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

DISPOSICIÓN Nº 0805

BUENOS AIRES, 01 FEB 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-002159-09-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones BAXTER ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art.4º de dicho Decreto).

Que la firma BAXTER ARGENTINA S.A. hace saber a fs. 194 que el producto cuya registración se solicita habrá de ser elaborado con Aprotinina producida con pulmones originarios de Uruguay o Nueva Zelanda.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

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

DISPOSICIÓN Nº 0 8 0 5

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

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

DISPOSICIÓN Nº 0805

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial TISSEEL LYO - SELLADOR DE FIBRINA y nombre/s genérico/s FIBRINOGENO HUMANO, FACTOR XIII HUMANO, APROTININA (BOVINA), TROMBINA HUMANA, CLORURO DE CALCIO., la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.3., por BAXTER ARGENTINA S.A. con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD,

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

DISPOSICIÓN Nº 0805

CERTIFICADO Nº, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Publíquese en el Boletín Informativo; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-002159-09-1

DISPOSICIÓN Nº: 0805

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 0805

Nombre comercial: TISSEEL LYO - SELLADOR DE FIBRINA

Nombre/s genérico/s: FIBRINOGENO HUMANO, FACTOR XIII HUMANO, APROTININA (BOVINA), TROMBINA HUMANA, CLORURO DE CALCIO.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: Austria.

Origen de la materia prima: Nueva Zelanda y/o Uruguay.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: Baxter AG

Domicilio de los establecimientos elaboradores: Industriestrasse 67 Viena - Austria-.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: Av. Los Olivos 4140, Tortuguitas, Provincia de Buenos Aires.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO.

Nombre Comercial: TISSEEL LYO - SELLADOR DE FIBRINA .

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

0805

Clasificación ATC: B02BC.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE SOSTEN CUANDO LAS TECNICAS QUIRURGICAS ESTANDAR PARECEN SER INSUFICIENTES:-PARA MEJORAR LA HEMOSTASIA-COMO SELLADOR DE TEJIDO, A FIN DE MEJORAR LA CURACIÓN DE LA HERIDA O REFORZAR SUTURAS EN CIRUGIA VASCULAR, ANASTOMOSIS GASTROINTESTINALES, NEUROCIRUGIA E INTERVENCIONES QUIRURGICAS EN QUE PUEDA HABER CONTACTO CON LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO O LA DURAMADRE (POR EJEMPLO CIRUGIAS ORL, OFTALMICA Y VERTEBRAL).-COMO SELLADOR DE TEJIDOS PARA MEJORAR LA ADHERENCIA DE TEJIDOS SEPARADOS (POR EJEMPLO COLGAJOS HISTICOS, INJERTOS, INJERTOS PARCIALES, INJERTOS DE MALLA).

Concentración/es: 91 MG de FIBRINOGENO HUMANO, 500 UI de TROMBINA HUMANA, 10 UI de FACTOR XIII, 5.88 MG de CLORURO DE CALCIO, 3000 UIK de APROTININA BOVINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: FIBRINOGENO HUMANO 91 MG, TROMBINA HUMANA 500 UI, FACTOR XIII 10 UI, CLORURO DE CALCIO 5.88 MG, APROTININA BOVINA 3000 UIK.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 4.5 MG, ALBUMINA HUMANA 15 MG, CITRATO DE SODIO DIHIDRATO 7 MG, NICOTINAMIDA 6 MG, HISTIDINA 17.50 MG, POLISORBATO 80 (TWEEN 80) 1.25 MG, AGUA PARA INYECCION C.S., SOLUCIÓN DE ALBUNINA HUMANA 35 MG.

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

0805

Origen del producto: Biológico

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó biotecnológico: HUMANO Y BOVINO

Vía/s de administración: LOCAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE VIDRIO TIPO II, FRASCO DE VIDRIO (I).

Presentación: KIT DE 2, 4, 10 ML DEL PRODUCTO FINAL.

