar las medidas estándar para el tratamiento del shock. El producto sobrante debe ser removido del sitio de aplicación.

TISSEEL LYO contiene aprotinina (sintética). En caso de aplicación local estricta, el riesgo de reacción anafiláctica está relacionado con la presencia de aprotinina. El riesgo parece ser mayor en los casos donde el paciente ya había sufrido una exposición previa, incluso si había sido bien tolerada. Es por ello que cualquier uso de aprotinina, o productos que contengan aprotinina debe ser registrado en la historia médica del paciente.

Como la aprotinina sintética es estructuralmente idéntica a la aprotinina bovina, el uso de TISSEEL LYO en pacientes alérgicos a la aprotinina bovina debe ser cuidadosamente evaluado.

En dos estudios retrospectivos no aleatorios realizados en cirugías de bypass arterial coronario (CABG), los pacientes que recibieron sellador de fibrina mostraron un riesgo aumentado de mortalidad, en grado estadísticamente significativo. En tanto estos estudios no pudieron proporcionar la determinación de una relación causal, no puede excluirse el incremento del riesgo asociado con el uso de TISSEEL (Sellador de Fibrina VH S/D) en dichos pacientes. En consecuencia, se tendrá un cuidado adicional a fin de evitar la administración intravascular inadvertida de este producto.

Debe evitarse la inyección en la mucosa nasal, ya que pueden presentarse complicaciones tromboembólicas en la región de la arteria oftálmica.

La inyección de TISSEEL LYO en tejidos blandos comporta el riesgo de daño hístico local.

TISSEEL LYO solo debe aplicarse como una capa fina. Un grosor excesivo del coágulo de fibrina puede afectar negativamente la eficacia del producto y el proceso de curación de la herida.

El polisorbato 80 puede causar reacciones cutáneas locales (por ejemplo dermatitis de contacto).

Las medidas estándar para prevenir infecciones que podrían ser transmitidas por productos médicos preparados a partir de sangre o plasma humanos comprenden

la selección de donantes, el examen de las donaciones individuales y de los conglomerados de plasma en busca de determinados marcadores de infección y la ejecución de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / remoción virales. Pese a ello, cuando se administran productos medicinales fabricados a partir de sangre o plasma humanos, no pueden excluirse por completo las enfermedades infecciosas producidas por la transmisión de agentes infectantes – incluso de naturaleza hasta ahora desconocida. Estas medidas se consideran efectivas respecto de virus encapsulados, como el VIH, VHB y VHC, así como para el virus no encapsulado VHA. Las medidas pueden ser de eficacia limitada contra algunos virus no encapsulados, como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede tener serias consecuencias en las mujeres embarazadas (infección fetal) y en sujetos con inmunodeficiencia o eritropoyesis aumentada (por ejemplo anemia hemolítica).

En interés de los pacientes se recomienda que cada vez que se administre TISSEEL LYO se documente el nombre y el número de lote del producto, de manera de poder vincular paciente y producto.

No deben utilizarse preparaciones que contengan celulosa oxidada junto con TISSEEL LYO (Ver "incompatibilidades").

• **Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción**

No se han llevado a cabo estudios interaccionales formales. De modo similar a productos o soluciones de trombina comparables, el producto puede desnaturalizarse luego del contacto con soluciones que contengan alcohol, yodo o metales pesados (por ejemplo soluciones antisépticas). Se tendrá cautela en remover dichas sustancias tanto como sea posible antes de aplicar el producto.

• **Embarazo y lactancia**

La seguridad de los selladores de fibrina / hemostáticos en cuanto a su uso durante el embarazo y / o el amamantamiento no se ha investigado en estudios clínicos controlados. Los estudios experimentales en animales no son significativos para evaluar la seguridad respecto de la reproducción, el desarrollo del embrión o el feto, el curso de la gestación y el desarrollo perinatal y postnatal. Por tanto, el producto sólo debe ser administrado a mujeres embarazadas y que amamantan solo si es claramente necesario.

