



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

DISPOSICIÓN N° **4 0 3 3**

BUENOS AIRES, **10 JUN 2011**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-021018-09-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones JANSSEN CILAG FARMACEUTICA 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 artículo 4º de dicho Decreto).

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.

5



“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

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

DISPOSICIÓN N° 4 0 3 3

Que la solicitud presentada encuadra en el artículo 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 transcritos 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 los Decretos 1490/92 y 425/10

Por ello;



“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

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

DISPOSICIÓN Nº 4 0 3 3

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 EVICEL y nombre/s genérico/s FIBRINÓGENO HUMANO + TROMBINA HUMANA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por JANSSEN CILAG FARMACEUTICA 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.

S.
ARTICULO 3º - Extiéndase, 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
S.



“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

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

DISPOSICIÓN Nº 4 0 3 3

SALUD, 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.

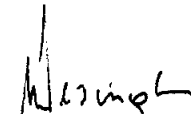
ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

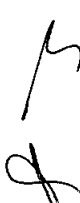
ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II y III. Gírese al Departamento de Registro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

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-021018-09-1

DISPOSICIÓN Nº:

4 0 3 3


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A. 7.*

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°:

4 0 3 3

Nombre comercial: EVICEL.

Nombre/s genérico/s: FIBRINÓGENO HUMANO + TROMBINA HUMANA

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: OMRIX
BIOPHARMACEUTICALS LTD.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: SHEBA HOSPITAL RAMAT GAN,
POB 888, KIRYAT ONO 55000, ISRAEL.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA 8, KM 63.5,
PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: SOLUCION ESTERIL.

Nombre Comercial: EVICEL.

Clasificación ATC: B02BC.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE RESPALDO EN CIRUGÍAS DONDE
NO SON SUFICIENTES LAS TÉCNICAS QUIRÚRGICAS ESTANDAR, PARA UN

Handwritten signature



“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A. 7.

MEJORAMIENTO DE LA HEMOSTASIS. ADEMÁS ESTA INDICADO COMO SOPORTE DE SUTURA PARA LA HEMOSTASIA EN LA CIRUGÍA VASCULAR.

Concentración/es: 50-90 MG / 1 ML de FIBRINOGENO HUMANO, 800- 1200 UI / 1 ML de TROMBINA HUMANA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

CADA VIAL DE FIBRINOGENO HUMANO CONTIENE:

Genérico/s: FIBRINOGENO HUMANO 50-90 MG / 1 ML

Excipientes: CLORURO DE SODIO 6,9- 7,1 MG / 1 ML, CITRATO DE SODIO 2,2- 3,1 MG / 1 ML, GLICINA 7,0- 9,0 MG / 1 ML, AGUA PARA INYECTABLE C.S., CLORHIDRATO DE ARGININA 18,5- 22,5 MG / 1 ML, CLORURO DE CALCIO 0,14- 0,16 MG / 1 ML.

CADA VIAL DE TROMBINA HUMANO CONTIENE:

Genérico/s: TROMBINA HUMANA 800- 1200 UI / 1 ML.

Excipientes: CLORURO DE CALCIO 5,6-6,2 MG / 1 ML, ALBÚMINA HUMANA 5,0- 6,5 MG / 1 ML, MANITOL 18,5-20,5 MG / 1 ML, ACETATO DE SODIO 2,5-2,7 MG / 1 ML, AGUA PARA INYECTABLE C.S.

Origen del producto: BIOLÓGICO.

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó biotecnológico: DERIVADOS DEL PLASMA HUMANO.

Vía/s de administración: TOPICA.

Envase/s Primario/s: VIALES.

5)



“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

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

Presentación: Envase de cartón que contiene dos viales separados, 1 vial de solución fibrinógeno humano y 1 vial de solución de trombina humana. Cada vial puede contener 1 ml, 2 ml o 5 ml de solución estéril.

Contenido por unidad de venta: VIAL DE FIBRINÓGENO HUMANO Y 1 VIAL DE TROMBINA POR CADA UNIDAD DE VENTA.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: Consérvese en un congelador a - 18°C o una Temperatura Menor. Mantenga los viales en el estuche exterior a objeto de protegerlos de la luz. No los vuelva a congelar.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

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

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: OMRIX BIOPHARMACEUTICALS LTD.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: SHEBA HOSPITAL RAMAT GAN, POB 888, KIRYAT ONO 55000, ISRAEL.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA 8, KM 63.5, PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN N°: **4 0 3 3**

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



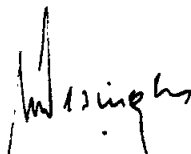
“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

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 N°: 4033


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-021018-09-1

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 4033, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por JANSSEN CILAG FARMACEUTICA 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: EVICEL.

