

# Tissucol/Tisseel Duo

Baxter Hospitalar Ltda.

Solução tópica

2mL/4mL/10mL

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Tissucol/Tisseel Duo  
fibrinogênio, aprotinina e trombina

## APRESENTAÇÕES

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

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

**Seringa AST** (“Seringa de Tecnologia Avançada”), uma seringa de plástico de duas câmaras para uso individual, fechada com uma tampa na ponta.

Conteúdo da embalagem:

Seringa AST

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

Apresentações:

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

## VIA TÓPICA

## USO ADULTO E PEDIÁTRICO

## COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução de fibrinogênio contém:

fibrinogênio 70 – 110mg<sup>1</sup>  
aprotinina 3.000 UIC/mL<sup>2</sup>

Excipientes: fator XIII de coagulação, albumina humana, histidina, nicotinamida, polissorbato 80, citrato de sódio di-hidratado e água para injetáveis.

Cada mL de solução de trombina contém:

trombina 500 UI<sup>3</sup>

Excipientes: proteína, cloreto de sódio, cloreto de cálcio e água para injetáveis

<sup>1</sup>Contida em proteína total de 96 - 125 mg/mL.

<sup>2</sup>1800 UIC (Unidades de Inativador de Caliceína) corresponde a 1 EPU (Unidade da Farmacopeia Europeia)

<sup>3</sup>A atividade da trombina é calculada utilizando o atual Padrão Internacional da OMS para trombina

## INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

Tissucol/Tisseel Duo – fibrinogênio, aprotinina e trombina é utilizado para promover a hemostasia, vedar ou aderir tecidos e promover a cicatrização das feridas. Em determinadas aplicações, material biocompatível como a esponja de colágeno é utilizado como substância carreadora ou para reforço. Suas indicações compreendem, mas não se limitam, a:

#### Hemostasia

A hemostasia em sangramentos difusos, após cirurgia articular e óssea, adenoidectomia e tonsilectomia, bem como após cirurgia maxilodental em pacientes portadores de distúrbios hemorrágicos, vedação do leito prostático após prostatectomia, hemostasia de leito cirúrgico após neurocirurgia, etc.

#### Vedação

Recobrimento e adesão de próteses vasculares, timpanoplastia, tratamento de fístulas do líquido céfalo-raquidiano e lesões na dura-máter, tratamento da ruptura prematura das membranas na gravidez pela fixação da região amniótica inferior, vedação hermética de suturas no parênquima pulmonar e na pleura, de suturas na traqueia, brônquio e esôfago, tratamento de derrame pleural maligno, vedação da córnea após lesões por perfurações, vedação das linhas de sutura para prevenir deiscências de anastomoses intestinais, etc.

#### Adesão tecidual

Adesão do parênquima em cirurgias renal, hepática, esplênica e pancreática, enxerto de esponjosa no preenchimento de cavidades e lesões ósseas, pleurodese em pneumotórax espontâneo, fixação de enxertos e retalhos de pele, fixação de fragmentos e implantes osteocondrais, adesão de nervos periféricos, cirurgia plástica após abertura do seio maxilar, etc.

#### Reforço para a Cicatrização

Enxerto de pele em locais receptores desvascularizados ou infeccionados, tratamento de necrose da pele e úlceras de mucosa, incorporação de enxertos ósseos homólogos, etc.

## 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Tissucol/Tisseel Duo é um selante de tecido de dois componentes, contendo duas soluções, a solução de proteína selante e a solução de trombina. O produto contém fibrinogênio e trombina. Existem duas proteínas do sangue que são importantes para a coagulação sanguínea. Quando estas proteínas são misturadas durante a aplicação, eles formam um coágulo no local da aplicação.

O coágulo formado pelo Tissucol/Tisseel Duo é bem semelhante ao coágulo formado na coagulação sanguínea normal. Ele é degradado da mesma maneira que um coágulo endógeno (do próprio corpo) e não deixa nenhum resíduo.

## 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Não utilizar Tissucol/Tisseel Duo nas seguintes situações:

- Em caso de alergia (hipersensibilidade) a qualquer das substâncias ativas, proteína bovina ou a qualquer outro componente de Tissucol/Tisseel Duo.
- Por hemorragia arterial ou venosa grave. A administração de Tissucol/Tisseel Duo sozinho não é indicada nesta situação.
- Tissucol/Tisseel Duo não deve ser injetado em vasos sanguíneos (veias ou artérias). Como Tissucol/Tisseel Duo forma um coágulo no local da administração, a injeção num vaso sanguíneo pode resultar na formação de coágulos de sangue. Se estes coágulos são levados para a corrente sanguínea pode causar complicações com risco de vida.
- Tissucol/Tisseel Duo não é indicado para substituir suturas destinadas para fechar ferida cirúrgica.

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

### Cuidados especiais com a utilização de Tissucol/Tisseel Duo:

Podem ocorrer reações alérgicas de hipersensibilidade. Os primeiros sinais de uma reação alérgica podem incluir:

- Vermelhidão transitória da pele
- Prurido
- Urticária

- Náuseas, vômitos
- Mal-estar geral
- Calafrios
- Dor torácica
- Inchaço dos lábios e da língua
- Dificuldades respiratórias / dispnéia
- Queda da pressão arterial
- Aumento ou queda na taxa de pulso

Quando algum destes sintomas ocorrer, a aplicação deve ser suspensa imediatamente. Sintomas graves requerem tratamento de emergência imediato.

- Tissucol/Tisseel Duo contém uma proteína conhecida como aprotinina. Mesmo que esta proteína é aplicada apenas em pequenas quantidades e só na superfície da ferida, há um risco de reação alérgica grave. O risco parece aumentar em pacientes que tenham recebido anteriormente Tissucol/Tisseel Duo 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. A utilização de Tissucol/Tisseel em pacientes com alergias a proteínas de origem bovina devem ser avaliadas com cuidado.
- Complicações com risco de vida devido a coágulos de sangue levado para corrente sanguínea pode resultar de uma injeção inadvertida num vaso sanguíneo.
- Aplicação intravascular pode aumentar a probabilidade e a severidade da hipersensibilidade aguda em pacientes suscetíveis.  
Em particular, durante a cirurgia coronária, o médico deve tomar cuidado especial para não injetar Tissucol/Tisseel Duo num vaso sanguíneo. É igualmente imperativo que a injeção na mucosa nasal seja evitada, uma vez que pode resultar em formação de coágulos sanguíneos na área da artéria oftálmica.
- Existe o risco de danos no tecido local, no caso de injeção no tecido.
- Evitar a selagem de tecidos em locais não desejados. Portanto, antes da administração, cuidados devem ser tomados.
- Cobrir todas as partes do corpo fora da área a ser tratada.
- A espessura excessiva do coágulo de fibrina pode impactar negativamente na eficácia do produto e em cicatrização de feridas. Portanto, Tissucol/Tisseel Duo só deve ser aplicado como uma camada fina.
- Cuidado quando aplicar o selante de fibrina com gás pressurizado.

**Risco de vida por embolia aérea ou gasosa (ar entrando na circulação sanguínea pode ser grave ou risco de vida) ocorreu muito raramente com o uso do dispositivo de spray empregando regulador de pressão para administrar o selante de fibrina. Isso parece estar relacionado com o uso do dispositivo de spray com pressão mais alto do que a recomendada e/ou próximo à superfície do tecido. O risco parece ser maior quando os selantes de fibrina são pulverizados com ar, quando comparado ao CO<sub>2</sub> e, portanto, não pode ser excluído com Tissucol/Tisseel Duo quando pulverizado em cirurgia de ferida aberta.**

**Dispositivo de spray e acessórios fornecem instruções de uso com recomendações para faixa de pressão e a distância para pulverizar na superfície do tecido.**

**Tissucol/Tisseel Duo deve ser rigorosamente administrado de acordo com as instruções e apenas com o dispositivo recomendado para este produto.**

**Quando pulverizar o Tissucol/Tisseel Duo, mudança na pressão sanguínea, pulsação, saturação de oxigênio e CO<sub>2</sub> expirado devem ser monitorados para possível ocorrência de embolia gasosa.**

Quando os medicamentos são feitos a partir do sangue ou plasma humano, algumas etapas são realizadas para evitar a transmissão de agentes infecciosos. Estas medidas incluem a seleção cuidadosa de sangue e plasma doadores - para garantir que as pessoas em risco de infecções sejam excluídas e a análise de cada doação individual e os *pools* de plasma para sinais de vírus ou infecção.

