



RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tisseellyo, associação, pó e solvente para cola para tecidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Componente 1: Solução de Proteína selante

Concentrado de proteína selante liofilizado, reconstituído com solução de aprotinina.

Fibrinogénio humano (como proteína coagulável)	72-110 mg ¹ /ml
Fator XIII	≤ 10 UI
Aprotinina (sintética)	3000 KUI ² /ml

Componente 2: Solução de Trombina

Trombina liofilizada reconstituída com solução de cloreto de cálcio

Trombina humana	500 UI ³ /ml
Cloreto de cálcio	40 micromol/ml

1 ml, 2 ml ou 5 ml de Solução de Proteína selante e 1 ml, 2 ml ou 5 ml de Solução de Trombina resultam em 2 ml, 4 ml ou 10 ml de solução pronta a usar.

	2 ml	4 ml	10 ml
Componente 1: Solução de proteína			
Fibrinogénio humano	72-110 mg	144-220 mg	360-550 mg
Fator XIII	≤ 10 UI	≤ 20 UI	≤ 50 UI
Aprotinina	3000 KUI	6000 KUI	15000 KUI
Componente 2: Solução de trombina			
Trombina humana	500 UI	1000 UI	2500 UI
Cloreto de cálcio	40 micromol	80 micromol	200 micromol

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

¹ Contidos numa concentração de proteínas total de 96 – 125 mg/ml

² 1 EPU (Unidade da Farmacopeia Europeia) corresponde a 1800 KUI (Unidade de Inactivador de Calidinogenase)

³ A actividade da trombina foi calculada com o Padrão actual para a trombina da OMS.



Pó e solvente para cola para tecidos.

Os componentes liofilizados são pós higroscópicos, branco ou amarelo-pálido ou sólidos friáveis; os componentes líquidos são soluções transparentes sem cor ou ligeiramente amareladas.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de apoio quando as técnicas cirúrgicas padrão se revelam insuficientes (ver secção 5.1):

- para melhoria da hemostase
- como cola de tecidos para promover o encerramento de feridas ou para apoio sutural em cirurgia vascular, em anastomoses gastrointestinais, em neurocirurgia e em intervenções cirúrgicas onde pode ocorrer contacto com o líquido cefalorraquidiano ou com a dura-máter (i.e., em ORL - cirurgia otológica, rinológica, oftálmica e da coluna vertebral)
- para colagem de tecidos, para promover a adesão de tecidos separados (i.e., retalhos (flaps) de tecido, enxertos, enxertos de pele parcial [enxertos em rede]).

Foi demonstrada a eficácia em doentes completamente heparinizados.

4.2 Posologia e modo de administração

Tisseelloyo destina-se a ser utilizado apenas em meio clínico. A utilização de Tisseelloyo está limitada a cirurgias experientes que tenham recebido formação sobre a utilização de Tisseelloyo.

Posologia

A quantidade de Tisseelloyo a aplicar e a frequência da aplicação devem ser sempre orientadas pelas necessidades clínicas subjacentes do doente.

A dose a aplicar depende de variáveis que incluem, mas não se limitam, ao tipo de intervenção cirúrgica, ao tamanho da área e ao modo de aplicação pretendido, bem como ao número de aplicações.

A aplicação do produto tem de ser individualizada pelo médico assistente. Em ensaios clínicos, as dosagens individuais normalmente situam-se entre 4 e 20 ml. Em alguns procedimentos (i.e., traumas hepáticos ou selagem de grandes superfícies queimadas), podem ser necessários maiores volumes.

A quantidade inicial de medicamento a aplicar num local anatómico definido ou numa área de superfície alvo deve ser suficiente para cobrir completamente a área de aplicação pretendida. Se necessário, a aplicação pode ser repetida. No entanto, deve ser evitada a reaplicação de Tisseelloyo numa camada polimerizada pré-existente de Tisseelloyo, uma



vez que Tisseelloy não irá aderir a uma camada polimerizada.

Tem de ser evitada a aplicação sequencial e separada dos dois componentes de Tisseelloy.

Como diretriz para colagem de superfícies, 1 embalagem de Tisseelloy de 2 ml (ou seja, 1 ml de Solução de Proteína selante mais 1 ml de Solução de Trombina) é suficiente para uma área de pelo menos 10 cm².

Quando Tisseelloy é aplicado por pulverização, a mesma quantidade é suficiente para revestir áreas consideravelmente maiores, dependendo da indicação específica e do caso individual.

Deve ter-se cuidado quando se aplica a cola de fibrina usando gás pressurizado.

O utilizador tem de seguir as instruções e precauções referidas no manual do dispositivo (ver secção 4.4).