Nombre/s genérico/s: FIBRINÓGENO HUMANO + TROMBINA HUMANA

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: OMRIX
BIOPHARMACEUTICALS LTD.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: SHEBA HOSPITAL RAMAT GAN,
POB 888, KIRYAT ONO 55000, ISRAEL.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA 8, KM 63.5,
PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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



“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A. 7.

Forma farmacéutica: SOLUCION ESTERIL.

Nombre Comercial: EVICEL.

Clasificación ATC: B02BC.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE RESPALDO EN CIRUGÍAS DONDE NO SON SUFICIENTES LAS TÉCNICAS QUIRÚRGICAS ESTANDAR, PARA UN MEJORAMIENTO DE LA HEMOSTASIS. ADEMÁS ESTA INDICADO COMO SOPORTE DE SUTURA PARA LA HEMOSTASIA EN LA CIRUGÍA VASCULAR.

Concentración/es: 50-90 MG / 1 ML de FIBRINOGENO HUMANO, 800- 1200 UI / 1 ML de TROMBINA HUMANA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

CADA VIAL DE FIBRINOGENO HUMANO CONTIENE:

Genérico/s: FIBRINOGENO HUMANO 50-90 MG / 1 ML

Excipientes: CLORURO DE SODIO 6,9- 7,1 MG / 1 ML, CITRATO DE SODIO 2,2- 3,1 MG / 1 ML, GLICINA 7,0- 9,0 MG / 1 ML, AGUA PARA INYECTABLE C.S., CLORHIDRATO DE ARGININA 18,5- 22,5 MG / 1 ML, CLORURO DE CALCIO 0,14- 0,16 MG / 1 ML.

CADA VIAL DE TROMBINA HUMANO CONTIENE:

Genérico/s: TROMBINA HUMANA 800- 1200 UI / 1 ML.

Excipientes: CLORURO DE CALCIO 5,6-6,2 MG / 1 ML, ALBÚMINA HUMANA 5,0- 6,5 MG / 1 ML, MANITOL 18,5-20,5 MG / 1 ML, ACETATO DE SODIO 2,5-2,7 MG / 1 ML, AGUA PARA INYECTABLE C.S.

Origen del producto: BIOLÓGICO.

S,

M



“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

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

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó biotecnológico: DERIVADOS DEL PLASMA HUMANO.

Vía/s de administración: TOPICA.

Envase/s Primario/s: VIALES.

Presentación: Envase de cartón que contiene dos viales separados, 1 vial de solución fibrinógeno humano y 1 vial de solución de trombina humana. Cada vial puede contener 1 ml, 2 ml o 5 ml de solución estéril.

Contenido por unidad de venta: VIAL DE FIBRINÓGENO HUMANO Y 1 VIAL DE TROMBINA POR CADA UNIDAD DE VENTA.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: Consérvese en un congelador a - 18°C o una Temperatura Menor. Mantenga los viales en el estuche exterior a objeto de protegerlos de la luz. No los vuelva a congelar.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

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

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: OMRIX BIOPHARMACEUTICALS LTD.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: SHEBA HOSPITAL RAMAT GAN, POB 888, KIRYAT ONO 55000, ISRAEL.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA 8, KM 63.5, PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

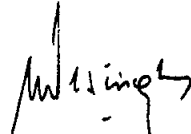


“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

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

Se extiende a JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. el Certificado N°
F 56305, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del
mes de **10 JUN 2011** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a
partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **4033**


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

4033 ORIGINAL



PROYECTO DE RÓTULO

EVICEL™

FIBRINÓGENO HUMANO Y TROMBINA HUMANA

Solución estéril

Industria Israelita

Venta Bajo Receta Archivada

Uso tópico.

Uso hospitalario únicamente

PRESENTACIÓN

Un vial conteniendo 1 ml de Fibrinógeno humano (50 – 90 mg/ml)

Un vial conteniendo 1 ml de Trombina humana (800 – 1200 UI/ml)

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de Fibrinógeno humano de 1 ml. contiene:

Fibrinógeno humano 50 – 90 mg

Excipientes: Clorhidrato de arginina, Glicina, Cloruro de sodio, Citrato de sodio, Cloruro de calcio, Agua para inyectables.

Cada vial de trombina humana de 1 ml. contiene:

Trombina humana 800 – 1.200 UI

Excipientes: Cloruro de calcio, Albúmina humana, Manitol, Acetato de sodio, Agua para inyectables

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto interno.