Os fabricantes desses produtos também realizam etapas no processamento do sangue ou plasma para inativar ou remover vírus. No entanto, quando os medicamentos preparados a partir de sangue humano ou plasma são administrados, o risco de doenças infecciosas através da transmissão de agentes infecciosos, mesmo de natureza desconhecida, não pode ser totalmente excluído.

As medidas acima mencionadas são consideradas eficazes para vírus envelopados tais como o HIV (vírus causador da AIDS), o vírus da hepatite B e vírus da hepatite C, e o vírus não-envelopado da hepatite A. Estas medidas podem ser de eficácia limitada contra alguns vírus não-envelopados, tais como o parvovírus B19 (vírus que causa eritema infeccioso). A infecção pelo parvovírus B19 pode ter consequências graves para mulheres grávidas (infecção do feto) e para indivíduos com sistema imunitário enfraquecido ou com alguma forma de anemia (por exemplo, anemia falciforme ou anemia hemolítica).

Recomenda-se que cada vez que Tissucol/Tisseel Duo é administrado, o nome e o número do lote do produto sejam documentados no histórico médico do paciente com a etiqueta auto-adesiva que acompanha o produto.

#### **Gravidez e Lactação**

O paciente deve pedir conselho para médico ou farmacêutico antes de administrar qualquer medicamento.

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

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

Tissucol/Tisseel Duo não afeta a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

#### **Informação importante sobre os componentes do Tissucol/Tisseel Duo**

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

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

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

#### **Interações medicamentosas**

Não há interações conhecidas com outros medicamentos.

Assim como em produtos comparáveis ou soluções de trombina, o produto pode desnaturar-se pelo contato com soluções contendo iodo ou metais pesados (por exemplo, as soluções anti-sépticas). Deve-se tomar cuidado para remover essas substâncias, tanto quanto possível, antes de aplicar o produto.

Veja as instruções de manuseio e preparação para informação sobre preparações contendo celulose oxidada.

**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?**

Tissucol/Tisseel Duo possui validade de 24 meses.

Não utilizar Tissucol/Tisseel Duo após a data de vencimento, que está descrita na embalagem após o termo “EXP”.

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.

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

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

Usar as soluções descongeladas dentro de 72 horas.

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

Após o descongelamento, a solução não deve ser congelada novamente 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.

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

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

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 de Tissucol/Tisseel Duo é restrito para cirurgiões experientes que tenham sido treinados no uso do produto.

Antes da aplicação de Tissucol/Tisseel Duo, a área de superfície da ferida deve ser seca através de técnica padrão (como por exemplo, aplicação intermitente de compressas, swabs e uso de dispositivo de sucção).

Quando aplicar Tissucol/Tisseel Duo utilizando um dispositivo spray, certifique-se de utilizar uma pressão e uma distância do tecido dentro da faixa recomendada pelo fabricante conforme segue:

Pressão, distância e dispositivo recomendados para aplicação do Tissucol/Tisseel Duo					
Cirurgia	Conjunto spray a ser utilizado	Aplicador de ponta a ser utilizado	Regulador de pressão a ser utilizado	Distância recomendada do tecido alvo	Pressão de pulverização recomendada
Ferida aberta	Tisseel/Artiss Spray Set	N.A.	EasySpray	10 - 15cm	1,5 - 2,0bar (21,5 - 28,5psi)
	Tisseel/Artiss Spray Set (pacote com 10)	N.A.	EasySpray		
Laparoscopia / Procedimentos minimamente invasivos	N.A.	Aplicador Tisseel Duplospray Cirurgia Minimamente Invasiva 20cm	Duplospray	2 - 5cm	1,2 - 1,5bar (18 - 22psi)
		Aplicador Tisseel Duplospray Cirurgia Minimamente Invasiva 30cm	Duplospray		
		Aplicador Tisseel Duplospray Cirurgia Minimamente Invasiva 40cm	Duplospray		
		Ponta Substituta Tisseel Duplospray	Duplospray		

Quando pulverizar o Tissucol/Tisseel Duo, mudança na pressão sanguínea, pulsação, saturação de oxigênio e CO<sub>2</sub> expirado devem ser monitorados para possível ocorrência de embolia gasosa.

A dose a ser administrada é de acordo com as necessidades individuais.

Para a aplicação de Tissucol/Tisseel Duo em espaços torácicos fechados e abdominais é recomendado o Aplicador Tisseel Duplospray Cirurgia Minimamente Invasiva ou sistema regulador. Consultar o manual de instrução do dispositivo Duplospray.

#### **Para uso pediátrico:**

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

A dose depende de uma série de fatores, incluindo o tipo de intervenção cirúrgica, o tamanho da área afetada, o modo de aplicação pretendida, e o número de aplicações. O médico irá decidir o quanto será necessário e irá administrar o suficiente para formar uma camada fina sobre a lesão. Se a quantidade aplicada não parecer ser suficiente, a aplicação poderá ser repetida.

Ao aplicar o Tissucol/Tisseel Duo, a coagulação ocorre rapidamente. Deve ser evitada a aplicação de uma nova camada a uma camada pré-existente de Tissucol/Tisseel Duo, já que essa nova camada não vai aderir à camada já existente.

A aplicação separada do componente de proteína selante do componente de trombina deve ser evitada.

Em ensaios clínicos, foram administradas doses individuais de 4 a 20mL. Em alguns procedimentos (por exemplo, lesões no fígado, ou vedação de grandes superfícies queimadas), volumes maiores podem ser necessários.

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

Quando o Tissucol/Tisseel Duo é pulverizado, a mesma quantidade é suficiente para revestir áreas consideravelmente maiores.

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

A fim de garantir a mistura completa do componente de selante de proteína e do componente de trombina, exprimir as primeiras gotas do produto com a cânula de aplicação imediatamente antes da utilização e eliminá-las.

#### **Modo de usar**

##### **Geral**

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

A fim de garantir a mistura completa do componente de selante de proteína e do componente de trombina, exprimir as primeiras gotas do produto com a cânula de aplicação imediatamente antes da utilização e eliminá-las.

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

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

A dose depende do tamanho da superfície a ser vedada.

Aplicação sequencial dos dois componentes do Tissucol/Tisseel Duo separados deve ser evitada.

Tissucol/Tisseel Duo não deve ser exposto à temperatura acima de 37°C e não deve ser aquecido.

#### **Instruções de preparação e reconstituição**

Tanto a solução Tissucol/Tisseel Duo e a solução de trombina estão acondicionados em uma seringa de duas câmaras pronta para uso. As pontas da seringa da câmara dupla pronta para uso estão fechadas por uma tampa

de proteção, e cada câmara é fechada com uma tampa de borracha de silicone. Todo o conjunto é embalado em dois envelopes plásticos laminados estéreis sob condições assépticas. O envelope interno e o seu conteúdo são esterilizados, contanto que o envelope externo permaneça intacto.

A câmara dupla pronta para uso pode ser descongelada utilizando um dos seguintes métodos:

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 utiliza-se o recipiente com água estéril aquecida para o descongelamento e aquecimento a seringa pré-enchida de duas câmaras deve ser removida dos envelopes plástico laminados). Remover a tampa protetora da dupla seringa somente quando o descongelamento estiver completo, e anexar imediatamente à cânula de aplicação. Não utilizar o produto Tissucol/Tisseel Duo que não esteja completamente descongelado.

### **1) Descongelamento rápido (recipiente com água estéril aquecida)**

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

Tabela 1: Tempo de congelamento e aquecimento em recipiente com água estéril aquecida 33°C até um máximo de 37°C

Tamanho da Embalagem	Tempo de descongelamento e aquecimento (Produto sem bolsa plástica laminada)
2mL	5 minutos
4mL	5 minutos
10mL	12 minutos

### **2) Descongelamento em recipiente com água não-estéril aquecida:**

Alternativamente, o produto pode ser descongelado fora da área esterilizada em recipiente com água aquecida não estéril.

Para este fim, deixar a seringa pronta para uso dentro de ambos os envelopes e colocá-la em recipiente com água aquecida fora da área estéril para o período de tempo específico. 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 trazer o envelope interno com a seringa pronta para uso e o êmbolo para a área estéril.

Tabela 2: Tempo de descongelamento e aquecimento fora da área esterilizada em um recipiente com água não-estéril aquecida a 33°C até um máximo de 37°C

Tamanho da Embalagem	Tempo de descongelamento e aquecimento (Produto em bolsa plástica laminada)
2mL	30 minutos
4mL	40 minutos
10mL	80 minutos

### **3) Descongelamento em incubadora**

Uma terceira alternativa é a descongelar e aquecer os componentes do selante em uma incubadora a 33°C até um máximo de 37°C.

