



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 12128

BUENOS AIRES, 28 OCT. 2016

VISTO el Expediente N° 1-47-0000-8631-15-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAXTER ARGENTINA S.A. solicita la actualización de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TISSEEL LYO-SELLADOR DE FIBRINA/ FIBRINÓGENO HUMANO, FACTOR XIII HUMANO, TROMBINA HUMANA, APROTININA (BOVINA) Y CLORURO DE CALCIO, Forma farmacéutica: POLVO, autorizado por el certificado N° 56.077.

Que lo presentado se encuentra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92.

Que como surge de la documentación aportada, se han satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable para la autorización de modificaciones de los prospectos aprobados.

Que a foja 155-156 y 158-159 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obran los informes técnicos de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, respectivamente.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 12128

Decretos Nros. 1490/92, y 101 con fecha 16 de diciembre de 2015

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma BAXTER ARGENTINA S.A. la actualización de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TISSEEL LYO-SELLADOR DE FIBRINA/ FIBRINÓGENO HUMANO, FACTOR XIII HUMANO, TROMBINA HUMANA, APROTININA (BOVINA) Y CLORURO DE CALCIO, Forma farmacéutica: POLVO, autorizada por el Certificado N° 56.077, cuyos textos obran a fojas: 103 a 115, 116 a 128 y 129 a 141, desglosándose las fs 103 a 115.

ARTÍCULO 2º.- Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición Autorizante ANMAT N° 805/2011, el prospecto aprobado en el Artículo 1º

ARTÍCULO 3º.- Acéptese el texto del Anexo de la Autorización de Modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente Disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.077 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTÍCULO 4º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 12128

conjuntamente con el prospecto y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-8631-15-2

DISPOSICIÓN N° 12128

mdg

9

DR. ROBERTO LEDE  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **12128** los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de la Especialidad Medicinal N° 56.077 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BAXTER ARGENTINA S.A., la modificación de los datos característicos, que figuran al pie del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Genérico/s: TISSEEL LYO-SELLADOR DE FIBRINA/ FIBRINÓGENO HUMANO, FACTOR XIII HUMANO, TROMBINA HUMANA, APROTININA (BOVINA) Y CLORURO DE CALCIO

Forma farmacéutica: POLVO

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0805/11

Tramitado por expediente N° 1-47-2159-09-1

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
PROSPECTOS	Anexo de Disposición N° 0805/11	A fojas 103 A 115, 116 A 128 Y 129 A 141; desglosándose las fojas 103 A 115.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al Certificado de Autorización antes mencionado.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BAXTER ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 56.077 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de **28 OCT. 2016**

EXPEDIENTE N° 1-47-8631-15-2

DISPOSICION N° **42128**

**Dr. ROBERTO LEDE**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

28 OCT. 2016

103

Tisseel Lyo

Proyecto de prospecto

**TISSEEL LYO – SELLADOR DE FIBRINA  
FIBRINÓGENO,  
TROMBINA, APROTININA Y CLORURO DE CALCIO**

12128

Industria Austríaca

Venta bajo receta

**1. COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA**

**Componente 1: TISSEEL LYO – Solución**

Polvo de TISSEEL LYO, reconstituido con solución de Aprotinina.

Componentes activos y excipientes en cantidades por dosis unitaria:

	EFFECTIVO
Sellador de fibrina – Sustancia seca (proteínas totales: 96-125 mg/ml)	
Proteína coagulable (humana) (Fibrinógeno humano) (72-110 mg)	Apr. 91,000000 mg
Factor de la coagulación XIII	Máx. 5,000000 UI
Aprotinina (sintética) (2250-3750 KIU)	Apr. 3000,000000 KIU*(1)

Excipientes:

	EFFECTIVO
Albúmina Humana (10-20 mg)	Apr. 15,000000 mg
Histidina (10-25 mg)	Apr. 17,500000 mg
Nicotinamida (3-9 mg)	Apr. 6,000000 mg
Citrato de Sodio (.2 H <sub>2</sub> O) (4,8-9,7 mg)	Apr. 7,250000 mg
Polisorbato 80 (Tween 80) (0,6-1,9 mg)	Apr. 1,250000 mg
Agua para inyección	c.s.p.

