VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Evicel oppløsninger til vevslim

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Virkestoffene er som følger:

	1 ml hetteglass	**2 ml hetteglass**	**5 ml hetteglass**
Komponent 1 Humant koagulerbart protein som hovedsakelig inneholder fibrinogen og fibronectin*	50–90 mg	100–180 mg	250–450 mg
Komponent 2 Humant trombin	800–1 200 IE	1 600–2 400 IE	4 000–6 000 IE

*Total proteinkvantitet er 80–120 mg/ml

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Oppløsninger til vevslim.
Klare eller lett blakkede oppløsninger.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Evicel brukes som støttende behandling ved kirurgi der standard kirurgiske teknikker er utilstrekkelig for forbedring av hemostase (se pkt. 5.1).

Evicel er også indisert som suturstøtte for hemostase ved karkirurgi og for suturlinjetetning ved lukking av dura mater.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Kun erfarne kirurger som har blitt opplært i bruken av Evicel kan bruke Evicel.

Dosering

Volumet av Evicel som skal påføres, og hyppigheten av påføringene må alltid vurderes ut fra pasientens underliggende kliniske behov.

Dosen som skal påføres styres av variabler som omfatter, men ikke er begrenset til, typen kirurgisk inngrep, størrelsen på området og tilsiktet påføringsmåte samt antall påføringer.
Påføringen av produktet må individtilpasses av behandlende lege. Ved kontrollerte kliniske utprøvninger ved karkirurgi ble det brukt individuelle doser på opptil 4 ml; for suturlinjetetning ved lukking av dura mater ble det brukt doser på opptil 8 ml, mens det ved retroperitoneal eller intraabdominal kirurgi ble brukt individuelle doser på opptil 10 ml. For noen prosedyrer (f.eks. levertraume) kan det imidlertid være nødvendig med større volumer.

Innledende produktvolum som skal påføres på et valgt anatomisk sted eller målflateområde, bør være tilstrekkelig til å dekke hele det tilsiktede påføringsområdet. Påføringen kan om nødvendig gjentas.

Administrasjonsmåte

Bruk på skadet område.

For instruksjoner om tilberedning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6. Produktet skal bare gis i henhold til instruksene og med enhetene som anbefales for dette produktet (se pkt. 6.6).

Før påføring av Evicel på såroverflaten må såret tørkes ved standardteknikker (f.eks. intermitterende anvendelse av kompresser, vattdotter, bruk av sugeinnretninger).

For å unngå risikoen for potensiell livstruende luft- eller gassemboli skal Evicel sprayes kun ved bruk av CO_2-gass under trykk. For påføring av spray se pkt. 4.4 og 6.6 for spesifikke anbefalinger om nødvendig trykk og avstand fra vev i henhold til kirurgisk prosedyre og lengden på applikatorspissen.

4.3 Kontraindikasjoner

Evicel må ikke brukes intravaskulært.

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Spraypåføring av Evicel skal ikke brukes i endoskopiske prosedyrer. Se pkt. 4.4 for laparoskopi.

Evicel må ikke brukes til å tette suturlinjen i dura mater dersom åpninger på mer enn 2 mm gjenstår etter suturering.

Evicel må ikke brukes som lim for fiksering av durale lapper.

Evicel må ikke brukes som tetningsmiddel når dura mater ikke kan sutureres.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kun til bruk på skadet område. Må ikke brukes intravaskulært.

Livstruende tromboemboliske komplikasjoner kan oppstå hvis produktet utilsiktet brukes intravaskulært.

Livstruende luft- eller gassemboli har oppstått ved bruk av sprayenheter med en trykkregulator ved påføring av Evicel.

Det virker som om dette skjer i sammenheng med sprayenheter som har høyere enn anbefalt trykk og/eller som brukes svært nær vevsoverflaten.

Evicel spraypåføring skal kun brukes hvis det er mulig å nøyaktig bedømme sprayavstanden, særlig under laparoskopi. Sprayavstanden fra vev og CO_2-trykk skal være innenfor de anbefalte områdene fra produsenten (se tabell i avsnitt 6.6 for trykk og avstand).

Ved spraying av Evicel må endringer i blodtrykk, puls, oksygenmetning og CO_2-innholdet på slutten av ekshalasjon overvåkes på grunn av mulighetene for at det oppstår gassemboli.