Contenido por unidad de venta: KIT DE 2, 4, 10 ML DEL PRODUCTO FINAL.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: EN REFRIGERADOR, NO CONGELAR. ENVASE ORIGINAL.; desde: 2 °C. hasta: 8 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN Nº:

0805

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 0805

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

0805

A.N.M.A.T. FOLIO 58 MESA DE ENTRADAS

Baxter

Proyecto de Prospecto

TISSEEL LYO – SELLADOR DE FIBRINA
FIBRINÓGENO, FACTOR XIII DE LA COAGULACIÓN, TROMBINA, APROTININA Y CLORURO DE CALCIO

Industria Austríaca

Venta bajo receta

1. COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA

Componente 1: TISSEEL LYO – Solución
Polvo de TISSEEL LYO, reconstituido con solución de Aprotinina.
Componentes activos y excipientes en cantidades por dosis unitaria:

	EFECTIVO
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. 10,000000 UI
Aprotinina (bovina) (2250-3750 KIU)	Apr. 3000,000000 KIU*1

Excipientes:

	EFECTIVO
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 H2O) (4,8-9,7 mg)	Apr. 7,0000000 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:

	EFECTIVO
Trombina 500 UI – Sustancia Seca (proteínas totales 50 mg)	
Trombina (Humana) (400-625 UI)	500,000000 UI3
Cloruro de Calcio (2H2O) (5,28-6,48) [=40mmol] [= 4,44 mg de Cloruro de Calcio]	5,880000 mg

Excipientes:

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

BAXTER ARGENTINA S.A.
LORENA INES MAURO
GERENTE DE ASUNTOS REGULATORIOS
Y FARMACOVIGILANCIA
CO-DIRECTORA TECNICA APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO ESA DE ENTRADAS

Baxter

[1] Contenido en una concentración de proteínas totales de 96-125 mg / ml
[2] 1 EPU (Unidad de la Farmacopea Europea) corresponde a 1800 KIU (Unidad Inactivadora de la Kalidinogenasa)
[3] La actividad de la trombina fue determinada mediante el Estándar actual de la OMS para la trombina.

2. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para reconstituir.
Los componentes secados por congelación son higroscópicos, de color blanco o blanco pálido, 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 VIII 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 cirugí 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.

[redacted]

A.N.M.A.T. FOLIO 160 MESA DE ENTRADAS

Baxter

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

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

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS
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.
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 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.
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^2.
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.

Método de administración
Para aplicación sobre la superficie de una herida.

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.

A.N.M.A.T. FOLIO 61 MESA DE ENTRADAS

Baxter

Para prevenir la adherencia de TISSEEL LYO a guantes e instrumentos quirúrgicos lave con solución de cloruro de sodio antes de hacer contacto.
Antes de la aplicación, la superficie de la herida debe estar tan seca como sea posible.

- **Preparación y reconstitución**

Antes de la reconstitución de los componentes del sellador de fibrina limpie los tapones de goma de todos los frascos.
Es imperativo evitar el contacto directo entre desinfectantes y el producto.

a) Preparación de la solución de TISSEEL LYO (Componente 1)
El polvo de TISSEEL LYO debe disolverse con la solución de aprotinina para formar la solución de TISSEEL LYO.
Reconstituya el polvo de TISSEEL LYO usando el dispositivo calefactor y agitador FIBRINOTHERM (método recomendado). Alternativamente, use un baño María estéril a una temperatura de 33-37° C.

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

- Coloque los frascos R/C con 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 R/C con 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 R/C con 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 R/C 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 diríjase a las instrucciones de uso del dispositivo FIBRINOTHERM.

Reconstitución mediante baño María:

- Precaliente los frascos R/C con 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 R/C 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 R/C 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 R/C 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

A.N.M.A.T. FOLIO 162 MESA DE ENTRADAS

Baxter

el frasco R/C frente a la luz. En caso de haber partículas, mantenga el frasco R/C 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 R/C 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 R/C, en particular el tapón de la tapa, a fin de evitar una posible contaminación.

b) Preparación de la solución de Trombina (Componente 2)
Disuelva el polvo de Trombina con la solución de Cloruro de Calcio para formar la solución de Trombina. Transfiera el contenido del frasco R/C con la solución de Cloruro de Calcio al frasco de Trombina. Use la segunda cánula y la jeringa de escala azul 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 R/C 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.