Fecha de vencimiento:

Lote N°

CONSERVACIÓN

Conservar en un congelador a – 18°C o una temperatura menor. Mantenga los viales en el estuche exterior a objeto de protegerlos de la luz. No los vuelva a congelar.

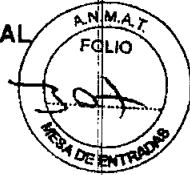
Luego de descongelarlos, los viales que no fueron abiertos pueden ser conservados, a 2-8 °C y protegidos de la luz, por un periodo de hasta 30 días, sin congelarlos nuevamente durante este tiempo. En el estuche debe anotarse la nueva fecha de vencimiento a 2-8 °C. El producto se debe utilizar o descartar una vez finalizado este periodo.

Los componentes de fibrinógeno y trombina son estables a temperatura ambiente durante un máximo de 24 horas pero, una vez introducidos en el dispositivo de aplicación, se deben utilizar de inmediato.

Para las instrucciones de uso, la preparación y aplicación de la solución así como la conservación de la solución reconstituida y de la solución para infusión véase el prospecto adjunto.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apuerada
Mat. Nac. N° 44414

4033 ORIGINAL



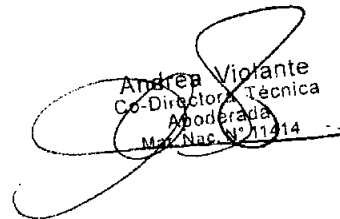
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

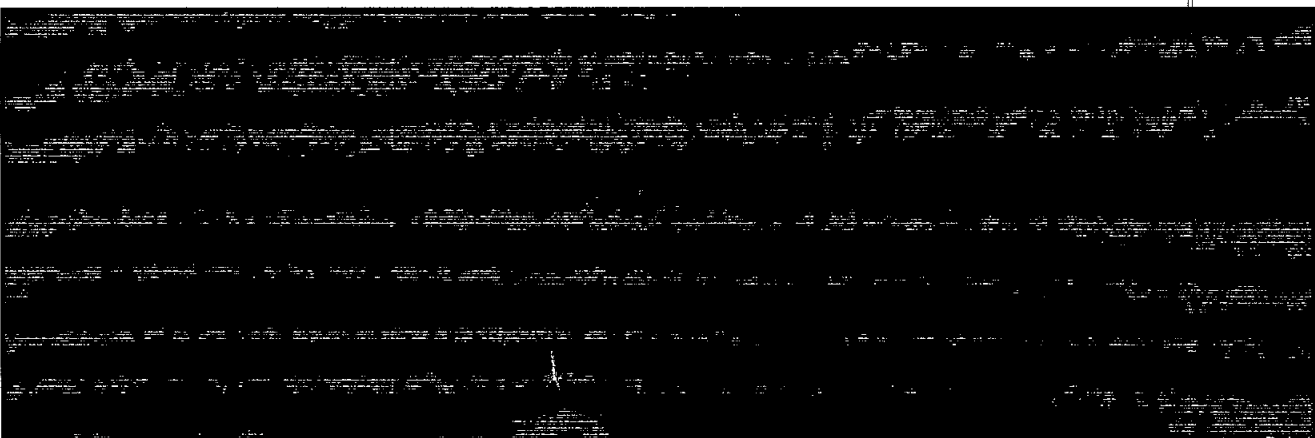
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Elaborado por OMRIX Biopharmaceuticals, Ltd.
MDA Blood Bank
Sheba Hospital Ramat Gan
POB 888, Kiryat Ono 55000, ISRAEL

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,
Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires, ARGENTINA
Director Técnico: Miguel A. Larroca

™ Marca Registrada

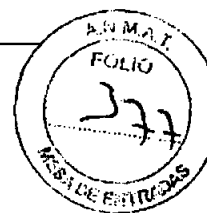

Andrea Viofante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



PROYECTO DE PROSPECTO

EVICEL™
 FIBRINÓGENO HUMANO Y TROMBINA HUMANA

Solución estéril



Industria Israelita

Venta Bajo Receta Archivada

Uso tópico

Uso hospitalario únicamente

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Los principios activos son:

	Vial de 1 ml	Vial de 2 ml	Vial de 5 ml
Componente 1 Fibrinógeno humano ¹	50 – 90 mg	100 – 180 mg	250 – 450 mg
Componente 2 Trombina humana	800 – 1.200 UI ²	1.600 – 2.400 UI ²	4.000 – 6.000 UI ²

¹ Proteína humana coagulable que contiene principalmente fibrinógeno y fibronectina. La cantidad total de proteínas es 80 – 120 mg/ml

² 3000 UI son equivalentes a 1 mg.