• **Efectos sobre la habilidad para manejar vehículos y usar máquinas**

No aplicable

• **Efectos indeseables**

En raros casos, en pacientes tratados con selladores de fibrina / hemostáticos pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad o alérgicas (que pueden inducir angioedema, quemazón y picazón en el sitio de aplicación, bradicardia, broncoespasmo, escalofríos, dificultades respiratorias, eritema transitorio ("rubor facial"), urticaria generalizada, cefaleas, ronchas, hipotensión, letargia, náuseas, prurito, inquietud, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos, sibilancias). En casos aislados, estas reacciones pueden progresar hasta la anafilaxia severa. Dichas reacciones pueden ser observadas especialmente si el preparado se aplica en forma repetida o si se lo administra a pacientes de los que se sabe que son hipersensibles a la aprotinina o a otro componente del producto.

Incluso si el tratamiento repetido con TISSEEL LYO fue bien tolerado, la administración consecutiva de TISSEEL LYO o la administración sistémica de aprotinina pueden provocar reacciones anafilácticas severas.

En raros casos puede tener lugar la aparición de anticuerpos contra componentes del sellador de fibrina / hemostático.

La inyección intravascular inadvertida puede dar por resultado eventos tromboembólicos y coagulación intravascular diseminada. Por otra parte, existe el riesgo de una reacción anafiláctica.

Respecto de la seguridad frente a agentes transmisibles, ver la sección ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE USO.

A partir de tres estudios clínicos y de experiencia post-marketing con TISSEEL se han informado los efectos indeseados que se señalan a continuación. En los ensayos clínicos, TISSEEL fue administrado para mejorar la hemostasia en cirugía cardíaca, vascular y reemplazo de caderas; para el sellado de vasos linfáticos en pacientes en tratamiento por resección de nódulos linfáticos axilares. Las frecuencias están basadas en el número de casos considerados posiblemente/probablemente relacionadas por los investigadores.

Para los eventos adversos reportados durante la etapa post-marketing, la frecuencia no puede ser estimada con la información disponible.

Muy común ( $\geq 1/10$ ); común ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ); poco común ( $\geq 1/1000$  y  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10000$  y  $< 1/1000$ ); muy raro ( $< 1/10000$ ); desconocido (no se puede estimar con la información disponible)

Sistema de órganos	Término preferido MedDRA	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección postoperatoria de la herida	Común
Desórdenes sanguíneos y del sistema linfático	Aumento de productos de degradación de fibrina	Poco común
Desórdenes del sistema inmune	Reacciones de hipersensibilidad * <sup>p</sup>	Poco común
	Reacciones anafilácticas * <sup>p</sup>	Poco común
	Shock anafiláctico * <sup>p</sup>	Poco común
	Parestesia <sup>p</sup>	Poco común
	Broncoespasmo <sup>p</sup>	Poco común
	Sibilancias <sup>p</sup>	Poco común
	Prurito <sup>p</sup>	Poco común
Desórdenes del sistema nervioso	Trastornos sensoriales	Común

Sistema de órganos	Término preferido MedDRA	Frecuencia
Desórdenes cardíacos	Bradicardia <sup>p</sup>	Poco común
	Taquicardia <sup>p</sup>	Poco común
Desórdenes vasculares	Trombosis venosa axilar **	Común
	Hipotensión	Rara
	Hematoma <sup>p</sup>	Poco común
	Tromboembolismo <sup>p</sup>	Poco común
	Embolismo aéreo*** <sup>p</sup>	Desconocido
	Embolismo arterial cerebral <sup>p</sup>	Poco común
	Infarto cerebral trombótico venoso ** <sup>p</sup>	Poco común
Desórdenes respiratorios, torácicos y del mediastino	Disnea <sup>p</sup>	Poco común
Desórdenes gastrointestinales	Nausea	Poco común
	Obstrucción intestinal <sup>p</sup>	Poco común
Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo	Rush	Común
	Urticaria <sup>p</sup>	Poco común
	Curación de la herida desapareja <sup>p</sup>	Poco común
Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor en las extremidades	Común
Desórdenes generales y del sitio de administración	Dolor	Común
	Aumento de temperatura corporal	Común
	Flushing <sup>p</sup>	Poco común
	Edema <sup>p</sup>	Poco común
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Dolor de procedimiento	Poco común
	Seroma	Muy común
	Angioedema <sup>p</sup>	Poco común