As preparações com oxixelulose podem reduzir a eficácia de Tisseelloy e não devem ser utilizadas como materiais transportadores.

Deve ser evitada a aplicação fora da área de aplicação pretendida.

A fim de evitar a formação de demasiada granulação no tecido e assegurar a absorção gradual da cola de fibrina solidificada, apenas deve ser aplicada uma camada tão fina quanto possível de Tisseelloy.

Modo e via de administração

Para utilização epilesional.

Prepare as soluções como descrito na secção 6.6.

Antes da aplicação, a superfície da ferida deve estar tão seca quanto possível.

Para instruções mais pormenorizadas, ver secção 6.6.

Nos procedimentos cirúrgicos que requerem a utilização de volumes mínimos da cola de fibrina, recomenda-se expelir e rejeitar as primeiras gotas do medicamento.

Para assegurar uma utilização totalmente segura de Tisseelloy por pulverização, é necessário seguir estas recomendações:

Numa cirurgia por via aberta – é necessário utilizar um dispositivo regulador de pressão que forneça uma pressão máxima não superior a 2,0 bar (28,5 psi).

Em procedimentos minimamente invasivos/laparoscópicos – é necessário utilizar um dispositivo regulador de pressão que forneça uma pressão máxima não superior a 1,5 bar (22 psi) e use apenas dióxido de carbono.

Antes da aplicação de Tisseelloy é necessário secar a superfície da ferida com técnicas



padronizadas (p.e., aplicação intermitente de compressas, gazes, dispositivos de sucção).

Tisseelly só deve ser reconstituído e administrado de acordo com as instruções e com os dispositivos recomendados para este medicamento (ver secção 6.6).

Para aplicação por pulverização, consulte nas secções 4.4 e 6.6 as recomendações específicas sobre a pressão e distância necessárias até ao tecido por procedimento cirúrgico e comprimento das cânulas de aplicação.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer dos excipientes.

Não está indicado a utilização isolada de Tisseelly para o tratamento de hemorragias arteriais ou venosas intensas e fortes.

Tisseelly não está indicado para substituir suturas cutâneas destinadas a fechar feridas cirúrgicas.

Tisseelly não deve ser aplicado intravascularmente. A aplicação intravascular pode resultar em acontecimentos tromboembólicos que colocam a vida em risco.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Apenas para utilização epilesional. Não utilize intravascularmente.

Se a preparação for inadvertidamente utilizada por via intravascular, podem ocorrer complicações tromboembólicas que colocam a vida em risco.

Aplique Tisseelly numa camada fina. Uma espessura excessiva do coágulo pode interferir negativamente com a eficácia do medicamento e com o processo de cicatrização dos tecidos.

Ocorreu embolia gasosa fatal/potencialmente fatal com a utilização de dispositivos de pulverização com regulador de pressão para administrar as colas de fibrina. Este acontecimento parece estar relacionado com a utilização do dispositivo de pulverização numa pressão superior à recomendada e/ou demasiado perto da superfície do tecido. O risco parece ser mais elevado se as colas de fibrina forem pulverizadas com ar, em comparação com CO₂, pelo que não pode ser excluído com Tisseelly quando pulverizado numa cirurgia por via aberta.

Ao aplicar Tisseelly com um dispositivo de pulverização, certifique-se de que utiliza uma pressão dentro do intervalo de pressão recomendado pelo fabricante do dispositivo de pulverização (ver na tabela da secção 6.6 as pressões e distâncias).



Só se deve recorrer à aplicação por pulverização de Tisseelloy se for possível avaliar com precisão a distância de pulverização conforme recomendado pelo fabricante. Não pulverize a distâncias inferiores às recomendadas.

Ao pulverizar Tisseelloy, as alterações na tensão arterial, pulsação, saturação de oxigénio e final da expiração em CO₂ devem ser monitorizadas devido à possibilidade de ocorrência de embolia gasosa (ver também secção 4.2).

Ao pulverizar Tisseelloy, as alterações na tensão arterial, pulsação, saturação de oxigénio e final da expiração em CO₂ devem ser monitorizadas devido à possibilidade de ocorrência de embolia gasosa (ver também secção 4.2).

Tisseelloy com o sistema de pulverização não pode ser geralmente utilizado em áreas fechadas.

Tisseelloy deve ser pulverizado apenas em locais de aplicação visíveis.

O único dispositivo designado para a pulverização de Tisseelloy em áreas fechadas no espaço torácico e abdominal é o sistema regulador e de aplicação DuploSpray MIS. No entanto, as instruções de utilização fornecidas no manual do dispositivo devem ser rigorosamente seguidas.