Excipientes:

Vial de Fibrinógeno Humano:

Clorhidrato de arginina 18,5-22,5 mg/ml

Glicina 7,0-9,0 mg/ml

Cloruro de sodio 6,9-7,1 mg/ml

Citrato de sodio 2,2-3,1 mg/ml

Cloruro de calcio 0,14-0,16 mg/ml

Agua para inyectables c.s.

Vial de Trombina Humana:

Cloruro de calcio 5,6-6,2 mg/ml

Albúmina humana 5,0-6,5 mg/ml

Manitol 18,5-20,5 mg/ml

Acetato de sodio 2,5-2,7 mg/ml

Agua para inyectables c.s.

Cada ml contiene 11,6 – 12,9 mg de sodio.

Soluciones estériles, transparentes o levemente opalescentes.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente hemostático local

Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Hac. N° 11414



INDICACIONES

EVICEL™ se utiliza como tratamiento de respaldo en cirugías donde no son suficientes las técnicas quirúrgicas estándar, para un mejoramiento de la hemostasis (refiérase a la sección **Propiedades Farmacodinámicas**).

EVICEL™ también está indicado como soporte de sutura para la hemostasis en la cirugía vascular.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: hemostático local, código de ATC: B02BC

El sistema de adhesión de la fibrina inicia la última fase de coagulación fisiológica de la sangre. La conversión del fibrinógeno a fibrina ocurre al dividir el fibrinógeno en monómeros de fibrina y fibrinopéptidos. Los monómeros de fibrina se unen y forman un coágulo de fibrina. El factor XIIIa, que por la trombina se activa a partir del Factor XIII, enlaza la fibrina de modo cruzado. Son necesarios los iones de calcio tanto para la conversión del fibrinógeno como para el enlace cruzado de la fibrina.

A medida que progresa la sanación de la herida, la plasmina induce un aumento en la actividad fibrinolítica y se inicia la descomposición de la fibrina a productos de degradación de la fibrina.

Para demostrar la hemostasis y el soporte de la sutura se realizaron estudios clínicos en un total de 147 pacientes (75 con EVICEL™, 72 con control) que se estaban sometiendo a una cirugía vascular con injertos de politetrafluoroetileno (PTFE), y en un total de 135 pacientes (66 con EVICEL™, 69 con control) que se estaban sometiendo a una cirugía retroperitoneal e intraabdominal.

Los datos son demasiado limitados para respaldar la seguridad y la efectividad del EVICEL™ en niños. De 135 pacientes sometidos a una a cirugía retroperitoneal e intraabdominal, los cuales fueron incluidos en el estudio controlado de EVICEL™, 4 de los pacientes tratados con EVICEL™ tenían 16 años de edad o menos. De ellos, 2 eran niños de 2 y de 5 años de edad y dos eran adolescentes de 16 años. Actualmente no hay información disponible sobre edades menores a los 2 años.

Propiedades Farmacocinéticas

EVICEL™ debe ser utilizado únicamente para epilesiones. Su administración por vía intravascular está contraindicada. Como consecuencia de ello, no se han realizado estudios farmacocinéticos intravasculares en el hombre.

Se realizaron estudios en conejos para evaluar la absorción y eliminación de la trombina cuando es aplicada a la superficie cortada del hígado resultante de una hepatectomía parcial. Con el uso de ¹²⁵I-trombina se pudo demostrar que ocurría una absorción lenta de péptidos biológicamente inactivos resultantes de la descomposición de la trombina, y que se alcanzó una C_{máx} en el plasma luego de 6-8 horas. En la C_{máx}, la concentración plasmática representó solamente 1 - 2% de la dosis aplicada.

Los sellantes /hemostáticos de fibrina se metabolizan de la misma forma que la fibrina endógena, mediante fibrinólisis y fagocitosis.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios que se realizaron en bacterias para determinar la mutagenicidad fueron negativos para la trombina sola, el componente biológico activo (conteniendo fibrinógeno, citrato, glicina, ácido tranexámico y clorhidrato de arginina), TnBP sola, y Triton X-100 solo.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aptoderada
Mat. Nac. N° 11414

en todas las concentraciones probadas. Todas las concentraciones de la combinación de TnBP y Triton X-100 dieron también un resultado negativo en los ensayos que se llevaron a cabo para determinar la mutagénesis en las células de los mamíferos, aberraciones en los cromosomas e inducción del micronúcleo.

Luego de la aplicación local, la absorción de la trombina al plasma es lenta y consiste principalmente de productos de degradación de la trombina que son eliminados.