**Componente 2: Trombina – Solución**

Componentes activos y excipientes en cantidades por dosis unitaria:

	EFFECTIVO
Trombina 500 UI – Sustancia Seca (proteínas totales 50 mg)	
Trombina (Humana) (400-625 UI)	500,000000 UI(2)
Cloruro de Calcio (2H <sub>2</sub> O) (5,28-6,48) [=40mmol] [= 4,44 mg de Cloruro de Calcio]	5,880000 mg

Excipientes:

	EFFECTIVO
Albúmina Humana	Mín. 35,000000 mg
Cloruro de Sodio (3,-5,5 mg)	Apr. 4,500000 mg
Agua para inyección	c.s.p.

<sup>1)</sup> 1 EPU (Unidad de la Farmacopea Europea) corresponde a 1800 KIU (Unidad Inactivadora de la Kalidinogenasa)

<sup>2)</sup> La actividad de la trombina fue determinada mediante el Estándar actual de la OMS para la trombina.



**Farm. Paola V. Veinschelbaum**  
M.N. 11735 - M.P. 20258  
Co-Directora Técnica - Apoderada Legal  
Especialista en Asuntos Regulatorios  
**Baxter Argentina S.A.**

M

Tisseel Lyo

Proyecto de prospecto

**2. FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo para reconstituir.

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

**3. INDICACIONES**

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

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

Se ha probado la eficacia en pacientes completamente heparinizados.

**4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS****PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**

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

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

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

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

No se demostraron diferencias respecto de los grupos de control que no recibieron TISSEEL LYO en un estudio de reemplazo de la articulación de la cadera – respecto de la pérdida postquirúrgica de

M

**Farm. Paola V. Veinschetbaum**  
M.N. 11735 - M.P. 20256  
Co-Directora Técnica - Apoderada Legal  
Especialista en Asuntos Regulatorios  
**Baxter Argentina S.A.**

Tisseel Lyo Proyecto de prospecto  
sangre a continuación del reemplazo de la articulación – ni en el estudio de ganglios linfáticos –  
respecto de la duración del drenaje a continuación de la remoción de ganglios linfáticos axilares.

### PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

TISSEEL LYO tiene por objeto exclusivamente su aplicación sobre las superficies de las heridas. Su administración intravascular está contraindicada. En consecuencia, no se efectuaron en seres humanos estudios farmacocinéticos intravasculares.

No se llevaron a cabo estudios farmacocinéticos en diferentes especies de animales de laboratorio. Los selladores de fibrina / hemostáticos son metabolizados exactamente de la misma manera que la fibrina endógena, por fibrinólisis y fagocitosis.

### 5. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

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

#### Posología

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Método de administración

Para aplicación sobre la superficie de una herida.

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

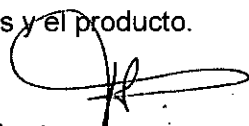
Antes de la aplicación, la superficie de la herida debe estar tan seca como sea posible.

En procedimientos quirúrgicos que requieran el uso de volúmenes mínimos de sellante, se recomienda descartar las primeras gotas del producto.

#### • Preparación y reconstitución

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

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

  
Farm. Paola V. Weinschelbaum  
M.N. 11735 - M.P. 2025R  
Co-Directora Técnica - Apoderada Legal  
Especialista en Asuntos Regulatorios  
Baxter Argentina S.A.



Tisseel Lyo

Proyecto de prospecto

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

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

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

Reconstitución utilizando el dispositivo FIBRINOTHERM:

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

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

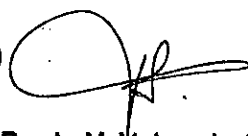
Para más instrucciones, por favor dirijase a las instrucciones de uso del dispositivo FIBRINOTHERM.

Reconstitución mediante baño María:

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

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

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



Farm. Paola V. Veinschelbaum  
M.N. 11735 - M.P. 2025P  
Co-Directora Técnica - Apoderada Legal  
Especialista en Asuntos Regulatorios  
Baxter Argentina S.A.