\* Las reacciones anafilácticas y shock anafiláctico incluyeron desenlace fatal

\*\* Como resultado de la aplicación intravascular

\*\*\* Cuando se usan dispositivos con aire comprimido o gas, se produce un embolismo aéreo o gaseoso que puede ser fatal; este evento parece estar relacionado a un uso inapropiado del dispositivo (por ejemplo, presiones mayores y una proximidad más cercana a la superficie del tejido a las recomendadas

<sup>p</sup> Eventos adversos observados en experiencia post marketing

#### Otras Reacciones

Otras reacciones adversas asociadas con productos sellantes/hemostáticos de fibrina incluyen: manifestaciones de hipersensibilidad o reacciones alérgicas, irritación en el sitio de aplicación, incomodidad en el pecho, escalofríos, dolor de cabeza, letargo, inquietud y vómitos.

Otras reacciones adversas asociadas con la clase de hemostático sellador de fibrina incluyen embolia de aire o gas cuando se utilizan dispositivos con aire comprimido o gas. Este evento parece estar relacionado con el uso del dispositivo en aerosol a las presiones más altas que las recomendadas y en proximidad cercana a la superficie del tejido.

#### Reporte de sospecha de reacciones adversas

Reportar la sospecha de reacciones adversas después de la autorización de medicamento es importante. Permite el monitoreo continuo del balance riesgo/beneficio del producto médico. Se solicita a los profesionales de la salud el reporte de cualquier sospecha de reacción adversa.

#### • Sobredosis

No se han informado casos de sobredosis.

#### 8. DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

Con el fin de probar la eficacia se llevaron a cabo estudios in vivo en cuatro modelos animales que imitaban la situación de los pacientes tan cercanamente como fue posible. TISSEEL LYO mostró su eficacia en relación con las hemostasias primaria y secundaria, así como respecto de la curación de la herida.

Debido a su naturaleza y a sus especiales método de aplicación (aplicación usualmente única y sólo en casos excepcionales repetida de unos pocos ml) y mecanismo de acción (eficacia local sin efectos sistémicos ni distribución a otros órganos o tejidos), no se dispone de datos preclínicos de seguridad de TISSEEL LYO acerca de toxicidad crónica, carcinogenicidad, toxicidad reproductiva o de desarrollo o estimulación inmune.

Los estudios de toxicidad con dosis únicas en ratas y conejos no indicaron toxicidad aguda de TISSEEL LYO. Por otra parte, no pudieron observarse evidencias de mutagenicidad en pruebas in vitro apropiadas. La solución proteica selladora también fue bien tolerada in vitro en cultivo de fibroblastos humanos, lo que demuestra una excelente compatibilidad celular y ausencia de citotoxicidad. De acuerdo con una detallada revisión de la literatura, puede excluirse toda influencia negativa o toxicidad debidas a reactivos S / D residuales de TISSEEL LYO.

#### 9. INCOMPATIBILIDADES

No deben utilizarse junto con TISSEEL LYO productos conteniendo celulosa oxidada, debido a que el bajo pH interfiere con la actividad de la trombina.

El producto no debe ser mezclado con otras especialidades medicinales excepto las mencionadas en "Precauciones especiales para la eliminación y otras manipulaciones".

Soluciones conteniendo alcohol, yodo o metales pesados interferirán con el

funcionamiento del producto debido a la desnaturalización de las proteínas u otros mecanismos. Si cualquiera de estas sustancias se han utilizado para limpiar el área de la herida, el área debe ser enjuagada antes de la aplicación de TISSEEL LYO.

Preparaciones que contengan celulosa oxidada podrían reducir la eficacia de TISSEEL LYO y no deberían ser usadas como material de soporte.

TISSEEL LYO no debe ser mezclado con otros productos medicinales.

