

**TISSEEL DUO PRIMA**  
**(fibrinogênio, aprotinina e trombina)**

**Baxter Hospitalar Ltda.**

**BULA PARA O PACIENTE**

**IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****TISSEEL DUO PRIMA**

fibrinogênio, aprotinina e trombina

**APRESENTAÇÕES**

A solução de proteína selante e a solução de trombina são acondicionadas em seringa plástica para uso único.

Quando congelado, as soluções congeladas são incolores a amarelo pálido e opalescente.

Após o descongelamento, os líquidos são incolores a amarelo pálido.

Tisseel Duo Prima é fornecido no recipiente final, conforme segue abaixo:

**Seringa PRIMA**, uma seringa de plástico de duas câmaras para uso individual.

Conteúdo da embalagem:

*Seringa PRIMA*

- 1 seringa pré-enchida de duas câmaras pronta para uso com solução de proteína selante congelada (com aprotinina sintética) de 1 mL, 2 mL ou 5 mL em uma câmara e solução de trombina de 1 mL, 2 mL ou 5 mL na outra câmara. Cada câmara é fechada com uma tampa de borracha de silicone
- 1 conjunto de dispositivo de aplicação, constituído por duas peças de junção e 4 cânulas de aplicação.

*Apresentações:*

Tisseel Duo Prima está disponível nas seguintes apresentações: 1 x 2 mL (1 mL + 1 mL), 1 x 4 mL (2 mL + 2 mL) e 1 x 10 mL (5 mL + 5 mL)

**VIA TÓPICA****USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

Tisseel Duo Prima consiste em dois componentes:

**Componente 1: solução de proteína selante**

A solução de proteína selante (1mL) é composta por fibrinogênio humano 91 mg/1mL (substância ativa) e aprotinina sintética 3000UIC/2mL (substância ativa).

Os outros componentes são: albumina humana, L-histidina, nicotinamida, polissorbato 80 (Tween 80), citrato de sódio di-hidratado e água para injetáveis.

**Componente 2: solução de trombina**

A solução de trombina (1mL) é composta por trombina humana 500 UI/3mL (substância ativa) e cloreto de cálcio di-hidratado 40µmol/mL.

Os outros componentes são: albumina humana, cloreto de sódio e água para injetáveis.

Após mistura	2 mL	4 mL	10 mL
<b>Componente 1: solução de proteína selante</b> fibrinogênio humano (proteína de coagulação) aprotinina sintética	91 mg 3000 UIC	182 mg 6000 UIC	455 mg 15000 UIC
<b>Componente 2: solução de trombina</b> trombina humana cloreto de cálcio di-hidratado	500 UI 40 µmol	1000 UI 80 µmol	2500 UI 200 µmol

Tisseel Duo Prima contém 0,6 à 5 UI/mL de fator XIII de coagulação humano, o qual é isolado do plasma juntamente com o fibrinogênio humano.

1 Contida em proteína total de 96 – 125 mg/mL.

2 1800 UIC (Unidade Inibidora de Caliceína) corresponde a 1 EPU (Unidade da Farmacopeia Europeia).

3 Atividade de trombina foi calculada usando o Padrão Internacional da OMS para trombina.

## INFORMAÇÕES AO PACIENTE

### 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Tisseel é utilizado como um tratamento de suporte, quando os métodos cirúrgicos convencionais parecem ser insuficientes:

- Para melhorar a hemostasia;
- Como cola de tecidos, para melhorar a cicatrização de feridas ou para selar suturas em cirurgia vascular e no trato gastrointestinal, em procedimentos sobre o sistema nervoso e em intervenções cirúrgicas onde é possível o contato com líquido ou a dura-máter, por exemplo, otorrinolaringologia, oftalmologia e cirurgia da coluna vertebral;
- Para a selagem de tecidos, para melhorar a adesividade dos tecidos (por exemplo, fixação de enxertos, tecidos abertos e enxerto de pele).

Tisseel também é eficaz em pacientes que são tratados com heparina.

### 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

#### Propriedades farmacodinâmicas:

O sistema de adesão da fibrina imita a última fase da coagulação sanguínea fisiológica. A conversão de fibrinogênio em fibrina ocorre através da conversão de fibrinogênio em monômeros de fibrina e fibrinopeptídeos. Os monômeros de fibrina agregam-se e formam um coágulo de fibrina. O fator XIIIa, gerado a partir do fator XIII pela ação combinada de trombina e íons de cálcio, estabiliza o coágulo através de ligações cruzadas das fibras de fibrina.

Conforme a cicatrização da ferida progride, o aumento da atividade fibrinolítica é induzido pela plasmina, e a decomposição de fibrina em produtos de degradação da fibrina é iniciada. A degradação proteolítica da fibrina é inibida por anti-fibrinolítico. A aprotinina está presente no Tisseel como um anti-fibrinolítico para evitar a degradação prematura do coágulo.

Para comprovar a eficácia, foram realizados estudos in vivo com quatro modelos animais, imitando as condições do paciente, tanto quanto possível. Tisseel foi eficaz no que diz respeito à hemostasia primária e secundária, assim como para cicatrização de feridas.

Foram realizados estudos clínicos que demonstram suporte à hemostasia e reforço de sutura, 213 pacientes (120 com Tisseel Duo e 93 controles) submetidos à cirurgia vascular com enxerto ePTFE, 70 pacientes (35 com Tisseel Duo e 35 com controle) submetidos a ressecção hepática parcial e 317 pacientes (157 com Tisseel Duo e 160 controles tratados com uma forma antecessora do produto inativado em vírus único) submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e esternotomia mediana.

A eficácia de Tisseel como um adjuvante para métodos cirúrgicos convencionais na vedação de anastomose do cólon em pacientes com traumatismos, submetidos ao fechamento de colostomia temporárias, foi demonstrada em estudo randomizado, controlado, prospectivo, unicêntrico realizado em 1986, em um total de 120 pacientes (61 com Tisseel e 59 controles).

#### Propriedades farmacocinéticas:

Tisseel é indicado apenas para uso epilesional. A administração intravascular é contraindicada. Como consequência, não foram realizados estudos farmacocinéticos intravenosos em humanos.

Não foram realizados estudos farmacocinéticos em diferentes espécies de animais de laboratório.

Os selantes de fibrina/hemostáticos são metabolizados da mesma maneira que a fibrina endógena por fibrinólise e fagocitose.

#### Dados de segurança pré-clínicos:

Devido a sua natureza, bem como seus métodos especiais de aplicação (geralmente uma única vez, apenas em casos excepcionais a aplicação é repetida de alguns mL) e mecanismos de ação (eficácia local sem efeito sistêmico ou distribuição para outros órgãos e tecidos), não existem dados de segurança pré-clínicos disponíveis para Tisseel, referentes à sua toxicidade crônica, carcinogenicidade, toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento ou estimulação imunológica.

Os estudos de toxicidade de dose única em ratos e coelhos não indicaram a toxicidade aguda de Tisseel.

Além disso, não há evidências de mutagenicidade que podem ser vistas em testes in vitro adequados. A solução de proteína selante também foi bem tolerada in vitro, em culturas de fibroblastos humanos, demonstrando uma excelente compatibilidade celular e não citotóxica. Com base em uma revisão detalhada da literatura, qualquer influência negativa ou toxicidade devido a reagentes residuais S/D em Tisseel pode ser excluída.

### **3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Não utilizar Tisseel nas seguintes situações:

- Em caso de alergia (hipersensibilidade) a qualquer das substâncias ativas ou a qualquer outro componente de Tisseel.
- Tisseel nunca deve ser injetado por via intravascular. A aplicação intravascular pode resultar em eventos tromboembólicos com risco a vida.
- Tisseel não é indicada para substituir suturas destinadas para fechar ferida cirúrgica.
- Tisseel não é indicado para o tratamento de sangramento arterial ou venoso em massa e alto fluxo.

**Categoria “C” de risco na gravidez.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

### **4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Antes de aplicar o Tisseel Duo Prima, cobrir todas as partes do corpo fora da área a ser tratada, para evitar a aderência dos tecidos em locais indesejáveis.

Para evitar a aderência de Tisseel Duo Prima às luvas e instrumentos cirúrgicos, molhá-las com solução de cloreto de sódio antes do contato.

A orientação para o selamento de superfícies é: uma embalagem de Tisseel Duo Prima de 2mL (ou seja, 1mL de solução de proteína selante mais 1mL de solução de trombina) é suficiente para uma superfície de pelo menos 10 cm<sup>2</sup>.

A dose necessária depende do tamanho da superfície a ser selada.

Não aplicar os dois componentes de Tisseel Duo Prima separadamente. Ambos os componentes devem ser aplicados juntos. Tisseel Duo Prima não deve ser exposto a temperatura maior que 37°C. Não deve ser aquecido no micro-ondas.

Não descongelar o produto segurando-o em suas mãos.

Não utilizar o Tisseel Duo Prima até que esteja completamente descongelado e aquecido a 33 °C - 37 °C.

Remover a tampa protetora da seringa somente quando o descongelamento e o aquecimento estiverem completos.

Para a seringa PRIMA: Para facilitar a remoção da tampa da seringa, balançar a tampa movendo-a para trás e para a frente e, em seguida, retire a tampa protetora da seringa.

Expulsar todo o ar da seringa e, em seguida, colocar a peça de junção e a cânula de aplicação.

#### **Cuidados especiais com a utilização de Tisseel Duo Prima:**

Tisseel Duo Prima deve ser administrado apenas para uso epilesional. Não aplicar por via intravascular.

Podem ocorrer complicações tromboembólicas com risco a vida se a aplicação for inadvertidamente por via intravascular.

Deve-se tomar cuidado quando usar gás pressurizado para a aplicação do selante de fibrina.

A aplicação de gás pressurizado está associada com risco potencial de embolia gasosa ou por ar, ruptura de tecidos, ou aprisionamento de gás com compressão, o que pode ser fatal.

O Tisseel Duo Prima deve ser aplicado em fina camada. A espessura excessiva do coágulo de fibrina pode impactar negativamente na eficácia do produto e no processo da cicatrização de feridas.