107

02128

### Tisseel Lyo

### Proyecto de prospecto

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

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

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

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

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

#### Administración

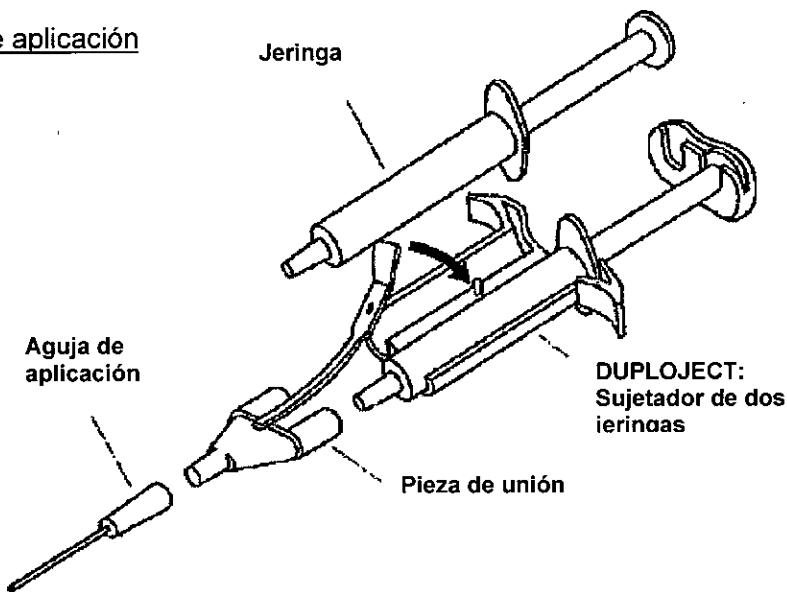
Las soluciones de TISSEEL LYO y Trombina deben ser claras o ligeramente opalescentes. No use soluciones turbias o con depósitos. Inspeccione visualmente los productos reconstituidos en busca de partículas no disueltas y decoloración antes de su administración.

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

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

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

#### Instrucciones de aplicación



- Coloque las dos jeringas con la solución de TISSEEL LYO y la solución de Trombina en el sujetador. Ambas jeringas deben ser cargadas con volúmenes iguales.
- Conecte las boquillas de la jeringa de doble cámara lista para usar con la pieza de unión, asegurando que se fijen firmemente. Asegure la pieza de unión fijando la correa de seguridad al

**Farm. Paola V. Veinschelbaum**  
 M.N. 11735 - M.P. 2025  
 Co-Directora Técnica - Apoderada Legal  
 Especialista en Asuntos Regulatorios  
 Baxter Argentina S.A.

Tisseel Lyo

Proyecto de prospecto

sujetador de dos jeringas DULPOJECT. En caso de desgarro de la trailla de seguridad use la pieza de unión de repuesto. Si no dispone de ésta, el sistema puede ser igualmente utilizado si se asegura la firmeza la conexión, evitando todo riesgo de desarme.

- Fije una cánula de aplicación a la pieza de unión. No expulse el aire remanente dentro de la pieza de unión hacia la cánula de aplicación hasta que dé comienzo a la aplicación real, ya que de otra forma la cánula de aplicación podría atascarse.
- Aplique la solución mixta TISSEEL LYO – Trombina sobre la superficie receptora o sobre las superficies de las partes a sellar. Si se interrumpe la aplicación de los componentes del sellador de fibrina, la cánula se atasca de inmediato. En tal caso, reemplace la cánula de aplicación por una nueva inmediatamente antes de reiniciar la aplicación. Si las aberturas de la pieza de unión se han atascado, use la pieza de unión de reemplazo provista en el envase.

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

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

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

Cuando se aplique TISSEEL LYO utilizando un dispositivo aspersor, se debe asegurar el uso de la presión recomendada por el fabricante del dispositivo. En estos casos se debe monitorear los cambios de presión sanguínea, pulso, saturación de oxígeno y CO2 debido a la posibilidad de embolia gaseosa.