O tempo de aquecimento e de descongelamento na incubadora são apresentados na tabela 3. Os dados mostram o produto na bolsa plástica laminada.

Tabela 3: Tempo de descongelamento e aquecimento em uma incubadora a 33°C e um máximo de 37°C

Tamanho da Embalagem	Tempo de descongelamento e aquecimento (Produto em bolsa plástica laminada)
2mL	40 minutos
4mL	85 minutos
10mL	105 minutos

#### 4) Descongelamento em temperatura ambiente

O produto pode ser descongelado à temperatura ambiente. Os tempos indicados na tabela 4 são tempos mínimos para descongelar em temperatura ambiente. Após descongelamento, o produto deve ser armazenado à temperatura ambiente e deve ser usado dentro de 72 horas. Ao descongelar a temperatura ambiente, o produto deve ser adicionalmente aquecido até 33°C e um máximo de 37°C imediatamente antes da utilização. Os tempos de aquecimento adequados são apresentados na tabela 4.

Tabela 4: Tempo de descongelamento e aquecimento à temperatura ambiente (= TA), seguido do adicional aquecimento, antes da utilização em uma incubadora a 33°C até um máximo de 37°C

Tamanho da Embalagem	Tempo de descongelamento à temperatura ambiente (produto em bolsa plástica laminada)	Tempo de aquecimento a 33°C até um máximo de 37°C na incubadora após o descongelamento à temperatura ambiente (produto em bolsa plástica laminada)
2mL	60 minutos +	15 minutos
4mL	110 minutos +	25 minutos
10mL	160 minutos +	35 minutos

Nota: Não descongelar o produto segurando nas mãos.  
Não colocar o produto Tissucol/Tisseel Duo no micro-ondas.  
De maneira nenhuma, congelar ou resfriar novamente o produto após descongelamento.

#### Estabilidade após descongelamento

Após o descongelamento, os componentes do selante de fibrina podem ser conservados sob condições estéreis à temperatura ambiente por até 72 horas.

Após o descongelamento rápido (a uma temperatura entre 33°C e 37°C), Tissucol/Tisseel Duo pode ser armazenado entre 33°C e 37°C durante um período máximo de 12 horas.

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

Para atingir a mistura ideal das duas soluções e ótima solidificação do selante de fibrina, aquecer os dois componentes selantes a 33°C - 37°C, imediatamente antes da aplicação.

A proteína selante e as soluções de trombina devem ser transparentes ou ligeiramente opalescentes. Não utilizar soluções que 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 acima, elimine as soluções imediatamente.

A solução de proteína selante descongelada deve ser 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, de maneira nenhuma o produto Tissucol/Tisseel Duo deve ser usado.  
Remover a seringa de câmara dupla pronta para uso do envelope de plástico apenas um pouco antes da utilização.

Remover a tampa protetora da seringa imediatamente antes da aplicação. Usar o Tissucol/Tisseel Duo apenas quando estiver descongelado e completamente aquecido (consistência líquida).

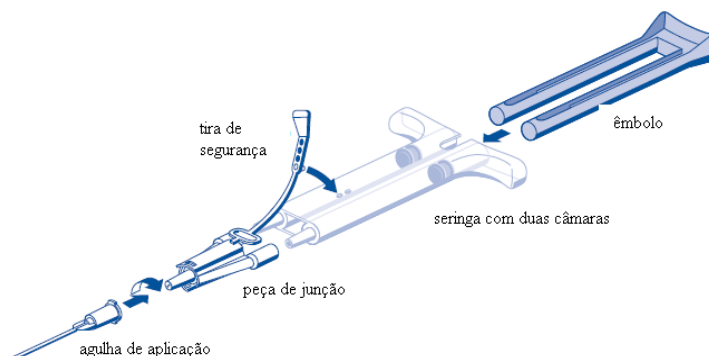
Para mais informações na preparação, por favor, contate o pessoal da enfermagem ou o médico.

## Administração

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, que estão contidas no conjunto com dispositivo de aplicação.

O êmbolo comum da seringa de duas câmaras pronta para uso assegura que volumes iguais dos dois componentes selantes alimentem a peça de junção para a cânula de aplicação, onde eles são misturados e depois aplicados.

### Instruções operacionais



- 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. Se não estiver disponível, o sistema pode ainda ser usado se garantido que a ligação é segura e à prova de vazamento.
- Colocar uma cânula de aplicação na peça de junção. Não expulsar o ar do interior da peça de junção e da cânula de aplicação até iniciar 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 seladas.

**Nota:** Se a aplicação dos componentes do selante de fibrina for interrompida, ocorre imediatamente o entupimento da cânula. Neste caso, substituir a cânula de aplicação por uma nova apenas imediatamente antes da retomada da aplicação. Se as aberturas da peça de junção estiverem entupidas, utilizar a peça de junção de reposição fornecida no pacote.

Após a mistura dos componentes do selante, o selante de fibrina começa a assentar 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 adequadas, por exemplo, para uso endoscópico, para cirurgia minimamente invasiva ou para aplicação em grandes áreas ou de difícil acesso. Ao usar esses dispositivos de aplicação, seguir as instruções de uso.

Após a aplicação de Tissucol/Tisseel Duo, deixar pelo menos 2 minutos para atingir polimerização suficiente.

Preparações que contém celulose oxidada não devem ser utilizadas com Tissucol/Tisseel Duo.

Em certas aplicações, o material biocompatível, tal como o colágeno, é usado como uma substância de suporte ou de reforço.

**Descarte**

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

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

Como todos os medicamentos, Tissucol/Tisseel Duo pode causar reações adversas, apesar de nem todos os pacientes apresentarem. Caso alguma reação se torne séria ou alguma outra reação adversa não listada nesta bula seja verificada, recomenda-se informar o médico ou farmacêutico.

Em pacientes que são tratados com selante de fibrina, as reações de hipersensibilidade ou reações alérgicas pode ocorrer. Apesar de serem raras, elas podem ser graves.

Os primeiros sinais de uma reação alérgica podem incluir:

- Vermelhidão transitória da pele ("rubor")
- Prurido
- Urticária
- Náuseas, vômitos
- Dor de cabeça
- Sonolência
- Agitação
- Queimação e ardor no local da aplicação
- Formigamento
- Calafrios
- Dor no peito
- Inchaço dos lábios, língua, garganta (o que pode resultar em dificuldade para respirar e/ou engolir)
- Dificuldades respiratórias
- Baixa pressão arterial
- Aumento ou queda na taxa de pulsação
- Perda de consciência devido a uma queda na pressão arterial

Em casos isolados, estas reações podem evoluir para reações alérgicas graves (anafilaxia). Tais reações podem ser vistas, especialmente se a preparação é aplicada repetidamente ou administrada aos pacientes que mostraram previamente hipersensibilidade a aprotinina ou qualquer outro componente do produto.

Mesmo que o tratamento repetido com Tissucol/Tisseel Duo foi bem tolerado, uma administração subsequente de Tissucol/Tisseel Duo ou uma infusão de aprotinina pode resultar em reações alérgicas graves (anafiláticas).

A equipe cirúrgica do atendimento está bem ciente do risco de reações deste tipo e será imediatamente interrompida a aplicação de Tissucol/Tisseel Duo sobre a ocorrência dos primeiros sinais de hipersensibilidade. No caso de sintomas graves medidas de emergência podem ser necessárias.

A injeção de Tissucol/Tisseel Duo em tecidos moles pode levar a danos no tecido local.

A injeção de Tissucol/Tisseel Duo em vasos sanguíneos (veias ou artérias) pode levar à formação de coágulos (tromboses).

Como Tissucol/Tisseel Duo é derivado de plasma a partir de doações de sangue, o risco de uma infecção não pode ser completamente excluído. No entanto, os fabricantes tomam várias medidas para reduzir esse risco. Os anticorpos contra componentes do selante de fibrina podem ocorrer em casos raros.