Pode ocorrer embolia de gás ou ar fatal ou com risco a vida se usado com dispositivos reguladores de pulverização que empregam pressão para administrar o selante de fibrina. Este evento parece estar relacionado com a utilização do dispositivo de pulverização com pressão mais elevada do que a recomendada e/ou com estreita aproximação com a superfície do tecido. O risco parece ser maior quando o selante de fibrina é pulverizado com ar, comparado com CO<sub>2</sub> e portanto, não se pode excluir o risco quando o Tisseel for pulverizado em cirurgia com ferida aberta.

Ao aplicar Tisseel Duo Prima utilizando um dispositivo de pulverização, certificar-se de usar uma pressão dentro da faixa recomendada pelo fabricante do dispositivo de pulverização.

A aplicação do Tisseel deve ser usada por pulverização somente se for possível avaliar com precisão a distância de pulverização, tal como recomendado pelo fabricante. Não pulverizar em uma distância menor do que a recomendada.

Ao pulverizar o Tisseel Duo Prima, alterações na pressão arterial, pulso, saturação de oxigênio e CO<sub>2</sub> expirado devem ser monitoradas devido à possibilidade de ocorrência de embolia de gás ou ar.

Tisseel Duo Prima não deve ser utilizado com sistema Easy Spray/Spray Set em áreas fechadas do corpo.

Antes da aplicação de Tisseel Duo Prima, tomar cuidado para que as partes do corpo fora da área de aplicação sejam suficientemente protegidas/cobertas para evitar a adesão de tecidos em locais não desejados.

Se o selante de fibrina for aplicado em espaços confinados, por exemplo, no cérebro ou na medula espinhal, o risco de complicações de compressão deve ser levado em conta.

Para assegurar a mistura adequada do componente selante proteico e do componente trombina, as primeiras gotas do produto a partir da cânula de aplicação devem ser expelidas e descartadas imediatamente antes da utilização.

Como acontece com qualquer produto contendo proteínas, reações de hipersensibilidade de tipo alérgica são possíveis.

A aplicação intravascular pode aumentar a probabilidade e gravidade das reações de hipersensibilidade agudas em pacientes susceptíveis.

Hipersensibilidade e reações anafiláticas (também fatais, incluindo choque anafilático) foram reportadas com Tisseel Duo Prima. Os sinais de reações de hipersensibilidade podem incluir erupção cutânea, urticária generalizada, compressão torácica, sibilos e hipotensão. Se ocorrerem estes sintomas, a aplicação deve ser imediatamente interrompida e as medidas para o tratamento do choque devem ser tomadas. O produto residual deve ser removido do local de aplicação.

Tisseel Duo Prima contém uma proteína sintética (aprotinina). Mesmo em caso de estrita aplicação local, há um risco de reação anafilática ligada à presença de aprotinina. O risco parece aumentar em pacientes que tenham sido expostos anteriormente ao Tisseel ou aprotinina mesmo se ele foi bem tolerado durante a aplicação anterior. Portanto, qualquer utilização de aprotinina ou produtos contendo aprotinina devem ser registrados no seu histórico médico.

Como a aprotinina sintética é estruturalmente idêntica à aprotinina bovina, a utilização de Tisseel Duo Prima em pacientes com alergias a proteínas bovinas, deve ser avaliada com cuidado.

Em dois estudos retrospectivos, não randomizados, em cirurgia de revascularização miocárdica (by-pass), os pacientes que receberam o selante de fibrina mostraram um aumento estatisticamente significativo da mortalidade. Enquanto estes estudos não puderam fornecer uma relação causal, o aumento do risco associado com a utilização de Tisseel nestes pacientes não pode ser excluído. Portanto, deve-se tomar cuidado adicional para evitar a administração intravascular inadvertida deste produto.

A injeção deste produto dentro da mucosa nasal deve ser evitada, devido a complicações tromboembólicas, que podem ocorrer na área da artéria oftálmica.

A injeção de Tisseel dentro de tecidos acarreta o risco de danos locais.

O Tisseel Duo Prima deve ser aplicado em fina camada. A espessura excessiva do coágulo de fibrina pode impactar negativamente na eficácia do produto e no processo da cicatrização de feridas.

Medidas padrões para prevenção de infecções resultantes da utilização de medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humano incluem a seleção de doadores, triagem das doações individuais e de pools de plasma quanto a marcadores específicos de infecção e a inclusão de etapas de fabricação eficazes para a inativação/remoção de vírus. Apesar disso, quando os medicamentos preparados a partir de sangue humano ou plasma são administrados, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser totalmente excluída. Isto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e outros agentes patogênicos.

Estas medidas tomadas são consideradas eficazes para vírus envelopados tais como o vírus da imunodeficiência humana (HIV), o vírus da hepatite B (HBV) e vírus da hepatite C (HCV), e o vírus não-envelopado da hepatite A (VHA). Estas medidas podem ser de eficácia limitada contra alguns vírus não-envelopados, tais como o parvovírus B19. A infecção pelo parvovírus B19 pode ter consequências graves para mulheres grávidas (infecção do feto) e para indivíduos com imunodeficiência ou aumento da eritropoiese (por exemplo, anemia hemolítica).

Vacinação apropriada (hepatite A e B) deve ser considerada em pacientes que recebem regularmente ou repetidamente selante de fibrina derivado de plasma humano.

Recomenda-se fortemente que cada vez que o Tisseel Duo Prima é aplicado em um paciente, o nome e o número do lote do produto sejam documentados para manter a rastreabilidade entre o paciente e o lote do produto.

Preparação contendo celulose oxidada não deve ser usada com Tisseel Duo Prima.

### **Gravidez, Fertilidade e Lactação**

A segurança do selante de fibrina/hemostático no uso durante a gravidez humana ou a amamentação não foi estabelecida em ensaios clínicos controlados. Estudos experimentais em animais são insuficientes para avaliar a segurança em relação à reprodução, desenvolvimento do embrião ou do feto, evolução da gestação e desenvolvimento peri e pós-natal. Portanto o produto deve ser aplicado em mulheres grávidas e lactantes apenas se claramente necessário.

Consultar informações sobre parvovirose B19, disponível acima.

Informe o seu médico se estiver grávida ou se estiver a amamentar. O seu médico irá decidir se Tisseel Duo Prima pode ser usado durante a gravidez ou amamentação.

### **Categoria “C” de risco na gravidez.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

### **Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Não relevante.

### **Informação importante sobre componentes do Tisseel Duo Prima**

Polissorbato 80 pode provocar irritações de pele limitadas, tais como a dermatite de contato.

### **Interações Medicamentosas**

Nenhum estudo de interação foi realizado. Assim como em produtos comparáveis ou soluções de trombina, o produto pode desnaturar-se pelo contato com soluções contendo álcool, iodo ou metais pesados (por exemplo, as soluções anti-sépticas). Estas substâncias devem ser removidas quando possível, antes de aplicar o produto.

### **Incompatibilidade**

Preparações contendo celulose oxidada não devem ser utilizadas com Tisseel Duo Prima pois o baixo pH interfere com a atividade da trombina. Este medicamento não deve ser aplicado com outros medicamentos e produtos, exceto aqueles mencionados no “Modo de Usar” do produto.

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde**

## **5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

Conservar e transportar congelado ( $\leq -20^{\circ}\text{C}$ ). A cadeia de frio deve ser mantida sem interrupção até a aplicação.

Manter a seringa dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

Após preparo, manter entre  $33^{\circ}\text{C}$  e  $37^{\circ}\text{C}$  por até 12 horas, para preparo via métodos de descongelamento I, II e III. Após preparo, manter até  $25^{\circ}\text{C}$  por até 72 horas, para preparo via método de descongelamento IV.

### ***Armazenamento após o descongelamento:***

Após o descongelamento, a solução não deve ser recongelada ou refrigerada.

Este medicamento não deve ser descartado na água ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Esta medida contribui para proteger o meio ambiente.

Quando congelado, as soluções são incolores a amarelo pálido e opalescente.

Após o descongelamento, as soluções são líquidas e ligeiramente viscosas, de coloração incolor a amarelo pálido.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

O uso do Tisseel Duo Prima é restrito a cirurgiões experientes que foram treinados para seu uso.

### **Posologia:**

A quantidade de Tisseel Duo Prima a ser aplicada e a frequência da aplicação devem ser orientadas de acordo com as necessidades clínicas de cada paciente.

A dose a ser aplicada depende de uma série de fatores variáveis, incluindo o tipo de intervenção cirúrgica, o tamanho da área afetada, o modo de aplicação pretendida, e o número de aplicações.

A aplicação do produto deve ser individualizada pelo médico responsável pelo tratamento. Em ensaios clínicos as dosagens individuais foram de 4 a 20mL. Para alguns procedimentos (por exemplo, traumatismo do fígado, ou selamento de grandes superfícies queimadas), volumes maiores podem ser necessários.

A quantidade inicial do produto a ser aplicado em um local escolhido ou área de superfície-alvo deve ser suficiente para cobrir completamente a área de aplicação pretendida. A aplicação pode ser repetida, se necessário. No entanto, deve-se evitar a reaplicação de Tisseel Duo Prima em uma camada já pulverizada do produto pois o Tisseel Duo não irá aderir a camada já pulverizada.

A orientação para a selamento de superfícies é: uma embalagem de Tisseel Duo Prima de 2 mL (ou seja, 1 mL de solução de proteína selante e 1 mL de solução de trombina) é suficiente para uma superfície de pelo menos 10 cm<sup>2</sup>.

Quando o Tisseel Duo Prima é pulverizado, a mesma quantidade é suficiente para revestir áreas consideravelmente maiores, dependendo da indicação específica e do caso individual.

Recomenda-se que, para evitar o excesso de formação de tecido de granulação e para garantir a absorção gradual do selante de fibrina, deve ser aplicada uma camada o mais fina possível.

### Uso pediátrico:

A segurança e eficácia do produto em crianças não foram estabelecidas.

### **Modo de usar:**

#### **Preparação**

Tanto a solução de proteína selante e a solução de trombina estão acondicionadas em uma seringa de duas câmaras pronta para uso. Todo o conjunto é embalado em dois envelopes plásticos laminados estéreis sob condições assépticas. O envelope interno e o seu conteúdo são estéreis, contanto que o envelope externo permaneça intacto.