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

## Desecho

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

## 6. CONTRAINDICACIONES

### Aplicación intravascular

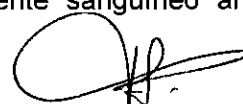
No inyectar Tisseel Lyo directamente al sistema circulatorio o en un tejido altamente vascularizado. La aplicación intravascular de este producto puede conducir a una coagulación intravascular resultando en eventos tromboembólicos, potencialmente letales y pueden incrementar la probabilidad y severidad de reacciones de hipersensibilidad aguda en pacientes susceptibles (Ver Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas)

### Hipersensibilidad a la Aprotinina

No emplear en paciente con antecedentes de hipersensibilidad a la Aprotinina (Ver Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas)

### Sangrado severo o activo

No emplear Tisseel Lyo para el tratamiento de sangrados severos o activos arteriales o venosos. En estas situaciones, Tisseel Lyo deberá lavarse del torrente sanguíneo ante que se alcance la hemostasis



**Farm. Paola V. Veinschelbaum**  
M.N. 11735 - M.P 2025<sup>R</sup>  
Co-Directora Técnica - Apoderada Legal  
Especialista en Asuntos Regulatorios  
**Baxter Argentina S.A.**

Aplicación a una distancia menor a la recomendada del sitio de acción

No pulverizar Tisseel Lyo donde no pueda asegurarse la distancia mínima recomendada del sitio de aplicación.

**7. ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE USO**

**Reacciones de hipersensibilidad:** pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad que incluyen reacciones alérgicas y anafilactoides con el uso de Tisseel Lyo. Se han informado casos (<1/10,000) en la experiencia post-marketing con selladores de fibrina Baxter (Ver Reacciones Adversas). En casos específicos, estas reacciones han progresado a anafilaxis severa. Estas reacciones pueden ser observadas especialmente si Tisseel Lyo se aplica repetidamente en el tiempo o en el mismo esquema o si se ha administrado Aprotinina sistémica previamente. Aun cuando el primer tratamiento haya sido bien tolerado, no puede excluirse la ocurrencia de reacciones alérgicas en administraciones subsecuentes de Tisseel Lyo o de Aprotinina sistémica. Los síntomas de reacciones anafilácticas alérgicas observadas con Tisseel Lyo incluyen: bradicardia, taquicardia, hipotensión, rubor, broncoespasmo, sibilancias, disnea, náuseas, urticaria, angioedema, prurito, eritema y parestesia. Estas reacciones pueden también presentarse en pacientes que reciben este medicamento por primera vez.

La Aprotinina forma parte del producto Tisseel Lyo por sus propiedades antifibrinolíticas. La Aprotinina, una proteína, es conocida por estar asociada con las reacciones anafilácticas. Aun en el caso de una aplicación estrictamente local de Aprotinina, existe el riesgo de reacciones anafilácticas, particularmente en el caso de una exposición previa (Ver Contraindicaciones)

Tisseel Lyo no contiene sustancias de origen bovino.

Discontinuar la administración de Tisseel Lyo ante la aparición de reacciones de hipersensibilidad. Las reacciones moderadas pueden manejarse con la administración de antihistamínicos. Las reacciones de hipotensión severa requieren la inmediata intervención usando los principios actuales de terapia de shock.

Remover el producto remanente del sitio de aplicación.

Precauciones en la Aplicación: cualquier aplicación de gas o aire presurizado se asocia con un riesgo potencial de embolismo de aire o gas, o aprisionamiento con compresión de gas, que puede ser potencialmente fatal o fatal.

Puede desarrollarse embolismo gaseoso potencialmente fatal o fatal cuando los selladores de fibrina se administran usando gas presurizado con dispositivos con un pulverizador abierto. Esto puede ocurrir cuando el dispositivo pulverizador es usado a una presión mayor a la recomendada y a una distancia menor a la recomendada a la superficie del tejido. La solubilidad del Dióxido de Carbono (CO2) comprimido es mayor a la del nitrógeno comprimido (N2) o el aire, de ese modo se reduce el efecto potencial de embolización.