Antes da aplicação de Tisseelloy deve ter-se cuidado para que as partes do corpo que se encontram fora da área de aplicação pretendida estejam suficientemente protegidas para evitar a adesão tecidual em locais não desejados.

Para garantir uma mistura adequada do componente proteína selante e do componente trombina, as primeiras gotas do medicamento da cânula de aplicação devem ser expelidas e rejeitadas imediatamente antes da utilização.

Tal como com qualquer produto que contenha proteína, são possíveis reações de hipersensibilidade de tipo alérgico.

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

Os sinais de reações de hipersensibilidade incluem urticária, urticária generalizada, aperto pré-cordial, respiração sibilante, hipotensão e anafilaxia. Se estes sintomas ocorrerem, a administração tem de ser imediatamente descontinuada.

Em dois estudos retrospectivos não aleatórios na cirurgia de bypass coronário, os doentes que receberam cola de fibrina mostraram um aumento estatisticamente significativo do risco de mortalidade. Como estes estudos não fornecem uma relação causal, o risco aumentado associado com a utilização de Tisseelloy nestes doentes não poder ser excluído. Assim, dever-se-á ter cuidado adicional para evitar a administração intravenosa inadvertida deste medicamento.



Deve evitar-se a aplicação na mucosa nasal pois podem ocorrer complicações tromboembólicas na região arterial oftálmica.

Injetar Tisseelloy em tecidos comporta o risco de lesão do tecido local.

Tisseelloy apenas deve ser aplicado em camada fina. Uma espessura excessiva do coágulo pode interferir negativamente com a eficácia do medicamento e com o processo de cicatrização da ferida.

Tisseelloy contém proteína sintética (aprotinina). Mesmo no caso de uma aplicação estritamente local, existe o risco de reacção anafiláctica relacionada com a presença de aprotinina sintética. O risco parece ser mais elevado nos casos em que existiu exposição anterior, mesmo que esta tenha sido bem tolerada. Assim, a utilização de aprotinina ou de produtos contendo aprotinina deve ser registada na ficha do doente.

Caso se verifiquem reacções anafiláticas ou de hipersensibilidade grave a administração deve ser descontinuada imediatamente e devem ser tomadas as medidas de emergência adequadas para o tratamento do choque.

As medidas padronizadas para prevenir infeções resultantes da utilização de medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humano, incluem a seleção dos dadores, o rastreio das dádivas individuais e das pools de plasma para marcadores específicos de infeções e a inclusão de etapas eficazes, no processo de fabrico, para a inativação/remoção de vírus (dupla inativação viral por vapor quente e tratamento com solvente/detergente). Apesar disto, quando são administrados medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humano, não é possível excluir totalmente a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos, o mesmo se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes ou a outros patogénicos.

As medidas tomadas são consideradas eficazes no que se refere a vírus com envelope, tais como o VIH, VHB e VHC, bem como para o vírus sem envelope VHA.

As medidas tomadas podem ter valor limitado contra vírus pequenos sem envelope, tais como o parvovírus B19. A infeção por parvovírus B19 pode ser grave no caso de mulheres grávidas (infeção fetal) e de indivíduos com imunodeficiência ou com eritropoiese aumentada (i.e., anemia hemolítica).

É fortemente recomendado que sempre que um doente receba uma dose de Tisseelloy, o nome e o número do lote do medicamento sejam registados a fim de manter um registo dos lotes utilizados.

Não foi estabelecida a segurança e eficácia do medicamento em doentes pediátricos.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação formais. À semelhança do que acontece com



medicamentos comparáveis ou com soluções de trombina, o medicamento pode ficar desnaturado após exposição a soluções contendo álcool, iodo ou metais pesados (i.e., soluções antissépticas). Estas substâncias devem ser removidas o máximo possível antes da aplicação do medicamento.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

A segurança das colas de fibrina para utilização durante a gravidez ou aleitamento não foi estabelecida em ensaios clínicos controlados. Estudos em animais experimentais são insuficientes para avaliar a segurança no que diz respeito à reprodução, desenvolvimento do embrião ou feto, evolução da gestação e desenvolvimento peri e pós-natal. Portanto o medicamento só deve ser administrado a mulheres grávidas ou a amamentar quando for claramente necessário.

Ver secção 4.4 para informação sobre infeção por Parvovirus B19.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

Em casos raros podem ocorrer hipersensibilidade ou reações alérgicas que podem incluir angioedema, queimadura ou ardor no local da aplicação, bradicardia, broncoespasmo, arrepios, dispneia, eritema temporário (ruborização), urticária generalizada, cefaleia, urticária, hipotensão, letargia, náusea, prurido, agitação, taquicardia, aperto pré-cordial, zunidos, vômito, respiração sibilante) em doentes tratados com hemostáticos/cola de fibrina.