Usando uma técnica estéril, transfira o envelope interno estéril e o conteúdo para o campo estéril.

A seringa pronta para uso pode ser descongelada e aquecida usando um dos seguintes métodos:

1. Descongelamento / aquecimento rápido (banho-maria estéril) - Método recomendado
2. Descongelamento / aquecimento em banho-maria não estéril
3. Descongelamento / aquecimento em uma incubadora
4. A seringa pronta para uso também pode ser descongelada e mantida à temperatura ambiente (não superior a 25 ° C) até 72 horas. O aquecimento é necessário antes de usar.

**D) Descongelamento / aquecimento rápido (banho-maria estéril) - Método recomendado:**

Recomenda-se descongelar e aquecer os dois componentes selantes usando um recipiente com água estéril aquecida a uma temperatura de 33 - 37°C.

A água estéril aquecida não deve exceder a temperatura de 37°C. A fim de controlar a faixa de temperatura especificada, controlar a temperatura da água utilizando um termômetro e trocar a água, quando necessário.

Quando se utiliza o recipiente com água estéril aquecida para o descongelamento e aquecimento a seringa pré-enchida de duas câmaras deve ser removida dos envelopes plásticos laminados.

**Instruções:**

Levar o envelope interno para a área estéril, remover a seringa pronta para uso do envelope e colocá-la diretamente no recipiente com água estéril aquecida. Assegurar que o conteúdo da seringa pronta para uso esteja completamente imerso na água.

**Tabela 1: Tempo mínimo de descongelamento e aquecimento em recipiente com água estéril aquecida (banho-maria estéril)**

<b>Tamanho da Embalagem</b>	<b>Tempo mínimo de descongelamento e aquecimento a 33 °C à 37 °C, banho-maria estéril (Produto sem envelopes plásticos laminados)</b>
2 mL	5 minutos
4 mL	5 minutos
10 mL	10 minutos

**II) Descongelamento / aquecimento em banho-maria não estéril:****Instruções:**

Deixar a seringa pronta para uso dentro de ambos os envelopes e colocá-la em recipiente com água aquecida fora da área estéril em um período de tempo específico (veja tabela 2).

Assegurar que os envelopes permaneçam imersos na água durante todo o tempo de descongelamento. Após o descongelamento, remover os envelopes do recipiente com água aquecida, secar o envelope externo e levar apenas o envelope interno com a seringa pronta para uso para a área estéril.

**Tabela 2: Tempo mínimo de descongelamento e aquecimento utilizando banho-maria não estéril**

<b>Tamanho da Embalagem</b>	<b>Tempo mínimo de descongelamento e aquecimento a 33 °C à 37 °C, em um recipiente com água não-estéril aquecida (Produto com ambos os envelopes plásticos laminados)</b>
2 mL	15 minutos
4 mL	20 minutos
10 mL	35 minutos

**III) Descongelamento / aquecimento em uma incubadora:****Instruções:**

Deixar a seringa pronta para uso dentro de ambos os envelopes e colocá-los em uma incubadora fora da área estéril por um período de tempo específico (veja Tabela 3). Após o descongelamento/aquecimento, remover os envelopes da incubadora, remover o envelope externo e levar apenas o envelope interno com a seringa pronta para uso para a área estéril.

Tabela 3: Tempo mínimo de descongelamento e aquecimento em uma incubadora

Tamanho da Embalagem	Tempo mínimo de descongelamento e aquecimento a 33 °C à 37 °C, em incubadora (Produto com envelopes plásticos laminados)
2 mL	40 minutos
4 mL	50 minutos
10 mL	90 minutos

#### **IV) Descongelamento em temperatura ambiente (não superior a 25 °C) ANTES do aquecimento:**

##### Instruções:

Deixar a seringa pronta para uso dentro de ambos os envelopes e descongelá-la em temperatura ambiente fora da área estéril por um período de tempo específico (veja Tabela 4). Uma vez descongelado, para aquecer o produto para o uso, aquecê-lo dentro do seu envelope externo em uma incubadora.

Tabela 4: Tempo mínimo de descongelamento à temperatura ambiente, fora da área estéril, seguido do aquecimento, em incubadora em 33 °C à 37 °C

Tamanho da Embalagem	Tempo mínimo de descongelamento em temperatura ambiente, seguido do adicional aquecimento, antes da utilização em uma incubadora a 33 °C à 37 °C (produto em envelopes plásticos laminados)  Descongelamento em temperatura ambiente (não superior a 25 °C)	Tempo mínimo de aquecimento a 33°C até um máximo de 37°C na incubadora após o descongelamento à temperatura ambiente (produto em envelopes plásticos laminados)  Aquecimento em incubadora (33 °C à 37 °C)
2 mL	80 minutos	+11 minutos
4 mL	90 minutos	+13 minutos
10 mL	160 minutos	+25 minutos

Após descongelamento em temperatura ambiente, o produto deve ser utilizado em até 72 horas após a retirada do freezer.

#### **Estabilidade após descongelamento**

Após o descongelamento e aquecimento (a temperaturas entre 33 °C e 37 °C, métodos 1, 2 e 3), a estabilidade química e física do produto foi demonstrada por 12 horas a 33 °C à 37 °C. Para produtos descongelados em temperatura ambiente dentro de sua embalagem fechada (método 4), a estabilidade química e física do produto foi demonstrada por 72 horas em temperatura não maior que 25°C. Aquecer a 33 °C à 37 °C imediatamente antes de usar.

No ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura/descongelamento impeça o risco de contaminação microbiana, o medicamento deve ser utilizado imediatamente após ser aquecido a 33 °C à 37 °C.

Se o produto não for utilizado imediatamente, os tempos e condições em uso são de responsabilidade do usuário.

Não congelar ou refrigerar novamente, uma vez que o descongelamento tenha sido iniciado.

#### **Manipulação após o descongelamento / antes da aplicação**

Para atingir a mistura ideal das duas soluções e ótima solidificação do selante de fibrina, manter os dois componentes selantes a 33 °C à 37 °C, até a aplicação.

As soluções de proteína selante e de trombina devem ser transparentes ou ligeiramente opalescentes. Não utilizar se as soluções estiverem turvas ou com depósito. Antes da utilização, verificar se o produto descongelado não apresenta visualmente partículas, descoloração ou outras alterações em sua aparência. Se houver alguns dos itens anteriores, elimine as soluções.

A solução de proteína selante deve estar descongelada, líquida e ligeiramente viscosa. Se a solução tiver a consistência de um gel solidificado, deve-se assumir que se tornou desnaturada (possivelmente devido a uma interrupção da cadeia de armazenamento a frio ou por excesso de aquecimento durante o aquecimento). Neste caso, não use o produto Tisseel Duo Prima de maneira alguma.

Remover a seringa do envelope apenas um pouco antes da utilização. Usar o Tisseel Duo Prima somente quando estiver descongelado e completamente aquecido (consistência líquida). Remover a tampa protetora da seringa imediatamente antes da aplicação.

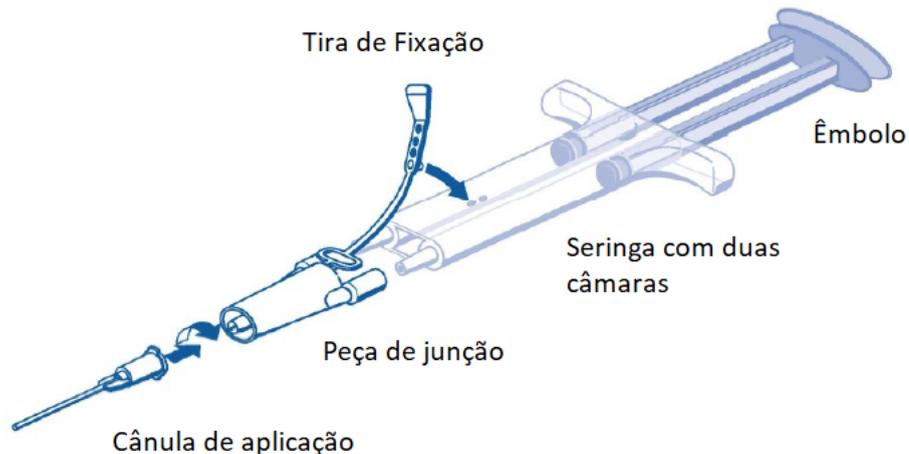
Para a seringa PRIMA: Para facilitar a remoção da tampa da seringa, balance a tampa movendo-a para trás e para a frente e, em seguida, retirar a tampa protetora da seringa.

### **Administração com Seringa PRIMA**

Para a aplicação, conectar a seringa de duas câmaras pronta para uso com a solução de proteína selante e a solução de trombina na peça de junção e na cânula de aplicação. Todos os dispositivos necessários são fornecidos no kit de aplicação.

O êmbolo comum da seringa de duas câmaras pronta para uso, assegura que volumes iguais das duas soluções alimentam a peça de junção para a cânula de aplicação, onde eles são misturados e depois aplicados.

### **Instruções operacionais**



- Expulsar todo o ar da seringa antes de acoplar o dispositivo de aplicação.
- Alinhar a peça de junção e prende-la ao lado da seringa com a tira de fixação.
- Conectar a ponta da seringa de duas câmaras pronta para uso à peça de junção garantindo que eles estejam firmemente fixados.
  - Fixar a peça de junção prendendo a tira de fixação no clipe da seringa de duas câmaras pronta para uso.
  - Se a tira de fixação rasgar, usar a peça de junção extra, fornecido no Kit.
  - Se a peça extra não estiver disponível, o sistema pode ainda ser usado se garantido que a ligação é segura e à prova de vazamento.
  - Não expulsar o ar remanescente dentro da peça de junção
- Colocar uma cânula de aplicação na peça de junção.

- Não expulsar o ar remanescente do interior da peça de junção e da cânula de aplicação até iniciar a aplicação real, já que a cânula de aplicação pode entupir.