**As reações adversas a seguir foram observadas no tratamento com Tissucol/Tisseel Duo:**

Efeitos colaterais foram avaliados de acordo com as seguintes categorias de frequência:

**Muito comum:**  $>1/10$

**Comum:**  $>1/100$  e  $\leq 1/10$

**Incomum:**  $>1/1000$  e  $\leq 1/100$

**Rara:**  $>1/10\ 000$  e  $\leq 1/1000$

**Muito rara:**  $\leq 1/10\ 000$

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

Áreas Gerais	Efeito colateral	Frequência
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Aumento dos produtos de degradação da fibrina	Incomum
Distúrbio do sistema Imunológico	Reações de hipersensibilidade	Incomum
	Reações alérgicas (anafiláticas)	Incomum
	Choque anafilático	Incomum
	Sensação de formigamento, formigamento ou dormência da pele	Incomum
	Dor no peito	Incomum
	Dificuldades respiratórias	Incomum
	Prurido	Incomum
	Vermelhidão na pele	Incomum
Distúrbio Cardíaco	Aumento ou Baixa da Pulsação	Incomum
Distúrbios vasculares	Queda da pressão arterial	Rara
	Contusão	Incomum
	Coágulo de sangue nos vasos sanguíneos	Incomum
	Obstrução de uma artéria do cérebro	Incomum
Distúrbios respiratórios e torácicos	Dispnéia	Incomum
Distúrbio Gastrointestinal	Náusea	Incomum
Distúrbio dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Urticária	Incomum
	Cicatrização prejudicada	Incomum
Afecções dos tecidos conjuntivos	Dor nas extremidades	Desconhecido
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	Dor causada por procedimentos	Comum
	Vermelhidão da pele	Incomum
Lesões, envenenamento e complicações processuais	Inchaço rápido da derme, tecido subcutâneo, mucosa e submucosa (angioedema)	Incomum

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

**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**

Tissucol/Tisseel Duo é aplicado apenas em intervenções cirúrgicas. O médico determina a quantidade necessária. Não há casos conhecidos de superdose.

Se você tiver qualquer dúvida quanto ao uso deste medicamento, pergunte ao seu médico ou farmacêutico.

**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:**

MS 1.0683.0164

Farm. Resp.: Jônia Gurgel Moraes

CRF/SP 10.616

**Fabricado por:**

Baxter AG, Viena, Áustria

**Importado por:**

Baxter Hospitalar Ltda.

Rua Henri Dunant, 1.383 – Torre B

12º andar, Conj. 1201 e 1204

São Paulo - SP

CNPJ: 49.351.786/0001-80

Serviço ao cliente: 0800 012 5522

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

Baxter e Tisseel são marcas de Baxter International Inc.

**Uso restrito a hospitais.**

**Venda sob prescrição médica.**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 11/03/2015.**



### 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
28/02/2014	0239539/14-8	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	O que devo saber antes de usar esse medicamento? Quais os males esse medicamento pode me causar?	VP	Tissucol/Tisseel Duo, pó liofilizado tópico, 2mL/4mL/10mL
30/04/2014	0330732/14-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	NA	NA	NA
27/11/2014	1068447/14-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres legais	VP	Tissucol/Tisseel Duo, pó liofilizado tópico, 2mL/4mL/10mL
05/02/2015	0110496/15-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	NA	NA	NA
11/03/2015		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Como devo usar este medicamento?	VP	Tissucol/Tisseel Duo, pó liofilizado tópico, 2mL/4mL/10mL

# Tissucol

Baxter Hospitalar Ltda.

Pó liofilizado tópico

1mL/2mL/5mL

**IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Tissucol

fibrinogênio, aprotinina e trombina

**APRESENTAÇÕES**

Cada kit de Tissucol contém um frasco com fibrinogênio (liofilizado), um frasco com solução de aprotinina, um frasco de trombina 4 (liofilizado), um frasco de trombina 500 (liofilizado), um frasco de solução de cloreto de cálcio e um sistema de reconstituição e aplicação.

O Duploject constitui o sistema de aplicação dos dois componentes.

**VIA TÓPICA****USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO****Componente 1**

(pó liofilizado de fibrinogênio reconstituído com solução de aprotinina)

fibrinogênio humano (proteína de coagulação)	95 mg <sup>1</sup> /mL
fator XIII	30 U <sup>2</sup> /mL
aprotinina	3000 UIC <sup>3</sup> /mL

Excipientes: albumina humana, glicina, cloreto de sódio, citrato de sódio, tyloxapol, água para injetáveis.

**Componente 2**

(pó liofilizado de trombina reconstituído com solução de cloreto de cálcio)

trombina humana	500 UI <sup>4</sup> /mL ou 4 UI <sup>4</sup> /mL
cloreto de cálcio	40 µmol/mL

Excipientes: albumina humana, glicina, cloreto de sódio, água para injetáveis.

<sup>1</sup>Contida em concentração total de proteína total de 115 mg/mL.

<sup>2</sup>Uma unidade de fator XIII corresponde a quantidade de fator XIII contido em 1 mL de plasma fresco.

<sup>3</sup>1800 UIC (Unidade Inibidora de Calicreína) corresponde a 1 EPU (Unidade da Farmacopeia Europeia).

<sup>4</sup>Atividade de trombina é calculada usando o Padrão Internacional da OMS para trombina.

**INFORMAÇÕES AO PACIENTE****1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?**

Tissucol é utilizado para promover a hemostasia, vedar ou aderir tecidos e promover a cicatrização das feridas. Em determinadas aplicações, material biocompatível como a esponja de colágeno é utilizado como substância carreadora ou para reforço. Tissucol é usado como tratamento adjuvante para melhoria da hemostasia quando as técnicas cirúrgicas padrão não são suficientes. Suas indicações compreendem, mas não se limitam, a:

**Hemostasia**

A hemostasia em sangramentos difusos, após cirurgia articular e óssea, adenoidectomia e tonsilectomia, bem como após cirurgia maxilodental em pacientes portadores de distúrbios hemorrágicos, vedação do leito prostático após prostatectomia, hemostasia de leito cirúrgico após neurocirurgia, etc.

**Vedação**

Recobrimento e adesão de próteses vasculares, timpanoplastia, tratamento de fístulas do líquido céfalo-raquidiano e lesões na dura-máter, tratamento da ruptura prematura das membranas na gravidez pela fixação da região amniótica inferior, vedação hermética de suturas no parênquima pulmonar e na pleura, de suturas na traqueia, brônquio e esôfago, tratamento de derrame pleural maligno, vedação da córnea após lesões por perfurações, vedação das linhas de sutura para prevenir deiscências de anastomoses intestinais, etc.

**Adesão tecidual**

Adesão do parênquima em cirurgias renal, hepática, esplênica e pancreática, enxerto de esponjosa no preenchimento de cavidades e lesões ósseas, pleurodese em pneumotórax espontâneo, fixação de enxertos e retalhos de pele, fixação de fragmentos e implantes osteocondrais, adesão de nervos periféricos, cirurgia plástica após abertura do seio maxilar, etc.

**Reforço para a Cicatrização**

Enxerto de pele em locais receptores desvascularizados ou infeccionados, tratamento de necrose da pele e úlceras de mucosa, incorporação de enxertos ósseos homólogos, etc.

## **2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

Tissucol é um selante de tecidos de dois componentes, que consiste de duas soluções: a solução de proteína selante e a solução de trombina. Tissucol contém fibrinogênio e trombina. São duas proteínas sanguíneas importantes para a coagulação do sangue. Quando estas proteínas são misturadas durante a aplicação, elas formam um coágulo no local da aplicação.

O coágulo formado pelo Tissucol é muito similar ao coágulo formado na coagulação normal do sangue. Este é degradado da mesma maneira que um coágulo endógeno (próprio corpo) e não deixa qualquer resíduo. Uma proteína sintética (aprotinina sintética) é adicionada, para estender a vida do coágulo e para prevenir a degradação prematura do mesmo.

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

Não utilizar Tissucol nas seguintes situações:

- Em caso de alergia (hipersensibilidade) a qualquer uma das substâncias ativas, proteína bovina ou qualquer outro componente do Tissucol;
- Em caso de hemorragia arterial ou venosa grave. A administração apenas do Tissucol não é indicada nesta situação;
- Tissucol não deve ser injetado dentro de vasos sanguíneos (artérias ou veias). Como o Tissucol forma coágulo no local de administração, a injeção em vasos sanguíneos pode resultar na formação de coágulos no local. Se estes coágulos forem levados para a circulação sanguínea, pode ocasionar complicações com risco de vida.
- Tissucol não é indicado para substituir suturas para o fechamento cirúrgico da ferida.

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

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

A fim de garantir a mistura completa do componente de selante de proteína e do componente de trombina, exprimir as primeiras gotas do produto com a cânula de aplicação imediatamente antes da utilização e eliminá-las.

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

A orientação para a vedação de superfícies é: uma embalagem de Tissucol 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>.