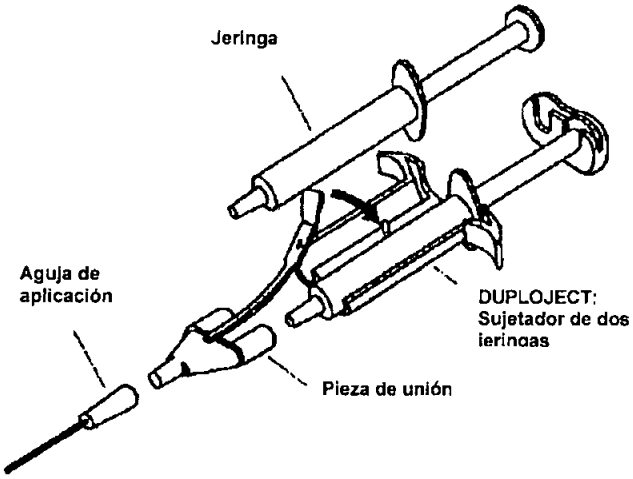
Administración
Las soluciones de TISSEEL LYO y Trombina deben ser claras o ligeramente opalescentes. No use soluciones turbias o con depósitos. Inspeccione visualmente los productos reconstituidos en busca de partículas no disueltas y decoloración antes de su administración.
Caliente TISSEEL LYO a 33°-37° C antes de su aplicación.
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.

[redacted]

A.N.M.A.T. FOLIO 60 MESA DE ENTRADAS

Baxter

Instrucciones de aplicación



- Coloque las dos jeringas con la solución de TISSEEL LYO y la solución de Trombina en el sujetador. Ambas jeringas deben ser cargadas con volúmenes iguales.
- Conecte las boquillas de la jeringa de doble cámara lista para usar con la pieza de unión, asegurando que se fijen firmemente. Asegure la pieza de unión fijando la correa de seguridad al sujetador de dos jeringas DULPOJECT. En caso de desagarro de la traílla 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, aproxime las áreas de la herida y mantenga las partes a adherir bajo una suave presión continua en la posición deseada, durante aproximadamente 3 a 5 minutos, de modo de asegurar que el sellado de fibrina colocado se adhiera con firmeza al tejido.
En ciertas aplicaciones se utiliza material biocompatible, como el velón de colágeno, como sustancia portadora o de refuerzo.

A.N.M.A.T. FOLIO 164 MESA DE ENTRADAS

Baxter

Desecho

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

6. CONTRAINDICACIONES

La aplicación de TISSEEL LYO solamente no está indicada en el tratamiento de hemorragias masivas o hemorragias arteriales o venosas masivas.
TISSEEL LYO no debe aplicarse por vía intravascular. La aplicación intravascular puede provocar eventos tromboembólicos con compromiso de vida.
Queda contraindicada la administración intravenosa de los productos que contienen Aprotinina según los criterios de la Disposición N° 6628/2007 de la ANMAT.
Hipersensibilidad conocida a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes.

7. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Sólo para aplicación sobre superficies de heridas.
No está destinado a aplicación intavascular. En el caso de una aplicación vascular inadvertida pueden presentarse complicaciones tromboembólicas con compromiso de vida.
Antes de la administración de TISSEEL LYO se tendrá cuidado de cubrir todas las partes del cuerpo por fuera del área a tratar, de modo de evitar la adherencia hística en sitios no deseados.
Tal como sucede con cualquier producto que contenga proteínas, no se excluyen las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Entre los signos de reacciones de hipersensibilidad pueden presentarse urticaria, urticaria generalizada, opresión torácica, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. Si se observan estos síntomas la administración debe interrumpirse de inmediato.
En dos estudios retrospectivos no aleatorios realizados en cirugías de bypass arterial coronario (CABG), los pacientes que recibieron sellador de fibrina mostraron un riesgo aumentado de mortalidad, en grado estadísticamente significativo. En tanto estos estudios no pudieron proporcionar la determinación de una relación causal, no puede excluirse el incremento del riesgo asociado con el uso de FIBRIN SEALANT VH S/D (Sellador de Fibrina VH S/D) en dichos pacientes. En consecuencia, se tendrá un cuidado adicional a fin de evitar la administración intravascular inadvertida de este producto.
Debe evitarse la inyección en la mucosa nasal, ya que pueden presentarse complicaciones tromboembólicas en la región de la arteria oftálmica.
La inyección de TISSEEL LYO en tejidos blandos comporta el riesgo de daño hístico local.
TISSEEL LYO solo debe aplicarse como una capa fina. Un grosor excesivo del coágulo de fibrina puede afectar negativamente la eficacia del producto y el proceso de curación de la herida.
TISSEEL LYO contiene proteína bovina (aprotinina). Aún en casos de aplicación estrictamente local, existe el riesgo de reacción anafiláctica debido a la aprotinina bovina. El riesgo parece ser mayor en los pacientes que han experimentado una exposición previa, incluso si en su momento el producto fue bien tolerado. Por consiguiente, todo uso de aprotinina o de productos que la contengan debe quedar registrado en la historia clínica del paciente.
En caso de reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad severa debe interrumpirse de inmediato la administración, tomándose las medidas estándar actualmente válidas para el tratamiento del shock.
El polisorbato 80 puede causar reacciones cutáneas locales (por ejemplo dermatitis de contacto).
Las soluciones de TISSEEL LYO y Trombina se preparan a partir de plasma humano. Las medidas estándar para prevenir infecciones que podrían ser transmitidas por productos médicos preparados a

[redacted]

A.N.M.A.T. FOLIO 165 MESA DE ENTRADAS

Baxter

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

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

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

- **Embarazo y lactancia**

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

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

No aplicable

- **Efectos indeseables**

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

A.N.M.A.T. FOLIO 166 MESA DE ENTRADAS

Baxter

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 Y PRECAUCIONES.
A partir de tres estudios clínicos se han informado los efectos indeseados que se señalan a continuación (ninguno de los mismos ha sido clasificado como serio). Durante un estudio clínico de cirugía cardiovascular en que se trató con TISSEEL LYO a 157 pacientes se observaron 2 casos de niveles aumentados de dímero D de la fibrina. Sin embargo, los valores no excedieron a los informados en la literatura como presentes después de este tipo de cirugías. Los dímeros D aumentados después de la cirugía pueden ser resultado, por lo menos en parte, de la degradación del sellador de fibrina.
En un resultado de resección de ganglios linfáticos axilares fueron tratados con TISSEEL LYO 79 pacientes. Los efectos indeseados más frecuentes fueron seroma (13 casos) y dolor en una extremidad (4 casos). No obstante, en el estudio la incidencia promedio de seromas (relacionados y no relacionados) y del dolor debido al procedimiento, fue comparable entre el grupo TISSEEL LYO y el grupo de control no tratado (21,5% y 18,3% respectivamente). Otros eventos adversos informados fueron: 2 casos cada vez de náuseas, infección postquirúrgica de la herida y dolor posterior al procedimiento, así como 1 caso cada vez de aumento de la temperatura corporal, aumento de los productos de degradación de la fibrina, alteraciones sensoriales, erupción, trombosis de la vena axilar y caída de la presión arterial.
En un estudio de reemplazo de la articulación de la cadera fueron tratados con TISSEEL LYO 53 pacientes. No se observaron eventos adversos en conexión con el producto.
Los eventos adversos observados en el estudio de cirugía cardiovascular y el de resección de ganglios linfáticos se enumeran en el cuadro que sigue de acuerdo con el sistema orgánico correspondiente. Las frecuencias que se presentan se basan en el número de pacientes tratados en los respectivos estudios, ya que las indicaciones de ambos fueron demasiado diferentes como para presentar los datos en conjunto.