Em casos isolados, estas reações evoluíram para anafilaxia grave. Estas reações podem verificar-se, sobretudo se o preparado for aplicado de forma repetida ou administrado a doentes com hipersensibilidade à aprotinina (ver secção 4.4) ou a qualquer um dos constituintes do medicamento.

Mesmo que o tratamento repetido com Tisseel^{lyo} tenha sido bem tolerado, a próxima aplicação de Tisseel^{lyo} ou a administração sistémica de aprotinina poderão resultar em graves reações anafiláticas.

Em casos raros podem ocorrer anticorpos contra os componentes do hemostático/cola de fibrina.

A aplicação intravascular inadvertida pode resultar em efeitos tromboembólicos. Além disso, existe o risco de uma reação anafilática (ver secção 4.4).

Para segurança em relação aos agentes transmissíveis, ver secção 4.4.



Os efeitos indesejáveis indicados a seguir foram notificados em três estudos clínicos com Tisseel (apresentação congelada) e na experiência pós-comercialização com colas de fibrina da Baxter. Nos ensaios clínicos, Tisseel foi administrado para promover a hemostase em cirurgias cardíacas, vasculares e substituição total da anca e, para a selagem dos vasos linfáticos nos doentes sujeitos a dissecação do nódulo linfático da axila. A frequência está baseada no número de casos considerados pelos investigadores como possivelmente/provavelmente relacionados.

Para os efeitos indesejáveis notificados na experiência pós-comercialização com colas de fibrina da Baxter, com os dados disponíveis a frequência não pode ser calculada.

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

Frequentes ($\geq 1/100$, $<1/10$)

Pouco frequente ($\geq 1/1.000$, $<1/100$)

Raros ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$)

Muito raros ($<1/10.000$)

Desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Classe de sistemas de órgãos (SOC)	Termo preferencial na base de dados MedDRA	Frequência
Infeções e infestações	Infeção da ferida pós-cirúrgica	Desconhecidos
Doenças do sangue e do sistema linfático	Aumento dos produtos da degradação da fibrina	Frequentes
Doenças do sistema imunitário	Reações de hipersensibilidade*	Desconhecidos
	Reações anafiláticas*	Desconhecidos
	Choque anafilático*	Desconhecidos
	Parestesia	Desconhecidos
	Broncospasmo	Desconhecidos
	Respiração sibilante	Desconhecidos
	Prurido	Desconhecidos
Eritema	Desconhecidos	
Doenças do sistema nervoso	Distúrbio sensorial	Desconhecidos
Cardiopatias	Bradicardia	Desconhecidos
	Taquicardia	Desconhecidos
Vasculopatias	Trombose da veia axilar**	Desconhecidos
	Hipotensão	Pouco frequente
	Hematoma (NOS)	Desconhecidos
	Tromboembolismo	Desconhecidos
	Embolismo da artéria cerebral	Desconhecidos
	Enfarte cerebral trombótico venoso **	Desconhecidos
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia	Desconhecidos
Doenças gastrointestinais	Náusea	Pouco frequentes
	Obstrução intestinal	Desconhecidos



Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea Urticária Cicatrização debilitada da ferida	Desconhecidos Desconhecidos Desconhecidos
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor numa extremidade	Desconhecidos
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor da intervenção Temperatura do corpo aumentada Rubor	Frequente Desconhecidos Desconhecidos
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Seroma Angioedema Seroma	Desconhecidos Desconhecidos Desconhecidos

* reações anafiláticas e choque anafilático incluíram resultados fatais.

** como um resultado da aplicação intravascular.

Efeitos indesejáveis frequentes à classe do medicamento

Outras reações adversas associadas com produtos hemostáticos/colas de fibrina incluem como manifestações de hipersensibilidade ou de reações alérgicas, irritação no local de aplicação, desconforto torácico, arrepios, cefaleia, letargia, desassossego e vômitos.

4.9 Sobredosagem

Não foram observados casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 20.2 -Material de penso, hemostáticos locais, gases medicinais e outros produtos. Hemostáticos locais, código ATC: B02BC30 e VO3AK

O sistema de adesão da fibrina imita a última fase da coagulação fisiológica do sangue. A conversão do fibrinogénio em fibrina ocorre pela transformação do fibrinogénio em monómeros de fibrina e fibrinopéptidos. Os monómeros da fibrina agregam-se e formam um coágulo de fibrina. O fator XIIIa, que é gerado do fator XIII pela ação concertada da trombina e iões cálcio, estabiliza o coágulo pelas ligações cruzadas das fibras de fibrina.