### Administração

Antes de aplicar o Tisseel Duo Prima na superfície da ferida, a área deve ser seca por técnicas padrões (por exemplo, aplicação intermitente de compressas, swab, utilização de dispositivos de aspiração). Não usar ar ou gás pressurizado para secar a área.

- Aplicar a mistura de proteína selante e solução de trombina sobre a superfície da estrutura ou sobre as superfícies das partes a serem aderidas pressionando lentamente a parte de trás do êmbolo comum.
- Em procedimentos cirúrgicos que requerem o uso de volumes mínimos de selante de fibrina, recomenda-se expulsar e descartar as primeiras gotas do produto.
- Após a aplicação de Tisseel Duo Prima, aguarde pelo menos 2 minutos para obter polimerização suficiente.

### **Descarte**

Qualquer produto não utilizado ou material residual deve ser descartado de acordo com os requerimentos locais.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

## **7. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**

Hipersensibilidade ou reações alérgicas (que incluem, mas não se limitam a, angioedema, ardor e picadas no local da aplicação, bradicardia, broncoespasmos, arrepios, dificuldade de respiração, eritema transitório ‘flushing’, urticária generalizada, cefaleia, erupção cutânea, hipotensão, letargia, náusea, prurido, agitação, parestesia, taquicardia, sensação de aperto no peito, formigamento, vômito, respiração ruidosa) podem ocorrer, em casos raros em pacientes tratados com selantes de fibrina / hemostáticos, reações anafiláticas e choques anafiláticos, incluindo desfechos fatais

Em casos isolados, estas reações evoluíram para anafilaxia grave. Estas reações podem ser observadas em especial se a preparação for aplicada repetidamente ou administrada em pacientes que são hipersensíveis a aprotinina ou qualquer outro constituinte do produto.

Mesmo que o tratamento repetido com Tisseel tenha sido bem tolerado, uma administração subsequente de Tisseel ou administração sistêmica de aprotinina pode resultar em graves reações anafiláticas.

Anticorpos contra componentes do selante de fibrina/hemostático podem ocorrer em casos raros.

A aplicação intravascular inadvertida pode resultar em evento tromboembólico. Além disso, há risco de uma reação anafilática. Sobre a segurança relativa a agentes transmissíveis, ver Advertências e Precauções.

As reações adversas apresentadas nesta seção foram relatadas em ensaios clínicos que investigaram a segurança e a eficácia de Tisseel e da experiência pós-comercialização (marcado com P na tabela abaixo) com selante de fibrina Baxter. Nestes ensaios clínicos, Tisseel foi aplicado para hemostasia em cirurgias cardíacas, vasculares e prótese total do quadril e cirurgias no fígado e baço. Outros ensaios clínicos incluíram a selagem dos vasos linfáticos em pacientes submetidos à linfadenectomia axilar, vedação de anastomose colônica e selagem dural na fossa posterior. Como a frequência de eventos adversos observados na experiência pós-comercialização não pode ser calculada, sempre que possível, o limite superior do intervalo de confiança de 95% foi calculado usando a “regra de três” da seguinte maneira:  $3/1146 = 0,0026$  ou 0,26%, o que é “Incomum” (onde “1146” é o número total de indivíduos que receberam Tisseel nos ensaios clínicos a partir da qual os dados foram incluídos na bula).

**Muito comum:**  $\geq 1/10$

**Comum:**  $\geq 1/100$  e  $< 1/10$

**Incomum:**  $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$

**Rara:**  $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$

**Muito rara:**  $< 1/10.000$

**Desconhecido:** a frequência não pode ser estimada com os dados disponíveis.

Áreas Gerais (SOC)	Reação Adversa	Frequência
Infeções e infestações	Infeção de ferida operatória	Comum
Transtornos do sangue e sistema linfático	Aumento dos produtos de degradação da fibrina	Incomum
Transtornos do sistema imune	Reações de hipersensibilidade * P	Incomum
	Reações anafiláticas * P	Incomum
	Choque anafilático * P	Incomum
	Parestesia P	Incomum
	Broncoespasmo P	Incomum
	Sibilo P	Incomum
	Prurido P	Incomum
	Eritema P	Incomum
Transtornos do sistema nervoso	Distúrbio sensorial	Comum
Transtornos cardíacos	Taquicardia P	Incomum
	Bradycardia P	Incomum
Transtornos vasculares	Trombose venosa axilar **	Comum
	Hipotensão	Rara
	Hematomas P	Incomum
	Embolia arterial P	Incomum
	Embolia por ar *** P	Desconhecido
	Embolia artéria-cerebral P	Incomum
	Infarto cerebral ** P	Incomum
Transtornos respiratórios, torácicos e mediastinais	Dispneia P	Incomum
Transtornos gastrointestinais	Náusea	Incomum
	Obstrução intestinal P	Incomum
Transtornos da pele e tecido subcutâneo	Erupção cutânea	Comum
	Urticária P	Incomum
	Cicatrização de feridas prejudicada P	Incomum
Transtornos dos tecidos conjuntivos e	Dor nas extremidades	Comum

Áreas Gerais (SOC)	Reação Adversa	Frequência
musculoesqueléticos		
Transtornos gerais e alterações no local de administração	Dor	Comum
	Aumento da temperatura corporal	Comum
	Vermelhidão da pele P	Incomum
	Edema P	Incomum
Lesões, envenenamento e complicações da administração	Dor à administração	Incomum
	Angioedema P	Incomum
	Seroma	Muito comum

\* Reações anafiláticas e choque anafilático incluíram desfechos fatais.

\*\* Como um resultado da aplicação intravascular para o seio petroso superior.

\*\*\* Com outros selantes de fibrina, ocorreu embolia gasosa ou por ar, sendo fatal ou com risco a vida, quando usado dispositivos com ar ou gás pressurizado. Este evento parece estar relacionado com uma utilização imprópria dos dispositivos de pulverização (por exemplo, uso de pressão maior do que a recomendada e em estreita proximidade da superfície do tecido).

<sup>P</sup> Eventos Adversos observados em experiências pós-comercialização.

Outras reações adversas associadas com o selante de fibrina/hemostático incluem: manifestações de hipersensibilidade incluindo irritação no local da aplicação, desconforto no peito, calafrios, cefaleia, letargia, agitação e vômito.

**Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.**

## **8. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?**

Não há casos de superdose.

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

### **DIZERES LEGAIS:**

**Registro:** 1.0683.0182

### **Produzido por:**

Takeda Manufacturing Austria AG, Viena, Áustria

### **Importado e Registrado por:**

Baxter Hospitalar Ltda.

Av. Engº Eusébio Stevaux, 2.555 - São Paulo/SP - Brasil.

CNPJ: 49.351.786/0002-61

SAC: 0800 012 5522

[www.baxter.com.br](http://www.baxter.com.br)

Baxter e Tisseel são marcas de Baxter International Inc.

**USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE.  
VENDA SOB PRESCRIÇÃO.**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 06/09/2024.**

### HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

DADOS DA SUBMISSÃO ELETRÔNICA			DADOS DA PETIÇÃO/NOTIFICAÇÃO QUE ALTERA BULA				DADOS DAS ALTERAÇÕES DE BULAS		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
06/09/2024	N/A	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?</li> <li>• Como devo usar este medicamento?</li> <li>• Dizeres legais</li> </ul>	VP/VPS	Tisseel Duo 2mL, 4mL, 10mL
23/09/2022	4735183/22-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificação do Medicamento</li> <li>• Como devo usar este medicamento?</li> </ul>	VP/VPS	Tisseel Duo 2mL, 4mL, 10mL
06/05/2022	2686872/22-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A (Realizado alterações apenas no Tisseel Lyo)	VP/VPS	Tisseel Duo 2mL, 4mL, 10mL

### HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

DADOS DA SUBMISSÃO ELETRÔNICA			DADOS DA PETIÇÃO/NOTIFICAÇÃO QUE ALTERA BULA				DADOS DAS ALTERAÇÕES DE BULAS		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
26/04/2022	2535318/22-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificação do Medicamento</li> <li>• Dizeres Legais</li> </ul>	VP/VPS	Tisseel Duo 2mL, 4mL, 10mL
27/06/2021	2490715/21-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Composição</li> <li>• Como este medicamento funciona?</li> <li>• Quando não devo usar este medicamento?               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interações medicamentosas</li> </ul> </li> <li>• Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?</li> <li>• Como devo usar este medicamento?</li> <li>• Quais os males que este medicamento pode me causar?</li> <li>• Dizeres Legais</li> </ul>	VP/VPS	Tisseel Duo 2mL, 4mL, 10mL

### HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

DADOS DA SUBMISSÃO ELETRÔNICA			DADOS DA PETIÇÃO/NOTIFICAÇÃO QUE ALTERA BULA				DADOS DAS ALTERAÇÕES DE BULAS		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
12/03/2019	0219297/19-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<ul style="list-style-type: none"> <li>O que devo saber antes de usar esse medicamento?</li> </ul>	VP/VPS	Tisseel Duo 2mL, 4mL, 10mL
27/09/2017	2021159/17-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dizeres Legais</li> </ul>	VP/VPS	Tisseel Duo 2mL, 4mL, 10mL
12/04/2017	0602236/17-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<ul style="list-style-type: none"> <li>Composição;</li> <li>O que devo saber antes de usar esse medicamento?</li> </ul>	VP/VPS	Tisseel Duo 2mL, 4mL, 10mL
20/08/2015	0743647/15-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dizeres Legais</li> </ul>	VP/VPS	Tisseel Duo 2mL, 4mL, 10mL

**HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA**

DADOS DA SUBMISSÃO ELETRÔNICA			DADOS DA PETIÇÃO/NOTIFICAÇÃO QUE ALTERA BULA				DADOS DAS ALTERAÇÕES DE BULAS		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
06/08/2015	0698521/15-1	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<ul style="list-style-type: none"><li>• O que devo saber antes de usar esse medicamento?</li><li>• Quais os males esse medicamento pode me causar?</li><li>• Quando não devo usar este medicamento?</li><li>• Dizeres Legais</li></ul>	VP/VPS	Tisseel Duo 2mL, 4mL, 10mL

# **TISSEEL LYO**

**(fibrinogênio, aprotinina e trombina)**

**Baxter Hospitalar Ltda.**

**BULA PARA O PACIENTE**

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### TISSEEL LYO

fibrinogênio, aprotinina e trombina

## APRESENTAÇÕES

Todos os componentes do Tisseel Lyo são acondicionados em frascos de vidro. O frasco que contém o pó da proteína selante é equipado com um agitador magnético.