Independientemente del tipo de gas usado, para reducir la incidencia de embolización, pulverizar Tisseel Lyo usando sólo el regulador recomendado, ajustado al rango de presión recomendada, con el aplicador posicionado a la distancia recomendada.

Monitorear los cambios en la presión sanguínea, pulso, saturación de oxígeno y concentración final de CO2 debido a la posibilidad de embolismo de aire o gas.

Usar sólo los catéteres pulverizadores o aplicadores aprobados para el uso con Tisseel Lyo. No aplicar en áreas corporales cerradas cuando se use el dispositivo EASYSPRAY; debe aplicarse sólo en los sitios de aplicación visibles.

Para procedimientos quirúrgicos, usar el dispositivo EASYSPRAY conectado a CO2, aire medicinal o nitrógeno comprimido como fuente de gas (Ver método de aplicación).

Para procedimientos quirúrgicos mínimamente invasivos en áreas corporales cerradas, se recomienda usar el dispositivo DUPLOSPRAY conectado sólo a CO2 comprimido.

**Farm. Paola V. Veinschelbaum**  
M.N. 11735 - M.P. 20259  
Co-Directora Técnica - Apoderada Legal  
Especialista en Asuntos Regulatorios  
**Baxter Argentina S.A.**

Tisseel Lyo

Proyecto de prospecto

El dispositivo DUPLOSPRAY MIS está específicamente diseñado para prevenir la sobre presurización de la cavidad corporal a través de una línea de ventilación para reducir el riesgo de embolismo gaseoso (Ver método de Aplicación).

La proteína selladora y las soluciones de trombina son desnaturalizadas por el alcohol, iodo o iones de metales pesados. Si alguna de estas sustancias ha sido usada para la limpieza del área de la herida, debe ser enjuagada la zona antes de la aplicación de Tisseel Lyo.

Aplicar Tisseel Lyo como una capa fina dado que un coágulo excesivamente grueso puede interferir negativamente con la cicatrización de la herida.

**Uso en cirugía:** para minimizar el riesgo de la aplicación intravascular, emplear con precaución el producto Tisseel Lyo en una cirugía (Ver Contraindicaciones y Reacciones Adversas).

**Uso en procedimientos de Neurocirugía:** no ha sido evaluada la seguridad y efectividad de Tisseel Lyo sólo o en combinación con vectores biocompatibles en procedimientos de neurocirugía u otras cirugías que involucran espacios confinados. Y su uso no ha sido aprobado a la fecha con este fin (Ver Reacciones Adversas e Interacciones medicamentosas).

**Riesgo de infección debido al plasma humano:** Tisseel Lyo es producido de plasma humano. Debido a esto, puede existir el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, por ej. virus, el agente de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vCJD).

Toda las infecciones que se sospeche de haber sido transmitida por este producto debería ser informada al médico tratante y/o al Centro de Atención al paciente de Baxter Argentina S.A.

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

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

#### **Uso en poblaciones específicas**

**Embarazo:** no se han conducido estudios en modelos animales de reproducción con Tisseel Lyo. Se desconoce hasta la fecha si puede producir daño fetal, cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la fertilidad.

Algunos virus, como los parvovirus B19, son particularmente difíciles de remover o inactivar en esta instancia. Los parvovirus B19 afectan más seriamente a la mujer embarazada (infección fetal), por lo que Tisseel Lyo no debería administrarse en caso de embarazo, salvo una clara necesidad para hacerlo.

**Lactancia:** se desconoce si este medicamento es excretado en la leche materna. Debido a que muchas drogas son excretadas en la leche materna, debería emplearse con precaución durante esta etapa.

**Uso en pediatría:** es limitada la información disponible de estudios clínicos en relación al uso de Tisseel Lyo en niños. En un estudio clínico con 365 pacientes bajo cardiocirugías a repetición o una esternotomía de emergencia, 27 paciente pediátricos de 16 años o menores fueron tratados con Tisseel Lyo, De éstos, 2 pacientes eran menores de 6 meses y 2 pacientes entre 6 meses a 2 años. No se han observado diferencias en la seguridad en los pacientes pediátricos y la población general.