A dose depende do tamanho da superfície a ser vedada.

Aplicação sequencial dos dois componentes do Tissucol separados deve ser evitada.

Cuidados especiais com a utilização de Tissucol:

- Reações alérgicas de hipersensibilidade podem ocorrer. Os primeiros sinais da reação alérgica incluem: vermelhidão transitória da pele, prurido, urticária, náuseas, vômito, mal-estar geral, calafrio, opressão torácica, inchaço dos lábios e da língua, dificuldade para respirar/dispnéia, queda da pressão arterial, aumento ou queda da frequência cardíaca.

Quando qualquer destes sintomas ocorrer, a aplicação deve ser suspensa imediatamente. Sintomas graves requerem imediato tratamento de emergência.

- Tissucol contém uma proteína conhecida como aprotinina. Mesmo que esta proteína é aplicada apenas em pequenas quantidades e só na superfície da ferida, há risco de reação alérgica grave. O risco parece aumentar em pacientes que tenham recebido anteriormente Tissucol ou aprotinina, mesmo que tenha sido bem tolerado durante a aplicação anterior. Portanto, qualquer utilização de aprotinina ou produtos contendo aprotinina devem ser registrados no histórico médico do paciente. O uso de Tissucol em pacientes com alergia a proteínas de origem bovina deve ser avaliado com cuidado.
- Complicações com risco de vida devido a coágulos de sangue que foram levados para a circulação sanguínea podem resultar de uma injeção inadvertida dentro de um vaso sanguíneo.
- Injeção intravascular pode aumentar a probabilidade e a gravidade de reações de hipersensibilidade aguda em pacientes suscetíveis.  
Em particular, durante cirurgia coronária, o médico deve tomar cuidado especial para não injetar Tissucol dentro de um vaso sanguíneo. É igualmente importante que a injeção na mucosa nasal seja evitada, uma vez que pode resultar na formação de coágulos sanguíneos na região da artéria oftálmica.
- Existe o risco de danos teciduais, no caso de injeção no tecido.
- Evitar a selagem de tecidos em locais não desejados. Portanto, antes da administração, deve-se tomar cuidado para cobrir todas as partes do corpo fora da área a ser tratada.
- A espessura excessiva do coágulo de fibrina pode prejudicar a eficácia do produto e a cicatrização da ferida. Portanto, Tissucol só deve ser aplicado como uma camada fina.
- Deve-se tomar cuidado ao aplicar o selante de fibrina com gás pressurizado.

Há um risco de vida ou de embolia gasosa (ar penetrando a circulação sanguínea, podendo ser grave ou apresentar risco de vida) muito raro com o uso de dispositivos de pulverização empregando reguladores de pressão para administrar selantes de fibrina. Isto parece estar relacionado com a utilização do dispositivo de pulverização a uma pressão maior do que as pressões recomendadas e/ou em estreita proximidade com a superfície do tecido. O risco parece ser maior quando os selantes de fibrina são pulverizadas com o ar, em relação ao CO<sub>2</sub> e, portanto, o risco não pode ser excluído quando o Tissucol é pulverizado em cirurgia com ferida aberta.

Os dispositivos de pulverização e os acessórios possuem instruções de uso com recomendações para faixas de pressão e com a distância de pulverização da superfície do tecido.

O Tissucol deve ser administrado estritamente de acordo com as instruções e apenas com dispositivos recomendados para este produto.

Ao pulverizar Tissucol, deve-se monitorar as alterações na pressão arterial, pulso, saturação de oxigênio e concentração de CO<sub>2</sub> para possível ocorrência de embolia gasosa.

Quando os medicamentos são feitos a partir do sangue ou plasma humano, algumas etapas são realizadas para evitar a transmissão de agentes infecciosos. Estas medidas incluem a seleção cuidadosa dos doadores de sangue e plasma – para garantir que as pessoas com risco de transmitir infecções sejam excluídas – e a análise de cada doação individual e dos pools de plasma para sinais de vírus ou infecção.

Os fabricantes desses produtos também realizam etapas no processamento do sangue ou plasma para inativar ou remover vírus. No entanto, quando os medicamentos preparados a partir de sangue humano ou plasma são administrados, o risco de doenças infecciosas através da transmissão de agentes infecciosos, mesmo de natureza desconhecida, não pode ser totalmente excluído.

As medidas acima mencionadas são consideradas eficazes para vírus envelopadas tais como o HIV (vírus causador da AIDS), o vírus da hepatite B e vírus da hepatite C, e o vírus não-envelopado da hepatite A. Estas medidas podem ser de eficácia limitada contra alguns vírus não-envelopados, tais como o parvovírus B19 (vírus que causa eritema infeccioso). A infecção pelo parvovírus B19 pode ter consequências graves para mulheres grávidas (infecção do feto) e para indivíduos com sistema imunitário enfraquecido ou com alguma forma de anemia (por exemplo, anemia falciforme ou anemia hemolítica).

- Recomenda-se que cada vez Tissucol seja administrado, o nome e o número do lote do produto sejam documentados no histórico médico do paciente com a etiqueta autoadesiva que acompanha o produto.

**Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Tissucol não afeta a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

**Informação importante sobre componentes do Tissucol**

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

**Gravidez e lactação**

A segurança dos selantes de fibrina/hemostáticos para uso em gestantes ou lactantes não foram estabelecidos em estudos clínicos controlados. Estudos experimentais em animais são insuficientes para avaliar a segurança a respeito da reprodução, desenvolvimento do embrião ou feto, curso da gestação e desenvolvimento perinatal e pós-natal.

Portanto, o produto deve ser administrado em pacientes grávidas ou lactantes apenas se realmente necessário.

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

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

**Interações Medicamentosas**

Não há interações conhecidas com outros medicamentos.

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 antissépticas). Deve-se tomar cuidado para remover essas substâncias, tanto quanto possível, antes de aplicar o produto.

**Informe 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 sua saúde.**

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

Armazenar entre 2°C e 8°C. Não congelar.

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

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

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

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

Se as soluções reconstituídas não forem utilizadas imediatamente, elas podem ser armazenadas a 37°C ou a temperatura ambiente (no máximo 25°C) durante um período máximo de até quatro horas, sem agitação. Tissucol 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 tem 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 você poderá utilizá-lo.**

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

## 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Tissucol é aplicado apenas por médicos experientes durante a cirurgia.

Tissucol é aplicado à superfície da ferida. Antes da aplicação, a superfície da ferida deve estar o mais seco possível.

A dose a ser administrada é de acordo com as necessidades individuais.

Ao aplicar Tissucol utilizando um dispositivo de pulverização, certifique-se de aplicar uma pressão e distância do tecido dentro da variação recomendada pelo fabricante, como se segue:

Pressão, distância e dispositivo recomendados para aplicação do Tissucol/Tisseel Duo					
Cirurgia	Conjunto spray a ser utilizado	Aplicador de ponta a ser utilizado	Regulador de pressão a ser utilizado	Distância recomendada do tecido alvo	Pressão de pulverização recomendada
Ferida aberta	Tisseel/Artiss Spray Set	N.A.	EasySpray	10 - 15cm	1,5 - 2,0bar (21,5 - 28,5psi)
	Tisseel/Artiss Spray Set (pacote com 10)	N.A.	EasySpray		
Laparoscopia / Procedimentos minimamente invasivos	N.A.	Aplicador Tisseel Duplospray Cirurgia Minimamente Invasiva 20cm	Duplospray	2 - 5cm	1,2 - 1,5bar (18 - 22psi)
		Aplicador Tisseel Duplospray Cirurgia Minimamente Invasiva 30cm	Duplospray		
		Aplicador Tisseel Duplospray Cirurgia Minimamente Invasiva 40cm	Duplospray		
		Ponta Substituta Tisseel Duplospray	Duplospray		

Quando pulverizar o Tissucol, deve-se monitorar mudanças na pressão sanguínea, pulso, saturação de oxigênio e concentração de CO<sub>2</sub> para possível ocorrência de embolia gasosa.

### Para uso pediátrico:

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

A dose depende de uma série de fatores, incluindo o tipo de intervenção cirúrgica, o tamanho da área afetada, o modo de aplicação pretendida, e o número de aplicações. O médico irá decidir o quanto será necessário e irá administrar o suficiente para formar uma camada fina sobre a lesão. Se a quantidade aplicada não parecer ser suficiente, a aplicação poderá ser repetida.