Sistema orgánico	Evento adverso	Número de eventos / número de pacientes tratados
Trastornos del Sistema Sanguíneo y Linfático	Aumento de dímeros D de la fibrina	2 de 157
	Aumento de productos de degradación de la fibrina	1 de 79
Trastornos del Sistema Nervioso Central	Alteración sensorial	1 de 79
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	2 de 79
Trastornos de los tejidos cutáneo y subcutáneo	Erupción	1 de 79
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor en una extremidad	4 de 79
Infecciones e infestaciones	Dolor de la herida después de la cirugía	2 de 79
Lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimiento	Seroma	13 de 79

A.N.M.A.T. FOLIO 167 MESA DE ENTRADAS

Baxter

Trastornos vasculares	Trombosis de la vena axilar	1 de 79
	Caída de la presión sanguínea	1 de 79
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Dolor debido al procedimiento	2 de 79
	Dolor	1 de 79
	Aumento de la temperatura corporal	1 de 79

Los efectos indeseables mencionados a continuación han sido informados dentro del marco del monitoreo postcomercialización de los selladores de fibrina Baxter:

Trastornos del sistema inmune:
- Respuestas anafilácticas, reacciones de hipersensibilidad

Trastornos cardíacos:
- Bradicardia, taquicardia

Trastornos vasculares:
- Caída de la presión sanguínea, hematomas (no mayormente especificado)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
- Disnea

Trastornos gastrointestinales:
- Náuseas, obstrucción intestinal

Trastornos de piel y tejido subcutáneo:
- Urticaria

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:
- Rubor facial, curación retardada de la herida, edema, fiebre.

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento:
- Seromas

• 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

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

[redacted]

A.N.M.A.T. FOLIO 168 MESA DE ENTRADAS

Baxter

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 aguda, sub-aguda o crónica, carinogenicidad, 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. El efecto positivo de TISSEEL LYO sobre la curación de la herida quedó documentado en ratas y conejos. La solución proteica selladora también fue bien tolerada in vitro en cultivo de fibroblastos humanos, lo que demuestra una excelente compatibilidad celular y ausencia de citotoxicidad. De acuerdo con una detallada revisión de la literatura, puede excluirse toda influencia negativa o toxicidad debidas a reactivos S / D residuales de TISSEEL LYO.

9. 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). El frasco R / C que contiene el polvo de TISSEEL LYO se presenta equipado con un agitador magnético. Las tapas selladoras son de goma de butilo.

Contenidos del envase:

- Un frasco R / C con polvo de TISSEEL LYO
- Un frasco R / C con polvo de Trombina
- Un frasco R / C con solución de Aprotinina
- Un frasco R / C con solución de Cloruro de Calcio
- 1 dispositivo de sistema DULPOJECT para la reconstitución y aplicación, consistente en:
  - 1 sujetador de dos jeringas DUPLOJECT
  - 2 piezas de unión
  - 2 jeringas descartables para TISSEEL LYO
  - 2 jeringas descartables para Trombina
  - 4 cánulas descartables
  - 4 cánulas de aplicación (romas)

Tamaños de los envases:
TISSEEL LYO se presenta en envases de los siguientes tamaños: 2 ml, 4 ml, 10 ml.
1 ml, 2 ml o 5 ml de solución de TISSEEL LYO junto con 1 ml, 2 ml o 5 ml de solución de Trombina hacen hasta 2 ml, 4 ml o 10 ml del producto final listo para usar.
El conjunto para reconstitución y aplicación (sistema DUPLOJECT) tiene por objeto un uso único.
¡No reprocesar ni reesterilizar!
Pueden obtenerse de Baxter otros accesorios para la aplicación del producto.

10. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO
Almacenar en el refrigerador a 2°-8° C. No congelar.
Mantener en el envase original, de manera de proteger el contenido de la luz.

11. 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!

[redacted]

A.N.M.A.T.
FOLIO
MESA DE ENTRADAS

Baxter

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

PRODUCTO ELABORADO POR:
Baxter AG,
Industriestrasse 67
AT - 1220 Viena,
Austria

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°

Dirección Técnica: Adriana Claudia Abarrategui - Farmacéutica

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

0805

A.N.M.A.T. FOLIO 187 MESA DE ENTRADAS

Baxter

Entre Ríos 1632, Olivos
(1636)-Buenos Aires – Argentina
Tel: (54) 11- 4711-4100
Fax (54) 11- 4711-4154

Proyecto de Rótulo

TISSEEL LYO – SELLADOR DE FIBRINA

10 ml

FIBRINÓGENO, FACTOR XIII DE LA COAGULACIÓN, TROMBINA, APROTININA Y CLORURO DE CALCIO

Industria Austriaca

Venta Bajo Receta

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:

	EFECTIVO
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. 10,000000 UI
Aprotinina (bovina) (2250-3750 KIU)	Apr. 3000,000000 KIU*1

Excipientes:

	EFECTIVO
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 H2O) (4,8-9,7 mg)	Apr. 7,0000000 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:

	EFECTIVO
Trombina 500 UI – Sustancia Seca (proteínas totales 50 mg)	
Trombina (Humana) (400-625 UI)	500,000000 UI3
Cloruro de Calcio (2H2O) (5,28-6,48) [=40mmol] [= 4,44 mg de Cloruro de Calcio]	5,880000 mg

Excipientes:

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

TISSEEL KIT 10 ml contiene:
1 vial de **Liofilizado de proteína selladora concentrada para Solución de Proteína Selladora,** Humana, Calentado por Vapor / Tratamiento S/D
1 vial de 5 ml de **Solución de Aprotinina,** Solvente para el Liofilizado de proteina selladora concentrada
1 vial de **Trombina Humana Liofilizada para la Solución de Trombina,** Humana, Calentado por Vapor / Tratamiento S/D
1 vial de 5 ml de **Solución de Cloruro de Calcio,** Solvente para el Liofilizado de Trombina.

Kit para Reconstitución y Administración

Para uso epilesional.

No inyectar intravascularmente.

Para reconstitución y administración, siga las intrucciones del prospecto que se encuentra en el interior.

El equipo que ha sido utilizado para la reconstituciónde la trombina no debe ser utilizado en la reconstitución del Liofilizado de Proteína Selladora Concentrada ya que ocurrirá una coagulación prematura de de la Solución de Proteína Selladora.

Use las soluciones estériles reconstituídas dentro de las 4 horas. El producto reconstitu''ido debe ser conservado a temperaura ambiente. No devuelva la solución reconstituída al refrigerador. Una vez que el estuche ha sido abierto, el estuche debe ser utilizado inmediatamente.

Posología: Ver prospecto adjunto

Vía de administración: Sobre la superficie de una herida.

De un solo uso

Condiciones de conservación y almacenamiento: Almacenar en el refrigerador a 2° C-8° C. No congelar. Mantener en el envase original, de manera de proteger el contenido de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por:

Baxter AG,
Industriestrasse 67
AT - 1220 Viena,
Austria

Información específica por país

ARG
Especialidad Medicinal autorizada por la A.N.M.A.T.– Certificado N°
Dirección Técnica: Adriana Claudia Abarrategui - Farmacéutica
Importador y Distribuidor:
Baxter Argentina S.A.
Entre Ríos 1632 - Olivos - Pcia. de Buenos Aires - Argentina.
Depósito: Av. Los Olivos 4140 - Tortuguitas - Pcia. de Buenos Aires - Argentina.

Lote:

Vto:

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

0805

A.N.M.A.T. FOLIO 188 MESA DE ENTRADAS

Baxter

Proyecto de Rótulo

TISSEEL LYO – SELLADOR DE FIBRINA 4 ml

FIBRINÓGENO, FACTOR XIII DE LA COAGULACIÓN, TROMBINA, APROTININA Y CLORURO DE CALCIO

Industria Austriaca

Venta Bajo Receta

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:

	EFECTIVO
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. 10,000000 UI
Aprotinina (bovina) (2250-3750 KIU)	Apr. 3000,000000 KIU*1

Excipientes:

	EFECTIVO
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 H2O) (4,8-9,7 mg)	Apr. 7,0000000 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:

	EFECTIVO
Trombina 500 UI – Sustancia Seca (proteínas totales 50 mg)	
Trombina (Humana) (400-625 UI)	500,000000 UI3
Cloruro de Calcio (2H2O) (5,28-6,48) [=40mmol] [= 4,44 mg de Cloruro de Calcio]	5,880000 mg

Excipientes:

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

TISSEEL KIT 4 ml contiene:
1 vial de **Liofilizado de proteína selladora concentrada para Solución de Proteína Selladora,** Humana, Calentado por Vapor / Tratamiento S/D
1 vial de 2 ml de **Solución de Aprotinina,** Solvente para el Liofilizado de proteina selladora concentrada
1 vial de **Trombina Humana Liofilizada para la Solución de Trombina,** Humana, Calentado por Vapor / Tratamiento S/D
1 vial de 2 ml de **Solución de Cloruro de Calcio,** Solvente para el Liofilizado de Trombina.