Når du bruker ekstra tupper med dette produktet, må du følge instruksene for bruk av disse.

Før administrasjon av Evicel må en passe på at deler av kroppen som ikke er i ønsket påføringsområde, er tilstrekkelig beskyttet (tildekket), for å forhindre vevsadhesjon på uønskede steder.

Evicel bør påføres med et tynt lag. Overdreven, klumpete påføring kan påvirke produktets effektivitet negativt, og også leging av såret.

Tilstrekkelige data er ikke tilgjengelig for å støtte bruken av dette produktet ved vevsliming, påføring via et fleksibelt endoskop for behandling av blødninger eller i gastrointestinale anastomoser.

Som for alle proteinprodukter er det mulig at det vil oppstå overfølsomhetsreaksjoner (allergi). Tegn på overfølsomhetsreaksjoner omfatter elveblest, generalisert urtikaria, trangpustethet, kortpustethet, hypotensjon og anafylaksi. Hvis disse symptomene oppstår, må administreringen avsluttes umiddelbart.

Ved sjokk skal standard medisinsk behandling for sjokk iverksettes.

Samtidig bruk av Evicel for dural suturlinjetetning med implantater i syntetiske materialer eller durale lapper har ikke blitt vurdert i kliniske studier.

Bruken av Evicel hos pasienter som gjennomgår strålebehandling innen 7 dager etter operasjonen har ikke blitt evaluert. Det er ikke kjent om strålebehandling kan påvirke effektiviteten til fibrintetningsmiddelet ved bruk til suturlinjetetning ved lukking av dura mater.

Fullstendig hemostase skal oppnås før påføring av Evicel for å tette dural suturlinje.

Bruken av Evicel som tetningsmiddel i transfenoidale og otonevrokirurgiske prosedyrer har ikke blitt studert.

Standard tiltak for å forebygge infeksjoner som oppstår på grunn av bruk av legemidler tilberedt fra humant blod eller plasma omfatter utvalg av donorer, screening av individuelle donasjoner og plasmapooler for spesifikke infeksjonsmarkører og inklusjon av effektive produksjonstrinn for inaktivering/fjerning av virus. På tross av dette kan ikke muligheten for overføring av smittsomme stoffer utelukkes fullstendig når legemidler tilberedt fra humant blod eller plasma administreres. Dette gjelder også ukjente eller nye virus og andre patogener.

Tiltakene som treffes, vurderes effektive for kapselkledte virustyper, som HIV, hepatitt C-virus og hepatitt B-virus, samt for det ikke-kapselkledte hepatitt A-viruset. Tiltakene som treffes, kan ha begrenset effekt mot ikke-kapselkledte virus, som parvovirus B19. Parvovirus B19-infeksjon kan være alvorlig for gravide kvinner (fosterinfeksjon) og for personer med immunsvikt eller økt erytropoiese (f.eks. hemolytisk anemi).

Det anbefales sterkt at hver gang Evicel administreres til en pasient, registreres navnet og batchnummeret på produktet for å opprettholde en forbindelse mellom pasienten og produktbatchen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke utført interaksjonsstudier.

I likhet med sammenlignbare produkter eller trombinløsninger kan produktet denatureres etter eksponering for løsninger som inneholder alkohol, jod eller tungmetaller (f.eks. antiseptiske løsninger). Slike stoffer bør fjernes i størst mulig omfang før produktet påføres.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Sikkerheten til fibrinlim/hemostatika til bruk ved svangerskap eller amming hos mennesker er ikke påvist ved kontrollerte kliniske utprøvninger. Eksperimentelle dyrestudier er utilstrekkelig til å vurdere

sikkerheten med tanke på reproduksjon, utvikling av embryo eller foster, gestasjonsforløp og peri- og postnatal utvikling.
Derfor bør produktet kun administreres til gravide og ammende kvinner hvis det er absolutt nødvendig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

Overfølsomhet eller allergiske reaksjoner (kan blant annet være angiødem, brennende eller stikkende/sviende følelse på påføringsstedet, bronkospasmer, kuldefølelse, rødming, generalisert urtikaria, hodepine, elveblest, hypotensjon, letargi, kvalme, uro, takykardi, trangpustethet, prikking, oppkast, tungpustethet) kan forekomme i sjeldne tilfeller hos pasienter som behandles med fibrinlim/hemostatiske midler. I enkelte tilfeller, har disse reaksjonene utviklet seg videre til alvorlig anafylaksi. Overfølsomhet og allergiske reaksjoner kan spesielt ses hvis preparatet påføres gjentatte ganger, eller administreres til pasienter som er påvist å være overfølsomme overfor bestanddelene i preparatet.