**Farm. Paola V. Veinschelbaum**  
M.N. 11735 - M.P. 20258  
Co-Directora Técnica - Aboderada Legal  
Especialista en Asuntos Regulatorios  
**Baxter Argentina S.A.**

Tisseel Lyo

Proyecto de prospecto

**Uso en geriatría:** en un estudio clínico realizado con 218 pacientes de 65 años o mayores tratados con Tisseel Lyo (159 por cardiocirugía y 59 por cirugía vascular), no se han observado diferencias en la seguridad o efectividad entre esta población y pacientes más jóvenes. Tampoco se han informado diferencias en la experiencia clínica entre los pacientes de edad avanzada y la población más joven, aunque no debe descartarse una mayor sensibilidad en algunos pacientes mayores.

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

No aplicable

**8. REACCIONES ADVERSAS**

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

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

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

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

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

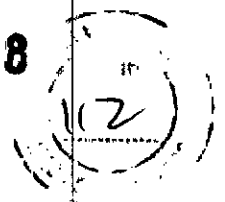
A partir de tres estudios clínicos y de experiencia post-marketing con TISSEEL se han informado los efectos indeseados que se señalan a continuación. En los ensayos clínicos, TISSEEL fue administrado para mejorar la hemostasia en cirugía cardíaca, vascular y reemplazo de caderas; para el sellado de vasos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

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

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

Sistema de órganos	Término preferido MedDRA	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección postoperatoria de la herida	Común
Desórdenes sanguíneos y del sistema linfático	Aumento de productos de degradación de fibrina	Poco común
	Reacciones de hipersensibilidad * <i>p</i>	Poco común

**Farm. Paola V. Weinschelbaum**  
M.N. 11735 - M.P 2025r  
Co-Directora Técnica - Apoderada Legal  
Especialista en Asuntos Regulatorios  
**Baxter Argentina S.A.**



Tisseel Lyo

Proyecto de prospecto

	Reacciones anafilácticas * <sup>P</sup>	Poco común
	Shock anafiláctico * <sup>P</sup>	Poco común
	Parestesia <sup>P</sup>	Poco común
	Broncoespasmo <sup>P</sup>	Poco común
	Sibilancias <sup>P</sup>	Poco común
	Prurito <sup>P</sup>	Poco común
	Eritema <sup>P</sup>	Poco común
Desórdenes del sistema nervioso	Trastornos sensoriales	Común
Desórdenes cardíacos	Bradicardia <sup>P</sup>	Poco común
	Taquicardia <sup>P</sup>	Poco común
Desórdenes vasculares	Trombosis venosa axilar **	Común
	Hipotensión	Rara
	Hematoma <sup>P</sup>	Poco común
	Tromboembolismo <sup>P</sup>	Poco común
	Embolismo aéreo*** <sup>P</sup>	Desconocido
	Embolismo arterial cerebral <sup>P</sup>	Poco común
	Infarto cerebral trombótico venoso ** <sup>P</sup>	Poco común
Desórdenes respiratorios, torácicos y del mediastino	Disnea <sup>P</sup>	Poco común
Desórdenes gastrointestinales	Nausea	Poco común
	Obstrucción intestinal <sup>P</sup>	Poco común
Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo	Rush	Común
	Urticaria <sup>P</sup>	Poco común
	Curación de la herida despereja <sup>P</sup>	Poco común
Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor en las extremidades	Común
Desórdenes generales y del sitio de administración		
	Dolor	Común
	Aumento de temperatura corporal	Común
	Flushing <sup>P</sup>	Poco común
	edema <sup>P</sup>	Poco común
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Dolor de procedimiento	Poco común
	Seroma	Muy común
	angioedema <sup>P</sup>	Poco común

\*Las reacciones anafilácticas y shock anafiláctico incluyeron desenlace fatal

\*\*Como resultado de la aplicación intravascular

\*\*\* Cuando se usan dispositivos con aire comprimido o gas, se produce un embolismo aéreo o gaseoso que puede ser fatal; este evento parece estar relacionado a un uso inapropiado del

**Farm. Paola V. Veinschelbaum**  
M.N. 11735 - M.P 20258  
Co-Directora Técnica - Apoderada Legal  
Especialista en Asuntos Regulatorios  
**Baxter Argentina S.A.**

Tisseel Lyo

Proyecto de prospecto

12128 113

dispositivo (por ejemplo, presiones mayores a las recomendadas y una proximidad más cercana a la superficie del tejido).