Conteúdo da embalagem:

- 1 frasco contendo Tisseel Lyo em pó (proteína selante) – componente 1, liofilizado, com 91 mg/mL de fibrinogênio humano;
- 1 frasco contendo trombina em pó – componente 2, liofilizado, com 500 UI/mL de trombina humana
- 1 frasco contendo solução de aprotinina – diluente do componente 1 contendo 3000 UIC/mL de aprotinina sintética
- 1 frasco contendo solução de cloreto de cálcio di-hidratado – diluente para componente 2 contendo 40  $\mu\text{mol/mL}$  de cloreto de cálcio di-hidratado
- 1 dispositivo do sistema DUPLOJECT para reconstituição e aplicação, o qual consiste de:
  - 1 clipe de duas seringas DUPLOJECT
  - 2 peças de junção
  - 2 seringas descartáveis para Tisseel Lyo graduadas em azul
  - 2 seringas descartáveis para Tisseel Lyo graduadas em preto
  - 4 cânulas descartáveis
  - 4 cânulas de aplicação (sem corte)

## VIA TÓPICA

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO

## COMPOSIÇÃO

Tisseel Lyo consiste em dois componentes:

### Componente 1: solução de proteína selante

Para a solução de proteína selante, o concentrado de proteína selante (liofilizado) deve ser dissolvido na solução de aprotinina.

- 1) O concentrado de proteína selante é composto por o fibrinogênio humano 91 mg/mL (substância ativa) e outros componentes como: albumina humana, L-histidina, nicotinamida, polissorbato 80 (Tween 80), citrato de sódio di-hidratado.
- 2) A solução de aprotinina (diluente do concentrado de proteína selante) é composta por aprotinina sintética 3000 UIC/mL (substância ativa) e água para injetáveis.

### Componente 2: solução de trombina

Para a solução de trombina, a trombina (liofilizada) deve ser dissolvida em solução de cloreto de cálcio di-hidratado.

- 1) A substância ativa da trombina (liofilizada) é a trombina humana 500 UI/mL. Os outros componentes são: albumina humana e cloreto de sódio.
- 2) A solução de cloreto de cálcio di-hidratado (diluente do pó liofilizado de trombina) é composta por cloreto de cálcio di-hidratado 40  $\mu\text{mol/mL}$  e água para injetáveis.

<b>Após mistura</b>	<b>2mL</b>	<b>4mL</b>	<b>10mL</b>
<b>Componente 1: solução de proteína selante</b> fibrinogênio humano (proteína de coagulação) aprotinina sintética	91 mg 3000 UIC	182 mg 6000 UIC	455 mg 15000 UIC
<b>Componente 2: solução de trombina</b> trombina humana cloreto de cálcio di-hidratado	500 UI 40 µmol	1000 UI 80 µmol	2500 UI 200 µmol

Tisseel Lyo contém 0,6 – 5 UI/mL de fator XIII de coagulação humano, o qual é isolado do plasma juntamente com o fibrinogênio humano.

## INFORMAÇÕES AO PACIENTE

### 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Tisseel é utilizado como um tratamento de suporte, quando os métodos cirúrgicos convencionais parecem ser insuficientes:

- Para melhorar a hemostasia;
- Como cola de tecidos, para melhorar a cicatrização de feridas ou para selar suturas em cirurgia vascular e no trato gastrointestinal, em procedimentos sobre o sistema nervoso e em intervenções cirúrgicas onde é possível o contato com líquido ou a dura-máter, por exemplo, otorrinolaringologia, oftalmologia e cirurgia da coluna vertebral;
- Para a selagem de tecidos, para melhorar a adesividade dos tecidos (por exemplo, fixação de enxertos, tecidos abertos e enxerto de pele).

Tisseel também é eficaz em pacientes que são tratados com heparina.

### 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

#### Propriedades farmacodinâmicas

O sistema de adesão da fibrina imita a última fase da coagulação sanguínea fisiológica. A conversão de fibrinogênio em fibrina ocorre através da conversão de fibrinogênio em monômeros de fibrina e fibrinopeptídeos. Os monômeros de fibrina agregam-se e formam um coágulo de fibrina. O fator XIIIa, gerado a partir do fator XIII pela ação combinada de trombina e íons de cálcio, estabiliza o coágulo através de ligações cruzadas das fibras de fibrina.

Conforme a cicatrização da ferida progride, o aumento da atividade fibrinolítica é induzido pela plasmina, e a decomposição de fibrina em produtos de degradação da fibrina é iniciada. A degradação proteolítica da fibrina é inibida por anti-fibrinolítico. A aprotinina está presente no Tisseel Lyo como um anti-fibrinolítico para evitar a degradação prematura do coágulo.

Para comprovar a eficácia, foram realizados estudos in vivo com quatro modelos animais, imitando as condições do paciente, tanto quanto possível. Tisseel Lyo foi eficaz no que diz respeito à hemostasia primária e secundária, assim como para cicatrização de feridas.

Foram realizados estudos clínicos que demonstram suporte à hemostasia e reforço de sutura, 213 pacientes (120 com Tisseel Duo e 93 controles) submetidos à cirurgia vascular com enxerto ePTFE, 70 pacientes (35 com Tisseel Duo e 35 com controle) submetidos a ressecção hepática parcial e 317 pacientes (157 com Tisseel Duo e 160 controles tratados com uma forma antecessora do produto inativado em vírus único) submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e esternotomia mediana.

A eficácia de Tisseel Lyo como um adjuvante para métodos cirúrgicos convencionais na vedação de anastomose do cólon em pacientes com traumatismos, submetidos ao fechamento de colostomia temporárias, foi demonstrada, em estudo randomizado, controlado, prospectivo, unicêntrico realizado em 1986, em um total de 120 pacientes (61 com Tisseel Lyo e 59 controles).

### **Propriedades farmacocinéticas**

Tisseel Lyo é indicado apenas para uso episódico. A administração intravascular é contraindicada. Como consequência, não foram realizados estudos farmacocinéticos intravenosos em humanos.

Não foram realizados estudos farmacocinéticos em diferentes espécies de animais de laboratório.

Os selantes de fibrina/hemostáticos são metabolizados da mesma maneira que a fibrina endógena por fibrinólise e fagocitose.

### **Dados de Segurança pré-clínicos**

Devido a sua natureza, bem como seus métodos especiais de aplicação (geralmente uma única vez, apenas em casos excepcionais a aplicação é repetida de alguns mL) e mecanismos de ação (eficácia local sem efeito sistêmico ou distribuição para outros órgãos e tecidos), não existem dados de segurança pré-clínicos disponíveis para Tisseel Lyo, referentes à sua toxicidade crônica, carcinogenicidade, toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento ou estimulação imunológica.

Os estudos de toxicidade de dose única em ratos e coelhos não indicaram a toxicidade aguda de Tisseel Lyo.

Além disso, não há evidências de mutagenicidade que podem ser vistas em testes in vitro adequados. A solução de proteína selante também foi bem tolerada in vitro, em culturas de fibroblastos humanos, demonstrando uma excelente compatibilidade celular e não citotóxica. Com base em uma revisão detalhada da literatura, qualquer influência negativa ou toxicidade devido a reagentes residuais S/D em Tisseel pode ser excluída.

### **3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Não utilizar Tisseel nas seguintes situações:

- Em caso de alergia (hipersensibilidade) a qualquer das substâncias ativas ou a qualquer outro componente de Tisseel.
- Tisseel nunca deve ser injetado por via intravascular. A aplicação intravascular pode resultar em eventos tromboembólicos com risco a vida.
- Tisseel não é indicada para substituir suturas destinadas para fechar ferida cirúrgica.
- Tisseel não é indicado para o tratamento de sangramento arterial ou venoso em massa e alto fluxo.

### **Categoria “C” de risco na gravidez.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

### **4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Antes de aplicar o Tisseel Lyo deve-se cobrir todas as partes do corpo fora da área a ser tratada, para evitar a aderência dos tecidos em locais indesejáveis.

Para evitar a aderência de Tisseel Lyo às luvas e instrumentos cirúrgicos, molhá-las com solução de cloreto de sódio antes do contato.

A orientação para a selamento de superfícies é: uma embalagem de Tisseel Lyo de 2 mL (ou seja, 1 mL de solução de proteína selante e mais 1 mL de solução de trombina) é suficiente para uma superfície de pelo menos 10 cm<sup>2</sup>.

A dose depende do tamanho da superfície a ser selada.

Não aplicar os dois componentes do Tisseel Lyo separadamente. Ambos os componentes devem ser aplicados juntos.

Tisseel Lyo não deve ser exposto a temperatura maior que 37°C e não deve ser aquecido no micro-ondas.

### **Cuidados especiais com a utilização de Tisseel Lyo:**

Tisseel Lyo deve ser administrado apenas para uso episódico. Não aplicar por via intravascular.

Podem ocorrer complicações tromboembólicas com risco a vida se a aplicação for inadvertidamente por via intravascular.

Deve-se tomar cuidado quando usar gás pressurizado para a aplicação do selante de fibrina.

A aplicação de gás pressurizado está associada com risco potencial de embolia gasosa ou por ar, ruptura de tecidos, ou aprisionamento de gás com a compressão, o que pode ser fatal.

O Tisseel Lyo deve ser aplicado em fina camada. A espessura excessiva do coágulo de fibrina pode impactar negativamente na eficácia do produto e no processo da cicatrização de feridas.

Pode ocorrer embolia de gás ou ar fatal ou com risco a vida se usado com dispositivos reguladores de pulverização que empregam pressão para administrar o selante de fibrina. Este evento parece estar relacionado com a utilização do dispositivo de pulverização com pressão mais elevada do que a recomendada e/ou com estreita aproximação com a superfície do tecido. O risco parece ser maior quando o selante de fibrina é pulverizado com ar, comparado com CO<sub>2</sub> e, portanto, não se pode excluir o risco quando o Tisseel for pulverizado em cirurgia com ferida aberta.