#### **10. PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES**

Antes de la administración de TISSEEL LYO se tendrá cuidado de cubrir todas las partes del cuerpo por fuera del área a tratar, de modo de evitar la adherencia de tejidos en sitios no deseados.

Para prevenir la adherencia de TISSEEL LYO a guantes e instrumentos quirúrgicos lave con solución de cloruro de sodio antes de hacer contacto.

Como guía para el sellado de superficies, 1 envase de TISSEEL LYO de 2 ml (es decir, solución de TISSEEL LYO más 1 ml de solución de trombina) será suficiente para un área de por lo menos 10 cm<sup>2</sup>.

La dosis depende de la superficie a ser sellada

Se debe evitar la aplicación separada y secuencial de ambos componentes de TISSEEL LYO

#### **11. NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Todos los componentes de TISSEEL LYO se presentan en recipientes de vidrio (TISSEEL LYO polvo, tamaño de llenado 5 ml, en frascos de vidrio tipo II; todos los otros tamaños de llenado en frascos de vidrio tipo I, de acuerdo con la Farmacopea Europea). El frasco que contiene el polvo de TISSEEL LYO se presenta equipado con un agitador magnético.

Las tapas selladoras del polvo de TISSEEL y del polvo de la Trombina son de goma de butilo. Las tapas de la solución de aprotinina y de la solución de cloruro de calcio son de goma butilhalogenada.

*Contenido del envase:*

- Un frasco conteniendo polvo de TISSEEL LYO (componente 1, liofilizado, con 72 – 110 mg/ml de fibrinógeno humano)
- Un frasco conteniendo polvo de Trombina (componente 2, liofilizado, con 500 UI/ml de trombina humana)
- Un frasco conteniendo solución de Aprotinina (solvente del componente 1 con 3000 KUI/ml de aprotinina sintética)
- Un frasco conteniendo solución de Cloruro de Calcio (solvente del componente 2 con 40 µmol/ml de cloruro de calcio)
- 1 dispositivo de sistema DUPLOJECT para la reconstitución y aplicación, consistente en:
  - 1 sujetador de dos jeringas DUPLOJECT
  - 2 piezas de unión
  - 2 jeringas descartables azules para TISSEEL LYO
  - 2 jeringas descartables negras para Trombina
  - 4 cánulas descartables
  - 4 cánulas de aplicación

*Tamaños de los envases:*

TISSEEL LYO se presenta en envases de los siguientes tamaños: 2 ml, 4 ml, 10 ml. 1 ml, 2 ml o 5 ml de solución de TISSEEL LYO junto con 1 ml, 2 ml o 5 ml de solución de Trombina hacen hasta 2 ml, 4 ml o 10 ml del producto final listo para usar.

El conjunto para reconstitución y aplicación (sistema DUPLOJECT) tiene por objeto un uso único. ¡No reprocesar ni reesterilizar!

Pueden obtenerse de Baxter otros accesorios para la aplicación del producto.

#### **12. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO**

Almacenar a temperatura ambiente (menor a 25° C). No congelar.

Mantener en el envase original, de manera de proteger el contenido de la luz.

Soluciones reconstituidas no deben refrigerarse o congelarse.

Para el producto congelado: Una vez descongelado no debe refrigerarse ni re-congelarse.

#### **13. VIDA ÚTIL**

TISSEEL LYO tiene un período de vida útil de 24 meses.

Se ha probado la estabilidad física y química de las soluciones reconstituidas de TISSEEL LYO y Trombina durante 4 horas a temperaturas ambientes de hasta un máximo de 37° C.

¡Después de la reconstitución, el producto no debe ser refrigerado bajo ningún concepto!

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

#### **PRODUCTO ELABORADO POR:**

Baxter AG,  
Industriestrasse 67  
A-1220 Viena,  
Austria

BAXTER, TISSEEL LYO, DUPLOJECT Y FIBRINOTHERM son marcas registradas de Baxter International Inc.

Fecha última revisión: 2014/09/19

ccds 2014-0000331-O