No se esperan efectos toxicológicos debido a los reactivos del detergente solvente (TnBP y Triton X-100) que se utilizaron en el procedimiento de inactivación del virus ya que los niveles residuales son menores a 5 µg/ml.

Los estudios de neurotoxicidad que se realizaron con EVICEL™ confirmaron que la administración subdural en el conejo no estaba asociada con evidencia alguna de neurotoxicidad. Las observaciones neuroconductuales hechas durante 14 ± 1 días no mostraron hallazgos anormales. No se observaron signos macroscópicos importantes de intolerancia local, ni hallazgos macroscópicos relacionados con el tratamiento. Un análisis al fluido cerebroespinal no reveló signos importantes de inflamación.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El uso de EVICEL™ está restringido a cirujanos experimentados.

Posología

El volumen de EVICEL™ a ser aplicado, así como la frecuencia de aplicación, siempre deberán estar orientados hacia las necesidades clínicas subyacentes del paciente.

La dosis a ser aplicada se rige por variables incluyendo, pero no limitado a, el tipo de intervención quirúrgica, el tamaño del área y el modo de la aplicación deseada, así como el número de aplicaciones. El médico tratante debe individualizar la aplicación del producto. En las pruebas clínicas en la cirugía vascular, la dosis individual utilizada fue de hasta 4 ml, mientras que en la cirugía retroperitoneal o intraabdominal, la dosis individual utilizada fue de hasta 10 ml. No obstante, para algunos procedimientos (por ejemplo, traumas del hígado) pueden requerirse grandes volúmenes.

El volumen inicial del producto a ser aplicado en un lugar anatómico escogido o en un área de superficie objetivo debe ser suficiente para cubrir totalmente el área de aplicación deseada. Se puede repetir la aplicación, de ser necesario.

Método y Vía de administración

Para uso tópico.

Prepare la solución como se describe en la sección **Instrucciones de Uso, Manejo y Eliminación**.

Antes de su aplicación, la superficie de la herida debe estar lo más seca posible. Refiérase a la sección **Instrucciones de Uso, Manejo y Eliminación** para más instrucciones detalladas.

Incompatibilidades

Este producto medicinal no debe ser mezclado con otros productos medicinales.

Descongelado:

Los viales deben ser descongelados en una de las siguientes formas:

2 – 8 °C (refrigerador): los viales se descongelan en 1 día, o

20 – 25 °C (temperatura ambiente): los viales se descongelan en 1 hora, o

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. (Nº) 11414

4033 ORIGINAL



37 °C (por ejemplo, colocando los viales en un baño de agua, utilizando una técnica aséptica, o calentando los viales en la mano): Los viales se deben descongelar en 10 minutos y no se deben dejar a esta temperatura por más de 10 minutos o hasta que estén totalmente descongelados. La temperatura no debe exceder los 37 °C.

Antes de utilizar el producto, éste debe alcanzar una temperatura de 20 – 30 °C.

- **Preparación**

Las soluciones son transparentes o levemente opalescentes. No se utilicen soluciones que estén nubladas o presenten depósitos.

EVICEL™ debe ser aplicado utilizando el dispositivo de aplicación EVICEL™ marcado CE y la utilización opcional de un accesorio de punta para el dispositivo. En el empaque del dispositivo de aplicación y en el empaque del accesorio se proveen folletos con instrucciones detalladas para el uso de EVICEL™ junto con el dispositivo de aplicación y accesorio opcional. Las puntas accesorias deben ser utilizadas únicamente por personas adecuadamente entrenadas en procedimientos laparoscópicos, procedimientos asistidos mediante laparoscopia, procedimientos toraxoscópicos o procedimientos de cirugía abierta. Llene el dispositivo de aplicación con el contenido de los dos viales siguiendo las instrucciones de uso en el empaque del dispositivo. Se deben llenar ambas jeringas con volúmenes iguales, y éstas no deben contener burbujas de aire. No se utilizan agujas en la preparación del EVICEL™ para su administración.

- **Aplicación por goteo**

Con la punta del aplicador tan cerca de la superficie del tejido como sea posible, pero sin tocar el tejido durante la aplicación, aplique gotas individuales al área a ser tratada. Si se bloquea la punta del aplicador, puede recortar la punta del catéter en aumentos de 0,5 cm.

- **Aplicación con atomizador**

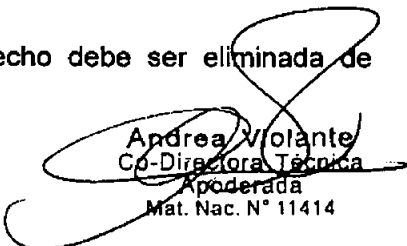
EVICEL™ puede ser aplicado por el método de atomizador con CO₂ presurizado o aire comprimido.