Ao aplicar Tisseel Lyo utilizando um dispositivo de pulverização, certificar-se de usar uma pressão dentro da faixa recomendada pelo fabricante do dispositivo de pulverização.

A aplicação do Tisseel deve ser usada por pulverização somente se for possível avaliar com precisão a distância de pulverização, tal como recomendado pelo fabricante. Não pulverizar em uma distância menor do que a recomendada.

Ao pulverizar o Tisseel Lyo, alterações na pressão arterial, pulso, saturação de oxigênio e CO<sub>2</sub> expirado devem ser monitoradas devido à possibilidade de ocorrência de embolia de gás ou ar.

Tisseel Lyo não deve ser utilizado com sistema Easy Spray/Spray Set em áreas fechadas do corpo.

Antes da aplicação de Tisseel Lyo, tomar cuidado para que as partes do corpo fora da área de aplicação sejam suficientemente protegidas/cobertas para evitar a adesão de tecidos em locais não desejados.

Se o selante de fibrina for aplicado em espaços confinados, por exemplo, no cérebro ou na medula espinhal, o risco de complicações de compressão deve ser levado em conta.

Para assegurar a mistura adequada do componente selante proteico e do componente de trombina, as primeiras gotas do produto a partir da cânula de aplicação devem ser expelidas e descartadas imediatamente antes da utilização.

Como acontece com qualquer produto contendo proteínas, reações de hipersensibilidade de tipo alérgica são possíveis.

A aplicação intravascular pode aumentar a probabilidade e gravidade das reações de hipersensibilidade agudas em pacientes susceptíveis.

Hipersensibilidade e reações anafiláticas (também fatais, incluindo choque anafilático) foram reportadas com Tisseel Lyo. Os sinais de reações de hipersensibilidade podem incluir erupção cutânea, urticária generalizada, compressão torácica, sibilos e hipotensão. Se ocorrerem estes sintomas, a aplicação deve ser imediatamente interrompida e as medidas para o tratamento do choque devem ser tomadas. O produto residual deve ser removido do local de aplicação.

Tisseel Lyo contém uma proteína sintética (aprotinina). Mesmo em caso de estrita aplicação local, há um risco de reação anafilática ligada à presença de aprotinina. O risco parece aumentar em pacientes que tenham sido expostos anteriormente ao Tisseel ou aprotinina mesmo se ele foi bem tolerado durante a aplicação anterior. Portanto, qualquer utilização de aprotinina ou produtos contendo aprotinina devem ser registrados no seu histórico médico.

Como a aprotinina sintética é estruturalmente idêntica à aprotinina bovina, a utilização de Tisseel Lyo em pacientes com alergias a proteínas bovinas deve ser avaliada com cuidado.

Em dois estudos retrospectivos, não randomizados, em cirurgia de revascularização miocárdica (by-pass), os pacientes que receberam o selante de fibrina mostraram um aumento estatisticamente significativo da mortalidade. Enquanto estes estudos não puderam fornecer uma relação causal, o aumento do risco associado com a utilização de Tisseel nestes pacientes não pode ser excluído. Portanto, deve-se tomar cuidado adicional para evitar a administração intravascular inadvertida deste produto.

A injeção deste produto dentro da mucosa nasal deve ser evitada, devido a complicações tromboembólicas, que podem ocorrer na área da artéria oftálmica.

A injeção de Tisseel em tecidos acarreta o risco de danos locais. O Tisseel Lyo deve ser aplicado em fina camada. A espessura excessiva do coágulo de fibrina pode impactar negativamente na eficácia do produto e no processo da cicatrização de feridas.

Medidas padrões para prevenção de infecções resultantes da utilização de medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humano incluem a seleção de doadores, triagem das doações individuais e de pools de plasma quanto a marcadores específicos de infecção e a inclusão de etapas de fabricação eficazes para a inativação/remoção de vírus. Apesar disso, quando os medicamentos preparados a partir de sangue humano ou plasma são administrados, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser totalmente excluída. Isto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e outros agentes patogênicos.

Estas medidas tomadas são consideradas eficazes para vírus envelopados tais como o vírus da imunodeficiência humana (HIV), o vírus da hepatite B (HBV) e vírus da hepatite C (HCV), e o vírus não-envelopados da hepatite A (VHA). Estas medidas podem ser de eficácia limitada contra alguns vírus não-envelopados, tais como o parvovírus B19. A infecção pelo parvovírus B19 pode ter consequências graves para mulheres grávidas (infecção do feto) e para indivíduos com imunodeficiência ou aumento da eritropoiese (por exemplo, anemia hemolítica).

Vacinação apropriada (hepatite A e B) deve ser considerada em pacientes que recebem regularmente ou repetidamente selante de fibrina derivado de plasma humano,

Recomenda-se fortemente que cada vez que o Tisseel é aplicado em um paciente, o nome e o número do lote do produto sejam documentados para manter a rastreabilidade entre o paciente e o lote do produto.

Preparação contendo celulose oxidada não deve ser usada com Tisseel.

### **Gravidez, Fertilidade e Lactação**

A segurança do selante de fibrina/hemostático no uso durante a gravidez humana ou a amamentação não foi estabelecida em ensaios clínicos controlados. Estudos experimentais em animais são insuficientes para avaliar a segurança em relação à reprodução, desenvolvimento do embrião ou do feto, evolução da gestação e desenvolvimento peri e pós-natal. Portanto o produto deve ser aplicado em mulheres grávidas e lactantes apenas se claramente necessário.

Consultar informações sobre parvovirose B19, disponível acima.

Informe o seu médico se estiver grávida ou se estiver a amamentar. O seu médico irá decidir se Tisseel Lyo pode ser usado durante a gravidez ou amamentação.

### **Categoria “C” de risco na gravidez.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

### **Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Não relevante.

### **Informação importante sobre componentes do Tisseel Lyo**

Polissorbato 80 pode provocar irritações de pele limitadas, tais como a dermatite de contato.

### **Interações Medicamentosas**

Nenhum estudo de interação foi realizado. Assim como em produtos comparáveis ou soluções de trombina, o produto pode desnaturar-se pelo contato com soluções contendo álcool, iodo ou metais pesados (por exemplo, as soluções anti-sépticas). Estas substâncias devem ser removidas quando possível, antes de aplicar o produto.

## **Incompatibilidade**

Preparações contendo celulose oxidada não devem ser utilizadas com Tisseel Lyo pois o baixo pH interfere com a atividade da trombina. Este medicamento não deve ser aplicado com outros medicamentos e produtos, exceto aqueles anteriormente mencionados.

Soluções contendo álcool, iodo ou metais pesados podem interferir no desempenho do produto devido a desnaturação de proteínas ou outros mecanismos. Se alguma dessas substâncias tiver sido usada para limpar a área da ferida, a área deve ser bem enxaguada e seca antes da aplicação do produto.

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde**

## **5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

Armazenar entre 2°C e 25°C. Não congelar.

Manter os frascos dentro da embalagem secundária para proteger da luz.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Após preparo, manter até 37°C por até 4 (quatro) horas.**

Se as soluções reconstituídas não forem utilizadas imediatamente, elas podem ser armazenadas a 37°C ou a temperatura ambiente durante um período máximo de até quatro horas, sem agitação. Tisseel Lyo não deve ser exposto a temperaturas acima de 37°C e não deve ir ao micro-ondas. Não refrigerar ou congelar as soluções após a reconstituição.

Este medicamento não deve ser descartado na água ou no lixo doméstico. Esta medida contribui para proteger o meio ambiente.

Os componentes liofilizados são brancos ou ligeiramente amarelados e têm consistência de pó ou granulado, os componentes líquidos são incolores ou ligeiramente amarelados.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

O uso do Tisseel Lyo é restrito a cirurgiões experientes que foram treinados para seu uso.

### **Posologia:**

A quantidade de Tisseel Lyo a ser aplicada e a frequência da aplicação devem ser orientadas de acordo com as necessidades clínicas de cada paciente.

A dose a ser aplicada depende de uma série de variáveis, incluindo o tipo de intervenção cirúrgica, o tamanho da área afetada, o modo de aplicação pretendida, e o número de aplicações.

A aplicação do produto deve ser individualizada pelo médico responsável pelo tratamento. Em ensaios clínicos as dosagens individuais foram de 4 a 20mL. Para alguns procedimentos (por exemplo, traumatismo do fígado, ou a selamento de grandes superfícies queimadas), volumes maiores podem ser necessários.

A quantidade inicial do produto a ser aplicado em um local escolhido ou área de superfície-alvo deve ser suficiente para cobrir completamente a área de aplicação pretendida. A aplicação pode ser repetida, se necessário. No entanto, deve-se evitar a reaplicação de Tisseel Lyo em uma camada já pulverizada do produto pois o Tisseel Lyo não irá aderir a camada já pulverizada.

A orientação para o selamento de superfícies é: uma embalagem de Tisseel Lyo de 2 mL (ou seja, 1 mL de solução de proteína selante e 1 mL de solução de trombina) é suficiente para uma superfície de pelo menos 10 cm<sup>2</sup>.

Quando o Tisseel Lyo é pulverizado, a mesma quantidade é suficiente para revestir áreas consideravelmente maiores, dependendo da indicação específica e do caso individual.

Recomenda-se que, para evitar o excesso de formação de tecido de granulação e para garantir a absorção gradual do selante de fibrina, deve ser aplicada uma camada o mais fina possível. Tisseel nunca deve ser injetado por via intravascular. A aplicação intravascular pode resultar em eventos tromboembólicos com risco a vida.

#### Uso pediátrico:

A segurança e eficácia do produto em crianças não foram estabelecidas.

#### **Modo de usar:**

##### **Preparação e reconstituição**

Antes da reconstituição dos componentes do selante de fibrina, desinfetar as tampas de borracha de todos os frascos a serem utilizados. É importante que seja evitado o contato direto entre o desinfetante e o produto.

##### **1. Preparação da solução de proteína selante (primeiro componente):**

O pó liofilizado é dissolvido na solução de aprotinina para formar uma solução de proteína selante.