Ao aplicar o Tissucol, a coagulação ocorre rapidamente. Deve ser evitada a aplicação de uma nova camada a uma camada pré-existente de Tissucol, já que essa nova camada não vai aderir à camada já existente.

Evitar a aplicação separada do componente de proteína selante do componente de trombina.

Em ensaios clínicos, foram administradas doses individuais de 4 a 20 mL. Em alguns procedimentos (por exemplo, lesões no fígado, ou vedação de grandes superfícies queimadas), volumes maiores podem ser necessários.

A orientação para a vedação de superfícies é: uma embalagem de Tissucol 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 Tissucol é pulverizado, a mesma quantidade é suficiente para revestir áreas consideravelmente maiores.

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

A fim de garantir a mistura completa do componente de selante de proteína e do componente de trombina, exprimir as primeiras gotas do produto com a cânula de aplicação imediatamente antes da utilização e eliminá-las.

**Siga a orientação do 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?**

Como todos os medicamentos, Tissucol pode apresentar efeitos colaterais, embora não são todos indivíduos que apresentem. Se qualquer efeito colateral se agravar ou se o paciente notar qualquer efeito colateral não descrito nesta bula, informar ao médico ou farmacêutico.

Em pacientes que são tratados com selante de fibrina, podem ocorrer reações de hipersensibilidade ou reações alérgicas. Apesar de serem raras, podem ser severas.

Os primeiros sinais da reação alérgica incluem: vermelhidão transitória da pele, prurido, urticária, náuseas, vômito, cefaléia, sonolência, inquietação, queimação e ardor no local de aplicação, formigamento, calafrio, opressão torácica, inchaço dos lábios, língua e garganta (que pode resultar em dificuldade de respirar/engolir), dificuldade para respirar/dispnéia, queda da pressão arterial, aumento ou queda da frequência cardíaca, perda de consciência devido à queda de pressão arterial.

Em casos isolados, estas reações podem evoluir para reações alérgicas graves (anafilaxia). Tais reações podem ser vistas especialmente se a preparação é aplicada repetidamente ou administrada a pacientes que tenham demonstrado anteriormente hipersensibilidade a aprotinina ou a qualquer outro componente do produto.

Mesmo que o tratamento repetido com Tissucol foi bem tolerado, uma administração subsequente de Tissucol ou uma infusão de aprotinina pode resultar em reações alérgicas graves (anafiláticas).

A equipe cirúrgica participando deve estar ciente do risco deste tipo de reações e deve interromper imediatamente a aplicação de Tissucol em caso de ocorrência dos primeiros sinais de hipersensibilidade. No caso de sintomas graves podem ser necessárias medidas de emergência.

A injeção de Tissucol dentro de tecidos moles pode levar a danos no local do tecido.

A injeção de Tissucol dentro de vasos sanguíneos (veias ou artérias) pode levar à formação de coágulos (trombose).

Como Tissucol é derivado de plasma a partir de doações de sangue, o risco de uma infecção não pode ser completamente excluído. No entanto, os fabricantes de praticam várias medidas para reduzir esse risco.

Em casos raros, pode ocorrer formação de anticorpos contra componentes do selante de fibrina.

### **As reações adversas a seguir foram observadas no tratamento com Tissucol:**

Efeitos colaterais foram avaliados de acordo com as seguintes categorias de frequência:

**Muito comum:** >1/10

**Comum:** >1/100 e ≤1/10

**Incomum:** >1/1000 e ≤1/100

**Rara:** >1/10 000 e ≤1/1000

**Muito rara:** ≤1/10 000

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

Áreas	Reação Adversa	Frequência
Distúrbios do sistema sanguíneo ou linfático	Aumento dos produtos de degradação da fibrina	Incomum
Distúrbios do sistema imune	Reações de hipersensibilidade	Incomum
	Reações alérgicas (anafiláticas)	Incomum

	Choque anafilático	Incomum
	Sensação de formigamento, ardor ou adormecimento da pele	Incomum
	Opressão torácica	Incomum
	Dificuldade em respirar	Incomum
	Prurido	Incomum
	Vermelhidão na pele	Incomum
Distúrbios cardíacos	Aumento ou queda da frequência cardíaca	Incomum
Distúrbios vasculares	Queda na pressão arterial	Raro
	Hematomas	Incomum
	Coágulo em vasos sanguíneos	Incomum
	Obstrução de artéria no cérebro	Incomum
Distúrbios respiratórios e torácicos	Dispnéia	Incomum
Distúrbios gastrointestinais	Náusea	Incomum
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	Urticária	Incomum
	Cicatrização de ferida debilitada	Incomum
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Dor causada pelo procedimento	Incomum
	Vermelhidão na pele	Incomum
Injúria, intoxicação e complicações do procedimento	Inchaço rápido da pele, tecido subcutâneo, mucosa e submucosa (angioedema)	Incomum

**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?**

Tissucol é aplicado apenas em intervenções cirúrgicas. O médico determina a quantidade necessária. Não há casos de superdose.

Se você tiver qualquer dúvida quanto ao uso deste medicamento, pergunte ao seu médico ou farmacêutico.

**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:**

Reg. MS nº 1.0683.0164

Farm. Resp.: Jônia Gurgel Moraes

CRF/SP nº 10.616

### **Fabricado por:**

Baxter AG, Viena, Áustria

### **Importado por:**

Baxter Hospitalar Ltda.

Rua Henri Dunant, 1.383 – Torre B

12º andar, Conj. 1201 e 1204

CNPJ: 49.351.786/0001-80

Serviço ao cliente: 0800 012 5522

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

**Uso restrito a hospitais.**

**Venda sob prescrição médica.**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 11/03/2015.**



## 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
30/04/2014	0330732/14-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Como devo usar este medicamento?	VP	Tissucol VH, pó liofilizado tópico, 1mL/2mL/5mL
30/04/2014	0330732/14-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	NA	NA	NA
27/11/2014	1068447/14-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres legais	VP	Tissucol VH, pó liofilizado tópico, 1mL/2mL/5mL
05/02/2015	0110496/15-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	NA	NA	NA
11/03/2015		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	NA	NA	NA

# Tissucol

Baxter Hospitalar Ltda

Pó liofilizado tópico

1mL/2mL/5mL

**IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Tissucol

fibrinogênio, aprotinina e trombina

**APRESENTAÇÕES**

Cada kit de Tissucol contém um frasco com fibrinogênio (liofilizado), um frasco com solução de aprotinina, um frasco de trombina 500 (liofilizado), um frasco de solução de cloreto de cálcio e um sistema de reconstituição e aplicação.

O Duploject constitui o sistema de aplicação dos dois componentes.

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

O produto após a reconstituição, contém para cada 1mL do kit de Tissucol (fibrinogênio, aprotinina e trombina):

fibrinogênio	70 – 110mg <sup>1</sup>
aprotinina	3.000 UIC/mL <sup>2</sup>
trombina 500	500 UI <sup>3</sup>

Excipientes: albumina humana, fator XIII de coagulação, histidina, nicotinamida, polissorbato 80, citrato de sódio di-hidratado, proteína, cloreto de sódio, cloreto de cálcio, água para injetáveis.

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

<sup>2</sup> 1800 UIC (Unidade Inibidora de Calicreína) corresponde a 1 EPU (Unidade da Farmacopeia Europeia).

<sup>3</sup> Atividade de trombina e calculada usando o Padrão Internacional da OMS para trombina.

**INFORMAÇÕES AO PACIENTE****1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?**

Tissucol é utilizado para promover a hemostasia, vedar ou aderir tecidos e promover a cicatrização das feridas. Em determinadas aplicações, material biocompatível como a esponja de colágeno é utilizado como substância carreadora ou para reforço. Tissucol é usado como tratamento adjuvante para melhoria da hemostasia quando as técnicas cirúrgicas padrão não são suficientes. Suas indicações compreendem, mas não se limitam, a:

**Hemostasia**

A hemostasia em sangramentos difusos, após cirurgia articular e óssea, adenoidectomia e tonsilectomia, bem como após cirurgia maxilodental em pacientes portadores de distúrbios hemorrágicos, vedação do leito prostático após prostatectomia, hemostasia de leito cirúrgico após neurocirurgia, etc.

**Vedação**

Recobrimento e adesão de próteses vasculares, timpanoplastia, tratamento de fístulas do líquido céfalo-raquidiano e lesões na dura-máter, tratamento da ruptura prematura das membranas na gravidez pela fixação da região amniótica inferior, vedação hermética de suturas no parênquima pulmonar e na pleura, de suturas na traqueia, brônquio e esôfago, tratamento de derrame pleural maligno, vedação da córnea após lesões por perfurações, vedação das linhas de sutura para prevenir deiscências de anastomoses intestinais, etc.