À medida que a cicatrização da ferida progride, o aumento da atividade fibrinolítica é induzido pela plasmina e é iniciada a decomposição da fibrina em produtos de degradação da fibrina. A degradação proteolítica da fibrina é inibida por anti-fibrinolíticos. A aprotinina está presente no Tisseellyo como um antifibrinolítico, para prevenir a degradação prematura do coágulo.

Para demonstrar a eficácia, foram efetuados estudos in vivo com quatro modelos animais



replicando a situação dos doentes o mais próximo possível. Tisseellyo foi eficaz em relação à hemostase primária e secundária, assim como ao encerramento da ferida.

Tisseellyo foi avaliado num estudo clínico prospetivo, paralelo e aleatório, duplamente cego e multicêntrico, contra uma formulação anterior do medicamento com uma única inativação viral em 317 indivíduos sujeitos a cirurgia cardíaca requerendo bypass cardiopulmonar e esternotomia mediana. Quando a hemostase não era alcançada por métodos cirúrgicos convencionais, os doentes foram tratados com Tisseellyo ou com o produto de controlo. O objetivo era atingir a hemostase em 5 minutos de tratamento e esta ser mantida até encerramento da ferida cirúrgica.

O resultado utilizando um intervalo de confiança de 97,5% mostra que Tisseellyo (com dupla inativação viral S/D) não foi inferior à formulação anterior do produto (com uma inativação viral) nos indivíduos tratados com sucesso.

Hemostase em 5 minutos e manutenção até encerramento cirúrgico		
	Tisseellyo (com dupla inativação viral S/D)	cola de fibrina (com uma inativação viral)
No início do tratamento	127/144 (88,2%)	129/144 (89,6%)
Após análise do protocolo	108/123 (87,8%)	122/135 (90,4%)

Não foram observadas diferenças para os grupos de controlo que não receberam Tisseellyo, tanto num estudo de substituição da anca quanto à perda de sangue pós-cirurgia e num estudo da dissecação do nódulo linfático quanto à duração da drenagem após remoção do nódulo linfático da axila.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Tisseellyo destina-se apenas à utilização epilesional. A administração intravascular está contraindicada. Consequentemente, não foram realizados estudos farmacocinéticos intravasculares no homem.

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

Os hemostáticos/colas de fibrina são metabolizados pela mesma via que a fibrina endogénica, por fibrinólise e fagocitose.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Dada a sua natureza, assim como ao método de aplicação especial (por norma único apenas em casos excecionais repete-se a aplicação de poucos ml) e ao mecanismo de ação (eficácia local sem efeito sistémico ou distribuição a outros órgãos ou tecidos), não existem dados pré-clínicos disponíveis para Tisseellyo sobre toxicidade crónica, carcinogenicidade, toxicidade reprodutiva e no desenvolvimento ou estimulação imunológica.

Estudos de toxicidade com dose única em ratos e coelhos não indicaram toxicidade aguda do Tisseellyo. Além disto, não foram observadas evidências de mutagenicidade em testes



in vitro adequados.

A solução de proteína selante também foi bem tolerada in vitro, em culturas de fibroblastos humanos, demonstrando uma compatibilidade celular excelente e ausência de citotoxicidade. Com base numa revisão bibliográfica detalhada, pode ser excluída qualquer influência negativa ou toxicidade devidas a reagentes S/D residuais em Tisseelloy.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Componente 1: Solução de Proteína Selante

Albumina Humana

Histidina

Nicotinamida

Citrato de sódio di-hidratado

Polissorbato 80

Água para preparações injetáveis

Componente 2: Solução de Trombina

Albumina Humana

Cloreto de sódio

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

As preparações com oxigelulose podem reduzir a eficácia de Tisseelloy e não devem ser utilizadas como materiais transportadores.

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Após reconstituição: 4 horas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Não congelar.

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

Utilizar as soluções estéreis reconstituídas dentro de 4 horas. Se não forem usadas imediatamente, conserve as soluções estéreis reconstituídas a 37°C ou a temperatura



ambiente sem agitação. As soluções reconstituídas não devem ser refrigeradas ou congeladas.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Todos os componentes de Tisseelloy encontram-se em recipientes de vidro (Concentrado de proteína selante, liofilizado, apresentação de 5 ml em frasco para injetáveis de vidro tipo II; todas as outras apresentações em frascos para injetáveis de vidro tipo I, em conformidade com os requisitos da Ph. Eur.). O frasco que contém o concentrado de proteína selante está equipado com um agitador magnético.

As rolhas de borracha dos frascos de proteína selante e de trombina são de borracha butílica. As rolhas de borracha dos frascos com as soluções de aprotinina e cloreto de cálcio são de borracha butil-halogenada.