Kit para Reconstitución y Administración

Para uso epilesional.

No inyectar intravascularmente.

Para reconstitución y administración, siga las intrucciones del prospecto que se encuentra en el interior.

El equipo que ha sido utilizado para la reconstituciónde la trombina no debe ser utilizado en la reconstitución del Liofilizado de Proteína Selladora Concentrada ya que ocurrirá una coagulación prematura de de la Solución de Proteína Sellladora.

Use las soluciones estériles reconstituidas dentro de las 4 horas. El producto reconstitu´´ido debe ser conservado a temperaura ambiente. No devuelva la solución reconstituida al refrigerador. Una vez que el estuche ha sido abierto, el estuche debe ser utilizado inmediatamente.

Posología: Ver prospecto adjunto

Vía de administración: Sobre la superficie de una herida.

De un solo uso

Condiciones de conservación y almacenamiento: Almacenar en el refrigerador a 2° C-8° C. No congelar. Mantener en el envase original, de manera de proteger el contenido de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por:

Baxter AG,
Industriestrasse 67
AT - 1220 Viena,
Austria

Información específica por país

ARG
Especialidad Medicinal autorizada por la A.N.M.A.T.– Certificado N°
Dirección Técnica: Adriana Claudia Abarrategui - Farmacéutica
Importador y Distribuidor:
Baxter Argentina S.A.
Entre Rios 1632 - Olivos - Pcia. de Buenos Aires - Argentina.
Depósito: Av. Los Olivos 4140 - Tortuguitas - Pcia. de Buenos Aires - Argentina.

Lote:

Vto:

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

0805

A.N.M.A.T. FOLIO 189 MESA DE ENTRADAS

Baxter

Proyecto de Rótulo

TISSEEL LYO – SELLADOR DE FIBRINA

2 ml

FIBRINÓGENO, FACTOR XIII DE LA COAGULACIÓN, TROMBINA, APROTININA Y CLORURO DE CALCIO

Industria Austriaca

Venta Bajo Receta

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:

	EFECTIVO
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. 10,000000 UI
Aprotinina (bovina) (2250-3750 KIU)	Apr. 3000,000000 KIU*1

Excipientes:

	EFECTIVO
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 H2O) (4,8-9,7 mg)	Apr. 7,0000000 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:

	EFECTIVO
Trombina 500 UI – Sustancia Seca (proteínas totales 50 mg)	
Trombina (Humana) (400-625 UI)	500,000000 UI3
Cloruro de Calcio (2H2O) (5,28-6,48) [=40mmol] [= 4,44 mg de Cloruro de Calcio]	5,880000 mg

Excipientes:

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

TISSEEL KIT 2 ml contiene:
1 vial de **Liofilizado de proteína selladora concentrada para Solución de Proteína Selladora,** Humana, Calentado por Vapor / Tratamiento S/D
1 vial de 1 ml de **Solución de Aprotinina,** Solvente para el Liofilizado de proteína selladora concentrada
1 vial de **Trombina Humana Liofilizada para la Solución de Trombina**, Humana, Calentado por Vapor / Tratamiento S/D
1 vial de 1 ml de **Solución de Cloruro de Calcio,** Solvente para el Liofilizado de Trombina.

Kit para Reconstitución y Administración

Para uso epilesional.

No inyectar intravascularmente.

Para reconstitución y administración, siga las intrucciones del prospecto que se encuentra en el interior.

El equipo que ha sido utilizado para la reconstituciónde la trombina no debe ser utilizado en la reconstitución del Liofilizado de Proteína Selladora Concentrada ya que ocurrirá una coagulación prematura de de la Solución de Proteína Selladora.

Use las soluciones estériles reconstituidas dentro de las 4 horas. El producto reconstitu´´ido debe ser conservado a temperaura ambiente. No devuelva la solución reconstituída al refrigerador. Una vez que el estuche ha sido abierto, el estuche debe ser utilizado inmediatamente.