Antistoffer mot komponenter i fibrinlim/hemostatiske produkter forekommer sjelden.

Utilsiktet intravaskulær injeksjon kan føre til tromboemboliske tilfeller og disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC), og det er også risiko for anafylaktisk reaksjon (se pkt. 4.4).

Livstruende luft- eller gassemboli har oppstått med bruken av sprayenheter som bruker trykkregulator til å administrere Evicel. Denne hendelsen ser ut til å være tilknyttet bruken av sprayenheten ved høyere enn anbefalte trykk og/eller i nærheten av vevsoverflaten.

For sikkerhet angående overførbare virus og andre stoffer, se pkt. 4.4.

Tabell over bivirkninger
Tabellen presentert nedenfor er i samsvar med MedDRAs organklassesystem (SOC og Foretrukket term).
Frekvenser er evaluert i henhold til følgende konvensjon: Svært vanlige (≥ 1/10); vanlige (≥ 1/100 til < 1/10); mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100); sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000); svært sjeldne (< 1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data). Følgende bivirkninger ved retroperitoneal og intraabdominal kirurgi samt nevrokirurgi var vanlige (definert som ≥ 1/100 til < 1/10). Alle bivirkninger ved karkirurgi forekom med frekvens mindre vanlig (definert som ≥ 1/1000, < 1/100).

Klassifisering etter MedDRA System Organ Class (organklassesystem)	**Foretrukket term**	**Frekvens**
Bivirkninger i retroperitoneal eller intra-abdominal kirurgistudie		
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Abdominal abscess	Vanlig
Bivirkninger i karkirurgisk studie		
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon i graft, stafylokokkinfeksjon	Mindre vanlig
Karsykdommer	Hematom	Mindre vanlig
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Perifert ødem	Mindre vanlig
Undersøkelser	Redusert hemoglobin	Mindre vanlig
Skade, forgiftning og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Hemoragi på snittstedet Okklusjon i vaskulær graft Sår Hematom etter inngrepet Postoperative sårkomplikasjoner	Mindre vanlig Mindre vanlig Mindre vanlig Mindre vanlig Mindre vanlig
Bivirkninger i nevrokirurgistudie		
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Meningitt	Vanlig
Nevrologiske sykdommer	Intrakraniell hypotensjon (CSF-lekkasje) CSF rhinoré Hodepine Hydrocefalus Subdural hygrom	Vanlig Vanlig Vanlig Vanlig Vanlig
Karsykdommer	Hematom	Vanlig

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger
Bivirkningsfrekvens i retroperitoneale eller intraabdominale kirurgistudier

Blant 135 pasienter som hadde gjennomgått retroperitoneal og intraabdominal kirurgi (67 pasienter behandlet med Evicel og 68 pasienter i kontrollgruppen), ble ingen bivirkninger vurdert å ha årsakssammenheng med studiebehandlingen i henhold til undersøkers vurderinger. Imidlertid ble 3 alvorlige bivirkninger (en abdominal abscess i Evicel-gruppen, og en abdominal abscess og en bekkenabscess i kontrollgruppen) vurdert som muligens relatert til studiebehandlingen i henhold til sponsoren.

Bivirkninger – Karkirurgi

Ved kontrollerte studier som omfattet 147 pasienter (75 som fikk Evicel, 72 i kontrollgruppen) som gjennomgikk vaskulære graft-prosedyrer, ble det rapportert om at 16 personer fikk bivirkninger med graft-trombose/okklusjon i studieperioden. Bivirkningene var jevnt fordelt, med 8 hver i Evicel- og kontrollgruppene.