Reconstituir o pó liofilizado de Tisseel Lyo utilizando o aparelho de aquecimento e agitação FIBRINOTHERM (método recomendado). Alternativamente, usar recipiente com água estéril aquecida à temperatura de 33-37°C.

##### Reconstituição utilizando FIBRINOTHERM

O FIBRINOTHERM mantém uma temperatura constante de 37°C. Permite também encurtar o tempo de dissolução do pó liofilizado de Tisseel Lyo, por meio de uma barra metálica agitada magneticamente, contida em cada frasco do Tisseel Lyo.

- Colocar os frascos contendo o pó de Tisseel Lyo e a solução de aprotinina nas aberturas apropriadas do FIBRINOTHERM e pré-aquecer os frascos durante aproximadamente 3 minutos.
- Transferir a solução de aprotinina para o frasco contendo o pó liofilizado de Tisseel Lyo utilizando uma cânula e a seringa com graduação em azul contidas no kit estéril de reconstituição. Colocar o frasco contendo o pó de Tisseel Lyo na abertura de agitação do dispositivo FIBRINOTHERM (se necessário usar um adaptador apropriado) e agitar até que o pó se dissolva completamente. A reconstituição está completa quando não há partículas visíveis ao segurar o frasco contra a luz. Se há partículas presentes, manter a agitação da solução a 37°C durante alguns minutos até que o pó se dissolva completamente. Desligar o agitador magnético quando completar a dissolução.

**Nota:** não agitar excessivamente – a agitação excessiva pode comprometer a qualidade do produto.

- Manter a solução de proteína selante a 37°C, sem agitar, se a mesma não for utilizada imediatamente. Para assegurar a homogeneidade, agitar brandamente ou girar a solução de proteína selante antes de aspirar a solução para dentro da seringa com graduação em azul.
- Extrair a solução de proteína selante reconstituída do frasco em condições estéreis. Para obter mais instruções, consulte as instruções de uso do aparelho FIBRINOTHERM.

##### Reconstituição utilizando recipiente com água estéril aquecida

- Pré-aquecer os frascos contendo o pó liofilizado de Tisseel Lyo e a solução de aprotinina por aproximadamente 3 minutos, em recipiente com água estéril aquecida a uma temperatura de 33-37°C. (Nunca deve-se aquecer acima de 37°C.)
- Transferir a solução de aprotinina para o frasco contendo o pó liofilizado de Tisseel Lyo utilizando uma cânula e a seringa com graduação em azul contidas no kit estéril de reconstituição.

- Retornar o frasco contendo o pó de Tisseel Lyo no recipiente com água estéril aquecida, a 33-37°C, durante um minuto.
- Agitar rapidamente, mas evitar a formação de espuma, tanto quanto possível. Em seguida, retornar o frasco para o recipiente com água estéril aquecida e verificar periodicamente a completa dissolução. A reconstituição está completa quando não há partículas visíveis ao segurar o frasco contra a luz. Se há partículas presentes, manter o frasco a temperatura de 33-37°C durante alguns minutos e agitar até que o pó se dissolva completamente.
- Após a dissolução completa, manter a solução de proteína selante a temperatura de 33-37°C, se não for utilizada imediatamente. Para assegurar a homogeneidade, agitar brandamente ou girar a solução de proteína selante antes de aspirar a solução para dentro da seringa com graduação em azul.
- Extrair a solução de proteína selante reconstituída do frasco em condições estéreis.

**Nota:** quando usar recipiente com água estéril aquecida para reconstituição no lugar do aparelho FIBRINOTHERM, cuidado para não submergir o frasco, principalmente a abertura, a fim de evitar contaminação

## **II. Preparação da solução de trombina (segundo componente)**

Dissolver a trombina liofilizada na solução de cloreto de cálcio di-hidratado para formar a solução de trombina. Transferir o conteúdo frasco de solução de cloreto de cálcio di-hidratado para o frasco de trombina. Utilizar a segunda cânula e a seringa graduada em preto, contidas no kit estéril de reconstituição.

Agitar brandamente para dissolver a substância liofilizada. Para aquecer a solução de trombina, usar o aparelho FIBRINOTHERM ou recipiente com água estéril aquecida. Manter a solução de trombina a temperatura de 33-37°C até o momento de ser usada. Antes do uso, aspirar a solução de trombina usando a segunda cânula e a seringa graduada em preto.

**Nota:** nunca reutilizar as seringas e cânulas usadas na reconstituição de um componente para a reconstituição de outro componente, pois isto levaria a solidificação prematura do componente no frasco ou na seringa.

## **III. Uso dos componentes do selante de fibrina reconstituídos**

Ambos os componentes do selante de fibrina devem ser usados dentro de 4 horas após a reconstituição. Não refrigerar ou congelar as soluções após reconstituição.

O dispositivo para reconstituição e aplicação (sistema DUPLOJECT) é indicado para uso único. Não reprocessar ou reesterilizar.

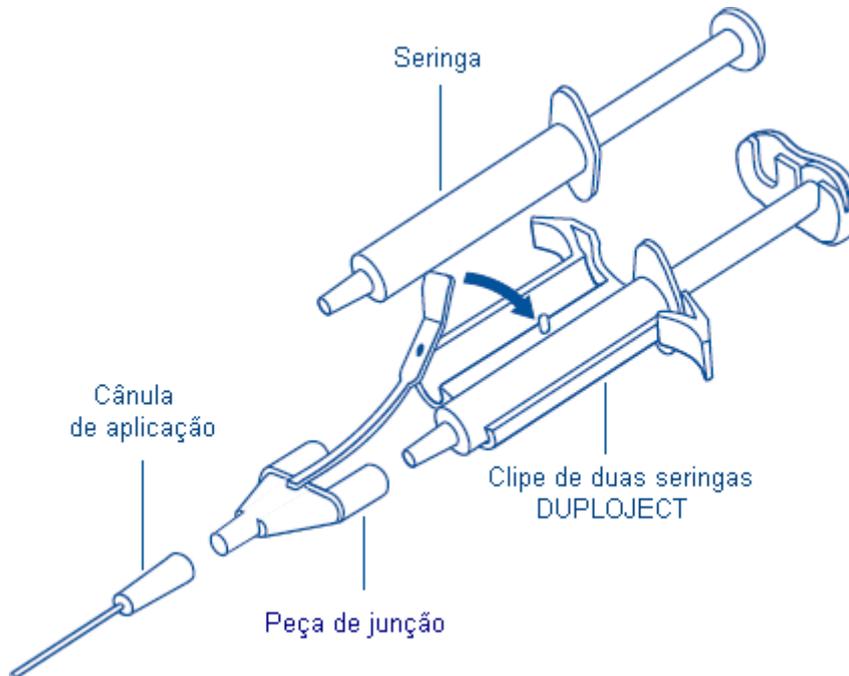
## **Administração**

A solução de proteína selante e a solução de trombina devem ser transparentes ou ligeiramente opalescentes. Não utilizar soluções turvas ou com depósito. Inspeccionar visualmente produtos reconstituídos para partículas não dissolvidas e descoloração antes da administração. Aquecer Tisseel Lyo a 33-37°C antes da aplicação. Tisseel Lyo não deve ser exposto a temperaturas acima de 37°C e não deve ser levado ao micro-ondas.

Para a aplicação, colocar as duas seringas de uso único, com a solução de proteína selante reconstituída e solução de trombina, no clipe de duas seringas DUPLOJECT e conectar esta montagem a peça de junção e a cânula de aplicação. Todos os dispositivos necessários são fornecidos no kit de aplicação.

O êmbolo comum do clipe de duas seringas DUPLOJECT assegura que volumes iguais dos dois componentes selantes alimentam a peça de junção para a cânula de aplicação, onde eles serão misturados e depois aplicados.

### Instruções operacionais



- Colocar no clipe as duas seringas com a solução de proteína selante e com a solução de trombina. Ambas as seringas devem estar preenchidas com volumes iguais.
- Conectar os bicos de ambas as seringas à peça de junção garantindo que eles estejam firmemente fixos. Fixar a peça de junção prendendo a tira de fixação no clipe de duas seringas DUPLOJECT.
- Se a tira de fixação rasgar, usar a peça de junção extra. Se não estiver disponível, o sistema pode ainda ser usado se garantido que a ligação é segura e à prova de fugas.
- Colocar uma cânula de aplicação para a peça de junção. Não expulsar o ar do interior da peça de junção e da cânula de aplicação até começar a aplicação real, já que a cânula de aplicação pode entupir.
- Aplicar a mistura de proteína selante/solução de trombina sobre a superfície do recipiente ou sobre as superfícies das partes a serem coladas.

Se a aplicação dos componentes do selante de fibrina for interrompida, pode ocorrer imediatamente o entupimento da cânula. Neste caso, substituir a cânula de aplicação por uma nova imediatamente antes da retomada da aplicação. Se as aberturas da peça de junção estiverem entupidadas, utilizar a peça de junção de reposição fornecida na embalagem.

**Nota:** Após a mistura dos componentes do selante, o selante de fibrina começa a endurecer dentro de segundos, devido à alta concentração de trombina (500 UI/mL).

O selante de fibrina também pode ser aplicado com outros acessórios fornecidos pela Baxter, que são particularmente adequados, por exemplo, para uso endoscópico, para cirurgia minimamente invasiva ou para aplicação em grandes áreas ou áreas de difícil acesso. Ao usar esses dispositivos de aplicação, seguir as instruções de uso cuidadosamente.

Após a aplicação de Tisseel Lyo, deixar pelo menos 2 minutos para atingir polimerização suficiente. Em certas aplicações, o material biocompatível, tal como o colágeno, é usado como uma substância de suporte ou de reforço.

Preparações que contêm celulose oxidada não devem ser utilizadas com Tisseel Lyo.

Ao aplicar Tisseel Lyo usando um dispositivo de spray, deve ser usada apenas a pressão e distância dentro da faixa

de pressão recomendada pelo fabricante do dispositivo de pulverização.