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

### Reacciones de clase

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

### Reporte de sospecha de reacciones adversas:

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

### 9. SOBREDOSIS

No se han informado casos de sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

### 10. DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

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

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

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

### 11. INCOMPATIBILIDADES

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

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

### 12. PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

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

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

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

La dosis depende de la superficie a ser sellada

**Farm. Paola V. Velnschelbaum**  
M.N. 11735 - M.P. 20258  
Co-Directora Técnica - Apoderada Legal  
Especialista en Asuntos Regulatorios  
**Baxter Argentina S.A.**

Page 11 of 13



Tisseel Lyo

Proyecto de prospecto

12128

114

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

### 13. NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

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

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

#### Contenidos del envase:

- Un frasco conteniendo polvo de TISSEEL LYO (componente 1, liofilizado, con 91 mg/ml de fibrinógeno humano)
- Un frasco conteniendo polvo de Trombina (componente 2, liofilizado, con 500 UI/ml de trombina humana)
- Un frasco conteniendo solución de Aprotinina (solvente del componente 1 con 3000 KUI/ml de aprotinina sintética)
- Un frasco conteniendo solución de Cloruro de Calcio (solvente del componente 2 con 40  $\mu$ mol/ml de cloruro de calcio)
- 1 dispositivo de sistema DULPROJECT para la reconstitución y aplicación, consistente en:
  - 1 sujetador de dos jeringas DUPLOJECT
  - 2 piezas de unión
  - 2 jeringas descartables azules para TISSEEL LYO
  - 2 jeringas descartables negras para Trombina
  - 4 cánulas descartables
  - 4 cánulas de aplicación

#### Tamaños de los envases:

TISSEEL LYO se presenta en envases de los siguientes tamaños: 2 ml, 4 ml, 10 ml.

1 ml, 2 ml o 5 ml de solución de TISSEEL LYO junto con 1 ml, 2 ml o 5 ml de solución de Trombina hacen hasta 2 ml, 4 ml o 10 ml del producto final listo para usar.

El conjunto para reconstitución y aplicación (sistema DUPLOJECT) tiene por objeto un uso único.

¡No reprocessar ni reesterilizar!

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

### 14. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura menor a 25°C. No congelar. Mantener en el envase original, de manera de proteger el contenido de la luz.

### 15. VIDA ÚTIL

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

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

#### PRODUCTO ELABORADO POR:

Baxter AG,  
Industriestrasse 67  
AT - 1220 Viena,  
Austria



**Farm. Paola V. Veinschelbaum**  
M.N. 11735 - M.P. 20258  
Co-Directora Técnica - Apoderada Legal  
Especialista en Asuntos Regulatorios  
**Baxter Argentina S.A.**

1212815

Tisseel Lyo

Proyecto de prospecto

**REPRESENTADO Y DISTRIBUIDO EN ARGENTINA POR:**

Baxter Argentina S.A.  
Entre ríos 1632,  
(B1636GBL) Olivos,  
Pcia. de Buenos Aires,  
Argentina.

**Depósito:**

Av. Olivos 4140,  
(B1667AUT) Tortuguitas,  
Pcia. de Buenos Aires,  
Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por A.N.M.A.T.  
Certificado N° 56.077

**Dirección Técnica:** Carla Di Verniero - Farmacéutica

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

Fecha última revisión: Julio-15  
ccsi: 20820130517



**Farm. Paola V. Velnschelbaum**  
M.N. 11735 - M.P. 20258  
Co-Directora Técnica - Apoderada Legal  
Especialista en Asuntos Regulatorios  
**Baxter Argentina S.A.**