Det ble utført en ikke-intervensjonell sikkerhetsstudie etter markedsføring med 300 pasienter som gjennomgikk karkirurgi som innbefattet bruk av EVICEL. Sikkerhetsovervåking ble rettet mot

spesifikke bivirkninger ved implantatets åpenhet, trombotiske hendelser og blødninger. Ingen bivirkninger ble rapportert i løpet av studien.

Bivirkninger – Nevrokirurgi

I en kontrollert studie med 139 pasienter som gjennomgikk elektive nevrokirurgiske prosedyrer (89 behandlet med Evicel og 50 kontroller), fikk totalt 7 forsøkspersoner behandlet med Evicel ni bivirkninger som ble ansett muligens å være tilknyttet studieproduktet. Disse inkluderte intrakraniell hypotensjon (CSF-lekkasje), CSF-rhinoré, meningitt, hodepine, hydrocefalus, subdural hygrom og hematom.

Forekomsten av CSF-lekkasje og forekomsten av infeksjoner på operasjonsstedet ble overvåket som sikkerhetsendepunkter i studien. Ved 30 dager postoperativt var forekomsten av sårinfeksjoner lik i de to behandlingsgruppene. Postoperativ CSF-lekkasje oppstod innen 30 dager etter behandlingen hos 4/89 (4,5 %) av forsøkspersonene som ble behandlet med Evicel (to tilfeller av CSF-lekkasje med redusert sårleging og to tilfeller av rhinoré) og hos 1/50 (2,0 %) av forsøkspersonene som ble behandlet med ekstra suturer.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: lokale hemostatika, ATC-kode: B02BC30 kombinasjoner

Virkningsmekanisme
Fibrinadhesjonssystemet igangsetter den siste fasen av fysiologisk blodkoagulering. Omdannelse av fibrinogen til fibrin oppstår gjennom splitting av fibrinogen til fibrinmonomerer og fibrinpeptider. Fibrinmonomerene samles og danner et fibrinkoagel. Faktor XIIIa, som er aktivert fra faktor XIII med trombin, kryssbinder fibrin. Kalsiumioner er nødvendig for begge, omdanningen av fibrinogen og kryssbindingen av fibrin.

Etter som sårhelingen går fremover, fremmes en økning i fibrinolytisk aktivitet av plasmin og nedbryting av fibrin til fibrinnedbrytingsprodukter igangsettes.

Klinisk effekt og sikkerhet
Kliniske studier som påviste hemostase og suturstøtte, ble utført hos til sammen 147 pasienter (75 med Evicel, 72 kontroller) som gjennomgikk karkirurgi med PTFE-proteser, og hos til sammen 135 pasienter (66 med Evicel, 69 med kontroll) som gjennomgikk retroperitoneal og intra-abdominal kirurgi.

Effektiviteten til Evicel for suturlinjetetning ved lukking av dura mater ble demonstrert hos 139 pasienter (89 behandlet med Evicel og 50 kontroller) som gjennomgikk kraniotomi-/kraniektomiprosedyrer.

Pediatrisk populasjon
Dataene som foreligger, er for begrenset til å kunne støtte sikkerhet og effekt av Evicel hos barn. Av 135 pasienter som gjennomgikk retroperitoneal og intra-abdominal kirurgi, som var inkludert i den kontrollerte studien av Evicel, var fire pasienter som ble behandlet med Evicel 16 år eller yngre. Av disse var to barn i alderen 2 og 5 år, og to var ungdommer på 16 år. Det foreligger ingen data for yngre barn enn 2 år.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Evicel er kun beregnet til bruk på skadet område. Intravaskulær administrasjon er kontraindisert. En følge av dette er at intravaskulære farmakokinetikkstudier ikke er utført for mennesker.

Det er utført studier hos kaniner for å vurdere absorpsjonen og elimineringen av trombin ved påføring på kuttflaten i leveren etter partiell hepatektomi. Ved bruk av ^{125}I-trombin ble det påvist at det oppstod sakte absorpsjon av biologisk inaktive peptider fra nedbrytingen av trombin, og C_{max} i plasma ble nådd etter 6–8 timer. Ved C_{max}, representerte plasmakonsentrasjonen bare 1-2 % av påført dose.