Conteúdo da embalagem:

- 1 frasco com concentrado de proteína selante (componente 1, liofilizado, contendo 72-110 mg/ml de fibrinogénio humano) e Fator XIII \leq 10 UI/ml
- 1 frasco com trombina humana em pó, (componente 2, liofilizado, contendo 500 UI/ml de trombina humana)
- 1 frasco com solução de aprotinina (solvente para o componente 1, contendo 3000 KUI/ml de aprotinina)
- 1 frasco com solução de cloreto de cálcio (solvente para o componente 2, contendo 40 micromol/ml de cloreto de cálcio)
- 1 kit para reconstituição e aplicação (Sistema duploject) que inclui:
 - 1 duploject, porta-seringas para 2 seringas
 - 2 peças de ligação
 - 2 seringas descartáveis com escala azul para o concentrado de proteína selante
 - 2 seringas descartáveis com escala preta para a trombina
 - 4 cânulas descartáveis
 - 4 cânulas de aplicação (rombas)

Tamanho das embalagens:

Tisseelloy 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).

1 ml, 2 ml ou 5 ml de Solução de Proteína selante e 1 ml, 2 ml ou 5 ml de Solução de Trombina resultam em 2 ml, 4 ml ou 10 ml de solução pronta a usar.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

O kit de reconstituição e aplicação (Sistema duploject) destina-se apenas a uma única utilização. Não reprocessar ou reesterilizar!

6.6 Precauções especiais de eliminação e de manuseamento



Geral

Antes da aplicação de Tisseelloyo deve ter-se cuidado para que as partes do corpo que se encontram fora da área de aplicação pretendida estejam suficientemente protegidas para evitar a adesão tecidual em locais não desejados.

Para evitar que o Tisseelloyo fique colado às luvas e instrumentos, humedeça-os com soro fisiológico antes do contacto.

A diretriz para a selagem de superfícies é: 1 embalagem de Tisseelloyo de 2 ml (ou seja, 1 ml de Solução de Proteína selante mais 1 ml de Solução de Trombina) é suficiente para uma área de pelo menos 10 cm².

A dose depende do tamanho a superfície a selar.

Preparação e reconstituição

Antes de reconstituir os componentes da cola de fibrina, limpar as rolhas de borracha de todos os frascos.

Tem de ser evitado o contacto direto entre o desinfetante e o medicamento (ver secção 4.5).

I. Preparação da solução de proteína selante (Componente 1)

O concentrado de proteína selante é dissolvido com a solução de aprotinina para formar a solução de proteína selante.

O concentrado de proteína selante é reconstituído utilizando o dispositivo de aquecimento e agitação FIBRINOTHERM (método recomendado). Como alternativa, pode utilizar-se um banho de água esterilizada a uma temperatura entre 33°C - 37°C.

Reconstituição utilizando o dispositivo FIBRINOTHERM:

O dispositivo FIBRINOTHERM mantém uma temperatura constante de 37°C. Também reduz o tempo de dissolução do concentrado de proteína selante fazendo girar o agitador magnético incluído em cada frasco.

- Coloque os frascos que contêm o concentrado de proteína selante e a solução de aprotinina nos orifícios apropriadas do FIBRINOTHERM e pré-aqueça os frascos durante aproximadamente 3 minutos.

- Transfira a solução de aprotinina para o frasco que contém o concentrado de proteína selante, utilizando uma cânula e a seringa com graduação a azul, fornecida com o kit para reconstituição esterilizado.

Coloque o frasco com a proteína selante no poço de agitação do dispositivo FIBRINOTHERM (se necessário utilize um adaptador apropriado) e agite até à dissolução completa do pó. A reconstituição está concluída assim que não forem visíveis partículas quando segurar o frasco contra a luz. Em caso de presença de partículas, continue a agitar a solução a 37°C durante mais alguns minutos, até à completa dissolução. Desligue o agitador magnético quando a dissolução estiver concluída.



Nota: Não agitar demais - a agitação excessiva pode comprometer a qualidade do produto!

- Se não for utilizada imediatamente mantenha a solução de proteína selante a 37°C sem agitar. Para garantir a homogeneidade, agite ou faça girar brevemente a solução de proteína selante antes de aspirar para a seringa graduada a azul, fornecida no kit para aplicação com esterilização dupla.

- Retire a solução de proteína selante reconstituída do frasco sob condições estéreis.

Para mais instruções, queira consultar as instruções de utilização do dispositivo FIBRINOTHERM.

Reconstituição utilizando banho-maria:

- Pré-aqueça os frascos que contêm o concentrado de proteína selante e a solução de aprotinina durante aproximadamente 3 minutos em banho-maria a temperatura entre 33°C - 37°C. (deve evitar-se o aquecimento acima de 37°C!)