**Adesão tecidual**

Adesão do parênquima em cirurgias renal, hepática, esplênica e pancreática, enxerto de esponjosa no preenchimento de cavidades e lesões ósseas, pleurodese em pneumotórax espontâneo, fixação de enxertos e retalhos de pele, fixação de fragmentos e implantes osteocondrais, adesão de nervos periféricos, cirurgia plástica após abertura do seio maxilar, etc.

### **Reforço para a Cicatrização**

Enxerto de pele em locais receptores desvascularizados ou infeccionados, tratamento de necrose da pele e úlceras de mucosa, incorporação de enxertos ósseos homólogos, etc.

## **2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

Tissucol é um selante de tecidos de dois componentes, que consiste de duas soluções: a solução de proteína selante e a solução de trombina. Tissucol contém fibrinogênio e trombina. São duas proteínas sanguíneas importantes para a coagulação do sangue. Quando estas proteínas são misturadas durante a aplicação, elas formam um coágulo no local da aplicação.

O coágulo formado pelo Tissucol é muito similar ao coágulo formado na coagulação normal do sangue. Este é degradado da mesma maneira que um coágulo endógeno (próprio corpo) e não deixa qualquer resíduo. Uma proteína sintética (aprotinina sintética) é adicionada, para estender a vida do coágulo e para prevenir a degradação prematura do mesmo.

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

Não utilizar Tissucol nas seguintes situações:

- Em caso de alergia (hipersensibilidade) a qualquer uma das substâncias ativas, proteína bovina ou qualquer outro componente do Tissucol;
- Em caso de hemorragia arterial ou venosa grave. A administração apenas do Tissucol não é indicada nesta situação;
- Tissucol não deve ser injetado dentro de vasos sanguíneos (artérias ou veias). Como o Tissucol forma coágulo no local de administração, a injeção em vasos sanguíneos pode resultar na formação de coágulos no local. Se estes coágulos forem levados para a circulação sanguínea, pode ocasionar complicações com risco de vida.
- Tissucol não é indicado para substituir suturas para o fechamento cirúrgico da ferida.

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

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

A fim de garantir a mistura completa do componente de selante de proteína e do componente de trombina, exprimir as primeiras gotas do produto com a cânula de aplicação imediatamente antes da utilização e eliminá-las.

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

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

A dose depende do tamanho da superfície a ser vedada.

Aplicação sequencial dos dois componentes do Tissucol separados deve ser evitada.

Cuidados especiais com a utilização de Tissucol:

- Reações alérgicas de hipersensibilidade podem ocorrer. Os primeiros sinais da reação alérgica incluem: vermelhidão transitória da pele, prurido, urticária, náuseas, vômito, mal-estar geral, calafrio, opressão torácica, inchaço dos lábios e da língua, dificuldade para respirar/dispnéia, queda da pressão arterial, aumento ou queda da frequência cardíaca.

Quando qualquer destes sintomas ocorrer, a aplicação deve ser suspensa imediatamente. Sintomas graves requerem imediato tratamento de emergência.

- Tissucol contém uma proteína conhecida como aprotinina. Mesmo que esta proteína é aplicada apenas em pequenas quantidades e só na superfície da ferida, há risco de reação alérgica grave. O risco parece aumentar em pacientes que tenham recebido anteriormente Tissucol ou aprotinina, mesmo que tenha sido bem tolerado durante a aplicação anterior. Portanto, qualquer utilização de aprotinina ou produtos contendo aprotinina devem ser registrados no histórico médico do paciente. O

uso de Tissucol em pacientes com alergia a proteínas de origem bovina deve ser avaliado com cuidado.

- Complicações com risco de vida devido a coágulos de sangue que foram levados para a circulação sanguínea podem resultar de uma injeção inadvertida dentro de um vaso sanguíneo.
- Injeção intravascular pode aumentar a probabilidade e a gravidade de reações de hipersensibilidade aguda em pacientes suscetíveis.  
Em particular, durante cirurgia coronária, o médico deve tomar cuidado especial para não injetar Tissucol dentro de um vaso sanguíneo. É igualmente importante que a injeção na mucosa nasal seja evitada, uma vez que pode resultar na formação de coágulos sanguíneos na região da artéria oftálmica.
- Existe o risco de danos teciduais, no caso de injeção no tecido.
- Evitar a selagem de tecidos em locais não desejados. Portanto, antes da administração, deve-se tomar cuidado para cobrir todas as partes do corpo fora da área a ser tratada.
- A espessura excessiva do coágulo de fibrina pode prejudicar a eficácia do produto e a cicatrização da ferida. Portanto, Tissucol só deve ser aplicado como uma camada fina.
- Deve-se tomar cuidado ao aplicar o selante de fibrina com gás pressurizado.

Há um risco de vida ou de embolia gasosa (ar penetrando a circulação sanguínea, podendo ser grave ou apresentar risco de vida) muito raro com o uso de dispositivos de pulverização empregando reguladores de pressão para administrar selantes de fibrina. Isto parece estar relacionado com a utilização do dispositivo de pulverização a uma pressão maior do que as pressões recomendadas e/ou em estreita proximidade com a superfície do tecido. O risco parece ser maior quando os selantes de fibrina são pulverizadas com o ar, em relação ao CO<sub>2</sub> e, portanto, o risco não pode ser excluído quando o Tissucol é pulverizado em cirurgia com ferida aberta.

Os dispositivos de pulverização e os acessórios possuem instruções de uso com recomendações para faixas de pressão e com a distância de pulverização da superfície do tecido.

O Tissucol deve ser administrado estritamente de acordo com as instruções e apenas com dispositivos recomendados para este produto.

Ao pulverizar Tissucol, deve-se monitorar as alterações na pressão arterial, pulso, saturação de oxigênio e concentração de CO<sub>2</sub> para possível ocorrência de embolia gasosa.

Quando os medicamentos são feitos a partir do sangue ou plasma humano, algumas etapas são realizadas para evitar a transmissão de agentes infecciosos. Estas medidas incluem a seleção cuidadosa dos doadores de sangue e plasma – para garantir que as pessoas com risco de transmitir infecções sejam excluídas – e a análise de cada doação individual e dos *pools* de plasma para sinais de vírus ou infecção.

Os fabricantes desses produtos também realizam etapas no processamento do sangue ou plasma para inativar ou remover vírus. No entanto, quando os medicamentos preparados a partir de sangue humano ou plasma são administrados, o risco de doenças infecciosas através da transmissão de agentes infecciosos, mesmo de natureza desconhecida, não pode ser totalmente excluído.

As medidas acima mencionadas são consideradas eficazes para vírus envelopados tais como o HIV (vírus causador da AIDS), o vírus da hepatite B e vírus da hepatite C, e o vírus não-envelopado da hepatite A. Estas medidas podem ser de eficácia limitada contra alguns vírus não-envelopados, tais como o parvovírus B19 (vírus que causa eritema infeccioso). A infecção pelo parvovírus B19 pode ter consequências graves para mulheres grávidas (infecção do feto) e para indivíduos com sistema imunitário enfraquecido ou com alguma forma de anemia (por exemplo, anemia falciforme ou anemia hemolítica).

- Recomenda-se que cada vez que Tissucol for administrado, o nome e o número do lote do produto sejam documentados no histórico médico do paciente com a etiqueta autoadesiva que acompanha o produto.

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

Tissucol não afeta a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

### **Informação importante sobre componentes do Tissucol**

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

### **Gravidez e lactação**

A segurança dos selantes de fibrina/hemostáticos para uso em gestantes ou lactantes não foram estabelecidos em estudos clínicos controlados. Estudos experimentais em animais são insuficientes para avaliar a segurança a respeito da reprodução, desenvolvimento do embrião ou feto, curso da gestação e desenvolvimento perinatal e pós-natal.

Portanto, o produto deve ser administrado em pacientes grávidas ou lactantes apenas se realmente necessário.

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

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

### **Interações Medicamentosas**

Não há interações conhecidas com outros medicamentos.

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 antissépticas). Deve-se tomar cuidado para remover essas substâncias, tanto quanto possível, antes de aplicar o produto.

**Informe 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 sua saúde.**

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

Armazenar entre 2°C e 8°C. Não congelar.