Conecte el tubo corto del dispositivo de aplicación al extremo macho del dispositivo de cierre luer Lock del tubo largo del gas. Conecte el dispositivo de cierre luer lock femenino del tubo del gas (con el filtro bacteriostático de 0,2 µm) a un regulador de presión. El regulador de presión debe ser utilizado de acuerdo con las instrucciones del fabricante. En las Guías de Ensamblaje del dispositivo y de la punta se suministra información sobre la distancia y presión. Se debe entonces rociar el producto sobre la superficie del tejido en rociadas cortas (0,1 – 0,2 ml) para formar una capa delgada y pareja. EVICEL™ forma una película transparente sobre el área de aplicación.

Cuando se aplica EVICEL™ usando un dispositivo en spray, asegúrese de usar sólo la presión dentro del rango de presión recomendado por el fabricante del dispositivo en spray. No vaporice con spray más cerca de la distancia recomendada por el fabricante del dispositivo. Cuando vaporice el EVICEL™, deben monitorearse los cambios en la presión arterial, el pulso, la saturación de oxígeno y el valor CO₂ end tidal (extremo de flujo), debido a la posibilidad de ocurrencia de embolismo de aire o de gas.

- **Eliminación**

Toda porción no utilizada del producto o material de desecho debe ser eliminada de conformidad con los requerimientos locales.


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



CONTRAINDICACIONES

EVICEL™ no se debe aplicar por vía intravascular.

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Advertencias Especiales y Precauciones de Uso

Únicamente para uso tópico. No se aplique por vía intravascular.

Pueden ocurrir complicaciones tromboembólicas que pueden ser letales si por descuido se aplica el producto por vía intravascular.

Con el uso de dispositivos de spray que emplean regulador de presión para administrar EVICEL™ se ha presentado embolismo de aire o gas. Este evento parece estar relacionado con el uso del dispositivo en spray a presiones más altas que las recomendadas y con la proximidad a la superficie del tejido.

Cuando se aplica EVICEL™ usando un dispositivo en spray, asegúrese de usar sólo la presión dentro del rango de presión recomendado por el fabricante del dispositivo en spray. No vaporice más cerca que la distancia recomendada por el fabricante. Cuando vaporice el EVICEL™, deben monitorearse los cambios en la presión arterial, el pulso, la saturación de oxígeno y el valor CO₂ end tidal (extremo de flujo), debido a la posibilidad de ocurrencia de embolismo de aire o de gas.

No hay disponibilidad de datos adecuados para respaldar el uso de este producto para pegar tejidos, en neurocirugía, en aplicación mediante un endoscopio flexible para el tratamiento de sangrado o en anastomosis gastrointestinales.

Antes de administrar el EVICEL™, se debe tener cuidado de que las partes del cuerpo, fuera del área de aplicación deseada, se encuentren suficientemente protegidas (cubiertas) para prevenir la adhesión del tejido en lugares no deseados.

Al igual que como con cualquier producto de proteína, las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles. Los signos o indicadores de una reacción de hipersensibilidad incluyen urticaria, urticaria generalizada, sensación de estrechez en el tórax, respiración jadeante, hipotensión y anafilaxis. En caso de que ocurran estos síntomas, debe discontinuarse de inmediato la administración del producto. En caso de shock, debe implementarse un tratamiento médico estándar para el shock.

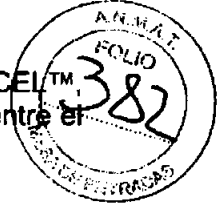
Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, filtrado de donaciones individuales y mezclas de plasma en búsqueda de marcadores específicos de infección, y la inclusión de pasos efectivos de manufactura para la inactivación / el retiro de los virus. A pesar de ello, cuando se administran productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmitir agentes de infección. Esto también aplica a los virus desconocidos o emergentes y a otros patógenos.

Se considera que las medidas tomadas son efectivas para los virus con envoltura, tales como el VIH, virus de hepatitis C y virus de hepatitis B, y para los virus sin envoltura del virus de hepatitis A. Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus sin envoltura tales como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser seria.

Andrea V. Blarria
Co-Directora Técnica
Apostada
Mat. Nac. N° 1414

para mujeres embarazadas (infección fetal) y para personas con inmunodeficiencia o con aumento de eritropoyesis (por ejemplo, anemia hemolítica).

Se recomienda ampliamente que, cada vez que a un paciente se le administre EVICEL™, se anote el nombre y número de lote del producto a objeto de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.



Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

No se han llevado a cabo estudios formales de interacción.

Similar a productos comparables o soluciones de trombina, el producto puede ser desnaturalizado luego de haber quedado expuesto a soluciones que contengan alcohol, yodo o metales pesados (por ejemplo, soluciones antisépticas). Estas sustancias deberían ser retiradas hasta el límite máximo posible antes de aplicar el producto.

Embarazo y Lactancia

En pruebas clínicas controladas no se ha podido establecer la seguridad de los sellantes / hemostáticos de fibrina para uso en el embarazo humano o durante el período de lactancia. Los estudios experimentales en animales no son suficientes para evaluar la seguridad en relación a la reproducción, desarrollo del embrión o del feto, el curso de la gestación, así como el desarrollo peri- y postnatal.

Por lo tanto, el producto debe ser administrado a mujeres embarazadas y lactantes únicamente si es claramente necesario.

Efectos sobre la Capacidad para Manejar y Utilizar Maquinaria

No es relevante.

REACCIONES ADVERSAS

Más adelante se describen las reacciones adversas que puedan ser reportadas en asociación con los sellantes de fibrina. Ya que durante las pruebas clínicas con EVICEL™ no se han reportado tales reacciones, no se conoce la frecuencia de estos eventos con EVICEL™.

La hipersensibilidad o las reacciones alérgicas (que pueden incluir edema angioneurótico, ardor y escozor en el lugar de aplicación, broncoespasmo, escalofríos, rubor, urticaria generalizada, dolor de cabeza, urticaria, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, sensación de estrechez en el tórax, cosquilleo, vómitos, respiración jadeante) pueden ocurrir en casos raros en pacientes tratados con sellantes / hemostáticos de fibrina. En casos aislados, estas reacciones progresaron a una anafilaxis severa. Se pueden observar estas reacciones especialmente si la preparación se aplica de modo repetitivo, o si se administra a pacientes de los cuales se sepa son hipersensibles a los componentes del producto. Se pueden tratar las reacciones leves con antihistamínicos. Las reacciones hipotensivas severas requieren de una intervención inmediata utilizando los principios actuales de terapia de shock.

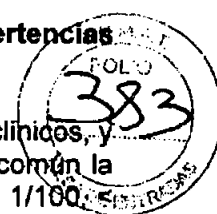
En raras ocasiones se pueden formar anticuerpos contra los componentes de los productos sellantes / hemostáticos de fibrina.

La inadvertida inyección intravascular puede conllevar a un evento tromboembólico y coagulación intravascular diseminada, y también existe el riesgo de una reacción anafiláctica (refiérase a **Advertencias Especiales y Precauciones de Uso**).

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoerada
Mat. Nac. N° 11414

Para seguridad en relación con los agentes transmisibles, refiérase a **Advertencias Especiales y Precauciones de Uso**.

Se evaluaron los siguientes eventos adversos que ocurrieron durante los estudios clínicos, y que puedan tener una posible relación causal al tratamiento con EVICEL™. Fue común la frecuencia de todos los eventos que se enumeran a continuación (definida como > 1/100).



Clase de Órgano del Sistema MedDRA	Término Preferido
<i>Reacciones Adversas en un Estudio de Cirugía Retroperitoneal o Intra-Abdominal</i>	
Infecciones e infestaciones	Absceso abdominal
<i>Reacciones Adversas en un Estudio de Cirugía Vasculuar</i>	
Infecciones e infestaciones	Infección del injerto, infección por estafilococos
Desórdenes vasculares	Hematoma
Desórdenes generales y condiciones del lugar de administración	Edema secundario
Investigaciones	Disminución en la hemoglobina
Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Hemorragia en el sitio de la incisión Oclusión vascular del injerto Herida Hematoma post procedimiento Complicación postoperatoria en la herida

Tasas de Reacciones Adversas en un Estudio de Cirugía Retroperitoneal o Intra-abdominal

Entre 135 pacientes que se sometieron a cirugía retroperitoneal e intra-abdominal (67 pacientes tratados con EVICEL™ y 68 controles), no se presentaron eventos adversos que, de acuerdo con las evaluaciones del investigador, se pudieran considerar estén causalmente relacionados con el tratamiento en estudio. Sin embargo, el patrocinante consideró que 3 eventos adversos serios (SAE por sus siglas en inglés) (un absceso abdominal en el grupo EVICEL™ así como un absceso abdominal y un absceso pélvico en el grupo de control) pudieran posiblemente estar relacionados con el tratamiento en estudio.