- Transfira a solução de aprotinina para o frasco que contém o concentrado de proteína selante utilizando uma cânula e a seringa com graduação a azul fornecida com no kit para reconstituição esterilizado.

- Coloque novamente o frasco com o concentrado de proteína em banho-maria a 33°C - 37°C durante um minuto.

- Agite brevemente, mas evite a formação de espuma. Em seguida, coloque novamente o frasco em banho-maria e verifique periodicamente até dissolução completa. A reconstituição está concluída assim que não forem visíveis partículas quando segurar o frasco contra a luz. Em caso de presença de partículas, mantenha o frasco a 33°C - 37°C durante mais alguns minutos e agite a solução até completa dissolução.

- Após a dissolução completa, mantenha a solução de proteína selante a 33°C - 37°C se não for utilizada imediatamente. Para garantir a homogeneidade, agite ou faça girar brevemente a solução de proteína selante antes de aspirar para a seringa graduada a azul, fornecida no kit para aplicação com esterilização dupla.

- Retire a solução de proteína selante reconstituída do frasco sob condições estéreis.

Nota: Quando para reconstituição utilizar o banho-maria em vez do dispositivo FIBRINOTHERM, é necessário tomar precauções especiais impedindo a submersão do frasco, particularmente do septo, para evitar contaminação.

II. Preparação do Componente 2 - Solução de Trombina

A trombina-liofilizada é dissolvida com a solução de cloreto de cálcio para formar a solução de trombina. Transfira o conteúdo do frasco com a solução de cloreto de cálcio para o frasco com trombina. Utilize a segunda cânula e a seringa graduada a negro, fornecida no kit para reconstituição esterilizado.

Agite brevemente para dissolver o material liofilizado. Para aquecer a solução de trombina, pode utilizar o dispositivo FIBRINOTHERM ou banho-maria. Mantenha a solução de trombina entre 33°C - 37°C até ser utilizada. Antes de utilizar, aspire a



solução de trombina do frasco utilizando a segunda cânula e a seringa graduada a negro fornecida no kit para aplicação com esterilização dupla.

Nota: Nunca reutilize as seringas e cânulas utilizadas para reconstituição de um componente para a reconstituição do outro componente, isto leva à solidificação prematura desse componente no frasco ou seringa.

III. Utilização dos componentes da cola de fibrina reconstituída

Ambos os componentes da cola de fibrina devem ser utilizados nas 4 horas após reconstituição. As soluções reconstituídas não devem ser refrigeradas ou congeladas.

Administração

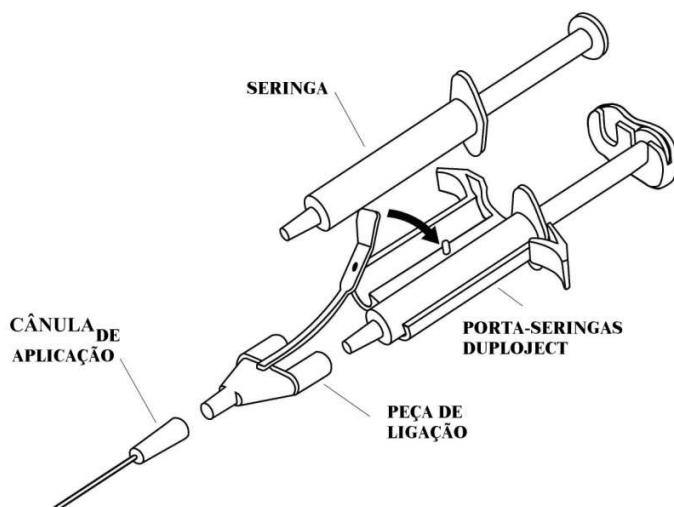
As soluções de proteína selante e de trombina devem estar transparentes ou ligeiramente opalescentes. Não utilize soluções que estejam turvas ou apresentem depósitos. Antes da administração, inspecione visualmente os produtos reconstituídos, para verificar a existência de partículas sólidas ou de descoloração.

Aqueça Tisseelloy entre 33°C - 37°C antes da aplicação. Tisseelloy não pode ser exposto a temperaturas acima de 37°C e não pode ser aquecido no micro-ondas.

Para a aplicação, as duas seringas descartáveis com a solução de proteína selante e a solução de trombina reconstituídas devem ser montadas no porta-seringas duploject e este conjunto ligado a uma peça de ligação e a uma cânula de aplicação. Todos os dispositivos necessários são fornecidos no kit para aplicação com esterilização dupla.