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

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

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

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

Se as soluções reconstituídas não forem utilizadas imediatamente, elas podem ser armazenadas a 37°C ou a temperatura ambiente (no máximo 25°C) durante um período máximo de até quatro horas, sem agitação. Tissucol 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 tem 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 você poderá utilizá-lo.**

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

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

Tissucol é aplicado apenas por médicos experientes durante a cirurgia.

Tissucol é aplicado à superfície da ferida. Antes da aplicação, a superfície da ferida deve estar o mais seco possível.

A dose a ser administrada é de acordo com as necessidades individuais.

Ao aplicar Tissucol utilizando um dispositivo de pulverização, certifique-se de aplicar uma pressão e distância do tecido dentro da variação recomendada pelo fabricante, como se segue:

Pressão, distância e dispositivo recomendados para aplicação do Tissucol/Tisseel Duo					
Cirurgia	Conjunto spray a ser utilizado	Aplicador de ponta a ser utilizado	Regulador de pressão a ser utilizado	Distância recomendada do tecido alvo	Pressão de pulverização recomendada
Ferida aberta	Tisseel/Artiss Spray Set	N.A.	EasySpray	10 - 15cm	1,5 - 2,0bar (21,5 - 28,5psi)
	Tisseel/Artiss Spray Set (pacote com 10)	N.A.	EasySpray		
Laparoscopia / Procedimentos minimamente invasivos	N.A.	Aplicador Tisseel Duplospray Cirurgia Minimamente Invasiva 20cm	Duplospray	2 - 5cm	1,2 - 1,5bar (18 - 22psi)
		Aplicador Tisseel Duplospray Cirurgia Minimamente Invasiva 30cm	Duplospray		
		Aplicador Tisseel Duplospray Cirurgia Minimamente Invasiva 40cm	Duplospray		
		Ponta Substituta Tisseel Duplospray	Duplospray		

Quando pulverizar o Tissucol, deve-se monitorar mudanças na pressão sanguínea, pulso, saturação de oxigênio e concentração de CO<sub>2</sub> para possível ocorrência de embolia gasosa.

#### Para uso pediátrico:

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

A dose depende de uma série de fatores, incluindo o tipo de intervenção cirúrgica, o tamanho da área afetada, o modo de aplicação pretendida, e o número de aplicações. O médico irá decidir o quanto será necessário e irá administrar o suficiente para formar uma camada fina sobre a lesão. Se a quantidade aplicada não parecer ser suficiente, a aplicação poderá ser repetida.

Ao aplicar o Tissucol, a coagulação ocorre rapidamente. Deve ser evitada a aplicação de uma nova camada a uma camada pré-existente de Tissucol, já que essa nova camada não vai aderir à camada já existente.

Evitar a aplicação separada do componente de proteína selante do componente de trombina.

Em ensaios clínicos, foram administradas doses individuais de 4 a 20mL. Em alguns procedimentos (por exemplo, lesões no fígado, ou vedação de grandes superfícies queimadas), volumes maiores podem ser necessários.

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

Quando o Tissucol é pulverizado, a mesma quantidade é suficiente para revestir áreas consideravelmente maiores.

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

A fim de garantir a mistura completa do componente de selante de proteína e do componente de trombina, exprimir as primeiras gotas do produto com a cânula de aplicação imediatamente antes da utilização e eliminá-las.

**Siga a orientação do 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?**

Como todos os medicamentos, Tissucol pode apresentar efeitos colaterais, embora não são todos indivíduos que apresentem. Se qualquer efeito colateral se agravar ou se o paciente notar qualquer efeito colateral não descrito nesta bula, informar ao médico ou farmacêutico.

Em pacientes que são tratados com selante de fibrina, podem ocorrer reações de hipersensibilidade ou reações alérgicas. Apesar de serem raras, podem ser severas.

Os primeiros sinais da reação alérgica incluem: vermelhidão transitória da pele, prurido, urticária, náuseas, vômito, cefaléia, sonolência, inquietação, queimação e ardor no local de aplicação, formigamento, calafrio, opressão torácica, inchaço dos lábios, língua e garganta (que pode resultar em dificuldade de respirar/engolir), dificuldade para respirar/dispnéia, queda da pressão arterial, aumento ou queda da frequência cardíaca, perda de consciência devido à queda de pressão arterial.

Em casos isolados, estas reações podem evoluir para reações alérgicas graves (anafilaxia). Tais reações podem ser vistas especialmente se a preparação é aplicada repetidamente ou administrada a pacientes que tenham demonstrado anteriormente hipersensibilidade a aprotinina ou a qualquer outro componente do produto.

Mesmo que o tratamento repetido com Tissucol foi bem tolerado, uma administração subsequente de Tissucol ou uma infusão de aprotinina pode resultar em reações alérgicas graves (anafiláticas).

A equipe cirúrgica participando deve estar ciente do risco deste tipo de reações e deve interromper imediatamente a aplicação de Tissucol em caso de ocorrência dos primeiros sinais de hipersensibilidade. No caso de sintomas graves podem ser necessárias medidas de emergência.

A injeção de Tissucol dentro de tecidos moles pode levar a danos no local do tecido.

A injeção de Tissucol dentro de vasos sanguíneos (veias ou artérias) pode levar à formação de coágulos (trombose).

Como Tissucol é derivado de plasma a partir de doações de sangue, o risco de uma infecção não pode ser completamente excluído. No entanto, os fabricantes de praticam várias medidas para reduzir esse risco.

Em casos raros, pode ocorrer formação de anticorpos contra componentes do selante de fibrina.

### **As reações adversas a seguir foram observadas no tratamento com Tissucol:**

Efeitos colaterais foram avaliados de acordo com as seguintes categorias de frequência:

**Muito comum:**  $>1/10$

**Comum:**  $>1/100$  e  $\leq 1/10$

**Incomum:**  $>1/1000$  e  $\leq 1/100$

**Rara:**  $>1/10\ 000$  e  $\leq 1/1000$

**Muito rara:**  $\leq 1/10\ 000$

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

Áreas	Reação Adversa	Frequência
Distúrbios do sistema sanguíneo ou linfático	Aumento dos produtos de degradação da fibrina	Incomum
Distúrbios do sistema imune	Reações de hipersensibilidade	Incomum
	Reações alérgicas (anafiláticas)	Incomum
	Choque anafilático	Incomum
	Sensação de formigamento, ardor ou adormecimento da pele	Incomum
	Opressão torácica	Incomum
	Dificuldade em respirar	Incomum
	Prurido	Incomum
	Vermelhidão na pele	Incomum
Distúrbios cardíacos	Aumento ou queda da frequência	Incomum

	cardíaca	
Distúrbios vasculares	Queda na pressão arterial	Raro
	Hematomas	Incomum
	Coágulo em vasos sanguíneos	Incomum
	Obstrução de artéria no cérebro	Incomum
Distúrbios respiratórios e torácicos	Dispnéia	Incomum
Distúrbios gastrointestinais	Náusea	Incomum
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	Urticária	Incomum
	Cicatrização de ferida debilitada	Incomum
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Dor causada pelo procedimento	Incomum
	Vermelhidão na pele	Incomum
Injúria, intoxicação e complicações do procedimento	Inchaço rápido da pele, tecido subcutâneo, mucosa e submucosa (angioedema)	Incomum

**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?**

Tissucol é aplicado apenas em intervenções cirúrgicas. O médico determina a quantidade necessária. Não há casos de superdose.

Se você tiver qualquer dúvida quanto ao uso deste medicamento, pergunte ao seu médico ou farmacêutico.

**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:**

MS 1.0683.0164

Farm. Resp.: Jônia Gurgel Moraes

CRF/SP nº 10.616

#### **Fabricado por:**

Baxter AG, Viena, Áustria

#### **Importado por:**

Baxter Hospitalar Ltda.

Rua Henri Dunant, 1.383 – Torre B

12º andar, Conj. 1201 e 1204

São Paulo - SP

CNPJ: 49.351.786/0001-80

Serviço ao cliente: 0800 012 5522

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

**Uso restrito a hospitais.**

**Venda sob prescrição médica.**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 11/03/2015.**



### 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	N° do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
28/02/2014	0239539/14-8	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	O que devo saber antes de usar esse medicamento? Quais os males esse medicamento pode me causar?	VP	Tissucol VHSD, pó liofilizado tópico, 1mL/2mL/5mL
30/04/2014	0330732/14-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	NA	NA	NA
27/11/2014	1068447/14-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres legais	VP	Tissucol VHSD, pó liofilizado tópico, 1mL/2mL/5mL
05/02/2015	0110496/15-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	NA	NA	NA
11/03/2015		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	NA	NA	NA