Reacciones Adversas – Cirugía Vasculuar

En un estudio controlado que abarcó a 147 pacientes sujetos a procedimientos de injerto vascular (75 de ellos tratados con EVICEL™ y 72 controles), se reportó un total de 16 sujetos con un evento adverso de trombosis / oclusión del injerto durante el período de estudio. Los eventos se distribuyeron uniformemente a lo largo de brazos de tratamiento, con 8 cada uno en los grupos EVICEL™ y de control.

SOBREDOSIFICACION

No se reportó ningún caso de sobredosis.

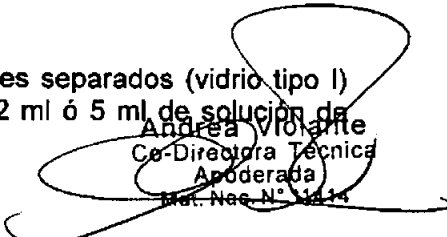
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

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

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

PRESENTACIONES

EVICEL™ se suministra en un empaque que contiene dos viales separados (vidrio tipo I) con tapones de goma (tipo I), donde cada vial contiene 1 ml, 2 ml ó 5 ml de solución de Fibrinógeno Humano y Trombina Humana, respectivamente.


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 14.14

4033

El dispositivo de aplicación y las correspondientes puntas accesorias se suministran por separado.



CONSERVACIÓN

Consérvese en un congelador a -18°C o una temperatura menor. Mantenga los viales en el estuche exterior a objeto de protegerlos de la luz.

Luego de descongelarlos, los viales que no fueron abiertos pueden ser conservados, a $2-8^{\circ}\text{C}$ y protegidos de la luz, por un período de hasta 30 días, sin congelarlos nuevamente durante este tiempo. En el estuche debe anotarse la nueva fecha de vencimiento a $2-8^{\circ}\text{C}$. El producto se debe utilizar o descartar una vez finalizado este período.

Los componentes de fibrinógeno y trombina son estables a temperatura ambiente durante un máximo de 24 horas pero, una vez introducidos en el dispositivo de aplicación, se deben utilizar de inmediato.

Vida útil:

Viales sin abrir: 24 meses

Precauciones especiales de conservación, eliminación y otras manipulaciones

Precauciones Especiales de Conservación

Consérvese en un congelador a -18°C o una temperatura menor. Mantenga los viales en el estuche exterior a objeto de protegerlos de la luz. No los vuelva a congelar.

Luego de descongelarlos, los viales que no fueron abiertos pueden ser conservados, a $2-8^{\circ}\text{C}$ y protegidos de la luz, por un período de hasta 30 días, sin congelarlos nuevamente durante este tiempo. En el estuche debe anotarse la nueva fecha de vencimiento a $2-8^{\circ}\text{C}$. El producto se debe utilizar o descartar una vez finalizado este período.

Los componentes de fibrinógeno y trombina son estables a temperatura ambiente durante un máximo de 24 horas pero, una vez introducidos en el dispositivo de aplicación, se deben utilizar de inmediato.

Manejo y Eliminación

Léase esta información antes de abrir el empaque:

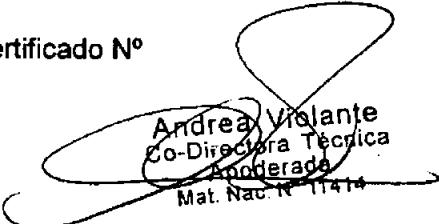
EVICEL™ viene en empaques estériles y, por lo tanto, es importante utilizar *únicamente* empaques que no estén dañados y que no hayan sido abiertos (no es posible esterilizar el producto nuevamente).

Para el descongelado, instrucciones de uso y eliminación nos referimos a la sección **Posología y Modo de Administración**.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Elaborado por:
OMRIX Biopharmaceuticals, Ltd.


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Anderada
Mat. Nac. N° 11414

ORIGINAL

4033

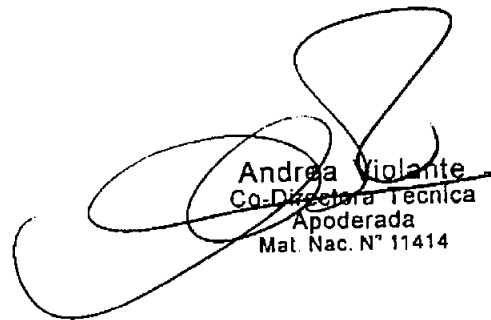
MDA Blood Bank
Sheba Hospital Ramat Gan
POB 888, Kiryat Ono 55000, ISRAEL



Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,
Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires, ARGENTINA
Director Técnico: Miguel A. Larroca

™ Marca Registrada

Fecha de última revisión: _/_/_



Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414