Ao pulverizar o Tisseel Lyo, alterações na pressão arterial, pulso, saturação de oxigênio e CO<sub>2</sub> expirado, devem ser monitorados devido à possibilidade de ocorrência de embolia gasosa ou de ar.

Para a aplicação do Tisseel Lyo em cavidades torácicas ou abdominal fechada, o Aplicador DUPLOSPRAY CMI e o sistema regulador são recomendados. Consultar as instruções de uso do Aplicador DUPLOSPRAY CMI

### **Descarte**

Qualquer produto não utilizado ou material residual deve ser descartado de acordo com os requerimentos locais.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

## **7. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**

Hipersensibilidade ou reações alérgicas (que incluem, mas não se limitam a, angioedema, ardor e picadas no local da aplicação, bradicardia, broncoespasmos, arrepios, dificuldade de respiração, eritema transitório ('flushing'), erupção cutânea generalizada, cefaleia, urticária, hipotensão, letargia, náusea, prurido, agitação, parestesia, taquicardia, sensação de aperto no peito, formigamento, vômito, respiração ruidosa) podem ocorrer em casos raros em pacientes tratados com selantes de fibrina / hemostáticos, reações anafiláticas e choques anafiláticos, incluindo desfechos fatais.

Em casos isolados, estas reações evoluíram para anafilaxia grave. Estas reações podem ser observadas em especial se a preparação for aplicada repetidamente ou administrada em pacientes que são hipersensíveis a aprotinina ou qualquer outro constituinte do produto.

Mesmo que o tratamento repetido com Tisseel tenha sido bem tolerado, uma administração subsequente de Tisseel ou administração sistêmica de aprotinina pode resultar em graves reações anafiláticas.

Anticorpos contra componentes do selante de fibrina/hemostático podem ocorrer em casos raros.

A aplicação intravascular inadvertida pode resultar em evento tromboembólico e CID (Coagulação Intravascular Disseminada). Além disso, há risco de uma reação anafilática.

Sobre a segurança relativa a agentes transmissíveis, ver item "4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?".

As reações adversas apresentadas nesta seção foram relatadas em ensaios clínicos que investigaram a segurança e a eficácia de Tisseel Lyo e da experiência pós-comercialização (marcado com <sup>P</sup> na tabela abaixo) com selante de fibrina Baxter. Nestes ensaios clínicos, Tisseel Lyo foi aplicado para hemostasia em cirurgias cardíacas, vasculares e prótese total do quadril e cirurgias no fígado e baço. Outros ensaios clínicos incluíram a selagem dos vasos linfáticos em pacientes submetidos à linfadectomia, vedação de anastomose colônica e selagem dural na fossa posterior. Como a frequência de eventos adversos observados na experiência pós-comercialização não pode ser calculada, sempre que possível, o limite superior do intervalo de confiança de 95% foi calculado usando a "regra de três" da seguinte maneira:  $3/1146 = 0,0026$  ou 0,26%, o que é "Incomum" (onde "1146" é o número total de indivíduos que receberam Tisseel Lyo nos ensaios clínicos a partir da qual os dados foram incluídos na bula).

**Muito comum:**  $\geq 1/10$

**Comum:**  $\geq 1/100$  e  $< 1/10$

**Incomum:**  $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$

**Rara:**  $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$

**Muito rara:** ( $\geq 1/10.000$ )

**Desconhecido:** a frequência não pode ser estimada com os dados disponíveis.

Áreas Gerais (SOC)	Reação Adversa	Frequência
Infecções e infestações	Infecção de ferida operatória	Comum
Transtornos do sangue e sistema linfático	Aumento dos produtos de degradação da fibrina	Incomum
Transtornos do sistema imune	Reações de hipersensibilidade * P	Incomum
	Reações anafiláticas * P	Incomum
	Choque anafilático * P	Incomum
	Parestesia P	Incomum
	Broncoespasmo P	Incomum
	Sibilo P	Incomum
	Prurido P	Incomum
	Eritema P	Incomum
Transtornos do sistema nervoso	Distúrbio sensorial	Comum
Transtornos cardíacos	Taquicardia P	Incomum
	Bradicardia P	Incomum
Transtornos vasculares	Trombose venosa axilar **	Comum
	Hipotensão	Rara
	Hematomas P	Incomum
	Embolia arterial P	Incomum
	Embolia por ar *** P	Desconhecido
	Embolia artéria-cerebral P	Incomum
	Infarto cerebral ** P	Incomum
Transtornos respiratórios, torácicos e mediastinais	Dispneia P	Incomum
Transtornos gastrointestinais	Náusea	Incomum
	Obstrução intestinal P	Incomum
Transtornos da pele e tecido subcutâneo	Erupção cutânea	Comum
	Urticária P	Incomum
	Cicatrização de feridas prejudicada P	Incomum
Transtornos dos tecidos conjuntivos	Dor nas extremidades	Comum

Áreas Gerais (SOC)	Reação Adversa	Frequência
e Musculoesqueléticos		
Transtornos gerais e alterações no local de administração	Dor	Comum
	Aumento da temperatura corporal	Comum
	Vermelhidão da pele P	Incomum
	Edema P	Incomum
Lesões, envenenamento e complicações da administração	Dor à administração	Incomum
	Angioedema P	Incomum
	Seroma	Muito comum

\* Reações anafiláticas e choque anafilático incluíram desfechos fatais.

\*\* Como um resultado da aplicação intravascular para o seio petroso superior.

\*\*\* Com outros selantes de fibrina, ocorreu embolia gasosa ou por ar, sendo fatal ou com risco a vida, quando usado dispositivos com ar ou gás pressurizado. Este evento parece estar relacionado com uma utilização imprópria dos dispositivos de pulverização (por exemplo, uso de pressão maior do que a recomendada e em estreita proximidade da superfície do tecido).

<sup>P</sup> Eventos Adversos observados em experiências pós-comercialização.

Outras reações adversas associadas com o selante de fibrina/hemostático incluem: manifestações de hipersensibilidade incluindo irritação no local da aplicação, desconforto no peito, calafrios, cefaleia, letargia, agitação e vômito.

**Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.**

## **8. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?**

Não há casos de superdose.

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

### **DIZERES LEGAIS:**

**Registro:** 1.0683.0182

### **Produzido por:**

Takeda Manufacturing Austria AG, Viena, Áustria

### **Importado e Registrado por:**

Baxter Hospitalar Ltda.

Av. Eng° Eusébio Stevaux, 2.555 - São Paulo/SP - Brasil.

CNPJ: 49.351.786/0002-61

SAC: 0800 012 5522

[www.baxter.com.br](http://www.baxter.com.br)

Baxter e Tisseel são marcas de Baxter International Inc.

**USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE.  
VENDA SOB PRESCRIÇÃO.**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 06/09/2024.**

### HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

DADOS DA SUBMISSÃO ELETRÔNICA			DADOS DA PETIÇÃO/NOTIFICAÇÃO QUE ALTERA BULA				DADOS DAS ALTERAÇÕES DE BULAS		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
06/09/2024	N/A	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?</li> <li>• Como devo usar este medicamento?</li> <li>• Dizeres legais</li> </ul>	VP/VPS	Tisseel Lyo 2mL, 4mL, 10mL
23/09/2022	4735183/22-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificação do Medicamento</li> <li>• Como devo usar este medicamento?</li> </ul>	VP/VPS	Tisseel Lyo 2mL, 4mL, 10mL
06/05/2022	2686872/22-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	07/07/2021	2638657/21-7	11961 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 73. Alteração nas condições de armazenamento do produto biológico terminado	07/02/2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?</li> <li>• Dizeres Legais</li> </ul>	VP/VPS	Tisseel Lyo 2mL, 4mL, 10mL

**HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA**

DADOS DA SUBMISSÃO ELETRÔNICA			DADOS DA PETIÇÃO/NOTIFICAÇÃO QUE ALTERA BULA				DADOS DAS ALTERAÇÕES DE BULAS		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
26/04/2022	2535318/22-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	07/07/2021	2638657/21-7	11961 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 73. Alteração nas condições de armazenamento do produto biológico terminado	07/02/2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificação do Medicamento</li> <li>• Dizeres Legais</li> </ul>	VP/VPS	Tisseel Lyo 2mL, 4mL, 10mL
27/06/2021	2490715/21-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Composição</li> <li>• Como este medicamento funciona?</li> <li>• Quando não devo usar este medicamento?               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interações medicamentosas</li> </ul> </li> <li>• Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?</li> <li>• Como devo usar este medicamento?</li> <li>• Quais os males que este medicamento pode me causar?</li> <li>• Dizeres Legais</li> </ul>	VP/VPS	Tisseel Lyo 2mL, 4mL, 10mL

### HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

DADOS DA SUBMISSÃO ELETRÔNICA			DADOS DA PETIÇÃO/NOTIFICAÇÃO QUE ALTERA BULA				DADOS DAS ALTERAÇÕES DE BULAS		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
12/03/2019	0219297/19-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<ul style="list-style-type: none"> <li>O que devo saber antes de usar esse medicamento?</li> </ul>	VP/VPS	Tisseel Lyo 2mL, 4mL, 10mL
27/09/2017	2021159/17-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dizeres Legais</li> </ul>	VP/VPS	Tisseel Lyo 2mL, 4mL, 10mL
12/04/2017	0602236/17-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<ul style="list-style-type: none"> <li>Composição</li> <li>O que devo saber antes de usar esse medicamento?</li> </ul>	VP/VPS	Tisseel Lyo 2mL, 4mL, 10mL
20/08/2015	0743647/15-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dizeres Legais</li> </ul>	VP/VPS	Tisseel Lyo 2mL, 4mL, 10mL

**HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA**

DADOS DA SUBMISSÃO ELETRÔNICA			DADOS DA PETIÇÃO/NOTIFICAÇÃO QUE ALTERA BULA				DADOS DAS ALTERAÇÕES DE BULAS		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
06/08/2015	0698521/15-1	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<ul style="list-style-type: none"><li>• O que devo saber antes de usar esse medicamento?</li><li>• Quais os males esse medicamento pode me causar?</li><li>• Quando não devo usar este medicamento?</li></ul>	VP/VPS	Tisseel Lyo 2mL, 4mL, 10mL