O êmbolo comum do porta-seringas duploject garante a passagem de volumes iguais através da peça de ligação antes de serem misturados na cânula de aplicação e ejetados.

Instruções de Funcionamento



- Coloque as duas seringas cheias com a solução de proteína selante e a solução de trombina no porta-seringas. As duas seringas devem ser cheias com volumes iguais.
- Ligue as duas seringas à peça de ligação assegurando que estão firmemente fixadas. Fixe a peça de ligação prendendo a tira de fixação ao porta-seringas duploject. Se ocorrer ruptura da tira de fixação use a peça de ligação suplente. Caso nenhuma esteja disponível, a utilização adicional é ainda possível mas a tensão da ligação deve ser assegurada de modo a prevenir qualquer risco de fuga do líquido.
- Ajuste a cânula de aplicação à peça de ligação. Não expulse o ar dentro da peça de ligação e da cânula de aplicação antes do começo da aplicação. Caso contrário, pode ocorrer a obstrução do lúmen da cânula.
- Aplique a mistura solução de proteína selante - trombina sobre a superfície recetora ou das superfícies a colar.

Aplicação por pulverização

Ao aplicar Tisseellyo usando um dispositivo de pulverização, certifique-se de que utiliza uma pressão e uma distância até ao tecido dentro dos intervalos recomendados pelo fabricante, como se segue:

Pressão, distância e dispositivos recomendados para aplicação por pulverização de Tisseellyo					
Cirurgia	Conjunto de pulverização a utilizar	Cânulas de aplicação a utilizar	Regulador de pressão a utilizar	Distância recomendada a até ao tecido	Pressão de pulverização recomendada
Via aberta	Tisseel / Artiss Spray Set	n.a.	EasySpray	10-15 cm	1,5-2,0 bar (21,5-28,5 p si)
	Tisseel / Artiss Spray Set 10 unidades	n.a.	EasySpray		



Procedimentos minimamente invasivos/laparoscópicos	n.a.	Aplicador Duplospray MIS de 20 cm	Regulador Duplospray MIS	2 - 5 cm	1,2-1,5 bar (18-22 psi)
			Regulador Duplospray MIS NIST B11		
		Aplicador Duplospray MIS de 30 cm	Regulador Duplospray MIS		
			Regulador Duplospray MIS NIST B11		
		Aplicador Duplospray MIS de 40 cm	Regulador Duplospray MIS		
			Regulador Duplospray MIS NIST B11		
		Cânula de aplicação de substituição	Regulador Duplospray MIS		
			Regulador Duplospray MIS NIST B11		

Ao pulverizar Tisseel^{lyo}, as alterações na tensão arterial, pulsação, saturação de oxigénio e final da expiração em CO₂ devem ser monitorizadas devido à possibilidade de ocorrência de embolia gasosa (ver secções 4.2 e 4.4).

Se a aplicação dos componentes da cola de fibrina for interrompida, imediatamente ocorrerá obstrução da cânula. Neste caso, substitua a cânula de aplicação por uma nova, apenas imediatamente antes de reiniciar a aplicação. Se os orifícios da peça de ligação estiverem obstruídos, utilize a peça de ligação suplente fornecida na embalagem.

Nota: Depois de misturar os componentes da cola, a cola de fibrina começa a assentar em segundos devido à elevada concentração de fibrina (500 UI/ml).

Também é possível a aplicação com outros acessórios fornecidos pela BAXTER, particularmente adequados para, por exemplo, utilização endoscópica, cirurgia minimamente invasiva, aplicação em áreas grandes ou de difícil acesso. Quando utilizar estes dispositivos de aplicação, cumpra exatamente as Instruções de Utilização dos dispositivos.

Uma vez aplicados ambos os componentes, aproxime as áreas da ferida. Fixe ou segure as partes coladas com uma pressão suave e contínua na posição desejada durante cerca de



3–5 minutos para garantir que a cola de fibrina assenta e se fixa firmemente ao tecido.

Em certas aplicações é utilizado material biocompatível, como implante de colagénio, como substância de transporte ou para reforço.

Eliminação

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Baxter Médico-Farmacêutica, Lda.
Sintra Business Park
Zona Industrial da Abrunheira, Edifício 10
2710 - 089 Sintra
Portugal

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 5043526 – 2 ml de pó e solvente para cola para tecidos, associação, frasco para injetáveis de vidro tipo I e II

Nº de registo: 5043534 – 4 ml de pó e solvente para cola para tecidos, associação, frasco para injetáveis de vidro tipo I e II

Nº de registo: 5043542 –10 ml de pó e solvente para cola para tecidos, associação, frasco para injetáveis de vidro tipo I e II

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 25 de julho de 2007

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

03/2013