Posología: Ver prospecto adjunto

Vía de administración: Sobre la superficie de una herida.

De un solo uso

Condiciones de conservación y almacenamiento: Almacenar en el refrigerador a 2° C-8° C. No congelar. Mantener en el envase original, de manera de proteger el contenido de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por:

Baxter AG,
Industriestrasse 67
AT - 1220 Viena,
Austria

Información específica por país

ARG

Especialidad Medicinal autorizada por la A.N.M.A.T.– Certificado N°

Dirección Técnica: Adriana Claudia Abarrategui - Farmacéutica

Importador y Distribuidor:

Baxter Argentina S.A.

Entre Ríos 1632 - Olivos - Pcia. de Buenos Aires - Argentina.

Depósito: Av. Los Olivos 4140 - Tortuguitas - Pcia. de Buenos Aires - Argentina.

Lote:

Vto:

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

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-002159-09-1

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 0805, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3 , por BAXTER ARGENTINA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: TISSEEL LYO - SELLADOR DE FIBRINA

Nombre/s genérico/s: FIBRINOGENO HUMANO, FACTOR XIII HUMANO, APROTININA (BOVINA), TROMBINA HUMANA, CLORURO DE CALCIO.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: Austria.

Origen de la materia prima: Nueva Zelanda y/o Uruguay.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: Baxter AG

Domicilio de los establecimientos elaboradores: Industriestrasse 67 Viena - Austria-.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: Av. Los Olivos 4140, Tortuguitas, Provincia de Buenos Aires.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se

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

detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO.

Nombre Comercial: TISSEEL LYO - SELLADOR DE FIBRINA .

Clasificación ATC: B02BC.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE SOSTEN CUANDO LAS TECNICAS QUIRURGICAS ESTANDAR PARECEN SER INSUFICIENTES:-PARA MEJORAR LA HEMOSTASIA-COMO SELLADOR DE TEJIDO, A FIN DE MEJORAR LA CURACIÓN DE LA HERIDA O REFORZAR SUTURAS EN CIRUGIA VASCULAR, ANASTOMOSIS GASTROINTESTINALES, NEUROCIRUGIA E INTERVENCIONES QUIRURGICAS EN QUE PUEDA HABER CONTACTO CON LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO O LA DURAMADRE (POR EJEMPLO CIRUGIAS ORL, OFTALMICA Y VERTEBRAL).-COMO SELLADOR DE TEJIDOS PARA MEJORAR LA ADHERENCIA DE TEJIDOS SEPARADOS (POR EJEMPLO COLGAJOS HISTICOS, INJERTOS, INJERTOS PARCIALES, INJERTOS DE MALLA).

Concentración/es: 91 MG de FIBRINOGENO HUMANO, 500 UI de TROMBINA HUMANA, 10 UI de FACTOR XIII, 5.88 MG de CLORURO DE CALCIO, 3000 UIK de APROTININA BOVINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: FIBRINOGENO HUMANO 91 MG, TROMBINA HUMANA 500 UI, FACTOR XIII 10 UI, CLORURO DE CALCIO 5.88 MG, APROTININA BOVINA 3000 UIK.

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

Excipientes: CLORURO DE SODIO 4.5 MG, ALBUMINA HUMANA 15 MG, CITRATO DE SODIO DIHIDRATO 7 MG, NICOTINAMIDA 6 MG, HISTIDINA 17.50 MG, POLISORBATO 80 (TWEEN 80) 1.25 MG, AGUA PARA INYECCION C.S., SOLUCIÓN DE ALBUNINA HUMANA 35 MG.

Origen del producto: Biológico

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó biotecnológico: HUMANO Y BOVINO

Vía/s de administración: LOCAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE VIDRIO TIPO II, FRASCO DE VIDRIO (I).

Presentación: KIT DE 2, 4, 10 ML DEL PRODUCTO FINAL.

Contenido por unidad de venta: KIT DE 2, 4, 10 ML DEL PRODUCTO FINAL.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: EN REFRIGERADOR, NO CONGELAR. ENVASE ORIGINAL.; desde: 2 °C. hasta: 8 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a BAXTER ARGENTINA S.A. el Certificado Nº 56077, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 01 FEB 2011 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 0805

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.