Fibrinlim/hemostatika metaboliseres på samme måte som endogent fibrin, ved fibrinolyse og fagocytose.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Studier som er utført på bakterier for å påvise mutagenisitet, var negative for trombin alene, biologisk virkestoff (som inneholder fibrinogen, sitrat, glysin, traneksaminsyre og argininhydroklorid), TnBP alene og triton X-100 alene i alle testede konsentrasjoner. Alle konsentrasjoner av kombinasjonen av TnBP og triton X-100 testet også negativt i analyser som ble utført for å bestemme mutagenisitet i pattedyrceller, kromosomavvik og mikronuklei-induksjon.

Etter lokal påføring går absorpsjonen av trombin til plasma sakte, og består hovedsakelig av trombinnedbrytingsproduktene som elimineres.

Ingen toksikologiske effekter pga. oppløsningens rensemiddelreagenser (TnBP og triton X-100) som brukes ved virusinaktiveringen forventes, fordi restnivåene er mindre enn 5 µg/ml.

Nevrotoksisitetsstudier som ble utført med Evicel, bekreftet at subdural administrasjon hos kanin ikke var forbundet med noen evidens for nevrotoksisitet. Nevroatferdsobservasjoner i 14±1 dager viste ingen unormale funn. Ingen større makroskopiske tegn på lokal intoleranse og ingen behandlingsrelaterte makroskopiske funn ble observert. Analyse av cerebrospinalvæske viste ingen større tegn på inflammasjon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Hetteglass med humant fibrinogen:
Argininhydroklorid
Glysin
Natriumklorid
Natriumsitrat
Kalsiumklorid
Vann til injeksjonsvæsker

Hetteglass med humant trombin:
Kalsiumklorid
Humant albumin

Mannitol
Natriumacetat
Vann til injeksjonsvæsker

Hver ml inneholder 11,6-12,9 mg natrium.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

Den godkjente holdbarheten for Evicel er 24 måneders oppbevaring ved ≤ -18 ^{o}C.
Innen holdbarhetstiden på 24 måneder kan opptint, uåpnede hetteglass lagres ved 2 – 8 °C og beskyttet mot lys i opptil 30 dager. Hetteglassene kan oppbevares ved romtemperatur i opptil 24 timer.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Hetteglassene må oppbevares stående.

Oppbevares i dypfryser ved eller under -18 °C. Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. Må ikke fryses på nytt.

Etter tining kan uåpnede hetteglass oppbevares ved 2–8 °C og beskyttes mot lys i opptil 30 dager, uten å fryses igjen i løpet av denne perioden. Ny utløpsdato ved 2–8 °C må registreres på esken, men bør ikke overstige utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten. Ved utgangen av denne perioden må produktet brukes eller kasseres.

Fibrinogen- og trombinkomponentene er stabile ved romtemperatur i opptil 24 timer. Ikke oppbevar Evicel i kjøleskap etter at den har nådd romtemperatur. Så snart de er trukket opp i påføringsutstyret, må de brukes umiddelbart.
Kast ubrukt produkt etter 24 timer ved romtemperatur.

Emballasje (type og innhold)

Evicel leveres som en pakning med to separate hetteglass (glass type I), med gummipropper (type I), som hver inneholder 1 ml, 2 ml eller 5 ml oppløsning, henholdsvis humant fibrinogen og humant trombin.

Påføringsutstyr og egnede utstyrsspisser leveres separat.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner vedrørende bruk er også tatt med i pakningsvedlegget for helsepersonell.
Oppløsningene er klare eller svakt opaliserende. Oppløsninger som er uklare eller har avleiringer bør ikke brukes.

- **Tining**:

Hetteglassene skal tines på én av følgende måter:
2–8 °C (kjøleskap): hetteglassene tiner innen 1 dag, eller
20–25 °C (romtemperatur): hetteglassene tiner innen 1 time, eller

37 °C (f.eks. vannbad ved bruk av aseptisk teknikk, eller ved å varme hetteglassene i hånden): hetteglassene tines normalt innen 10 minutter. De kan stå i denne temperaturen i 10 minutter eller til de er helt tinet, men ikke lenger. Temperaturen må ikke overskride 37 °C.

Før bruk må produktet nå 20–30 °C.

Evicel påføres kun ved hjelp av CE-merket påføringsutstyr merket Evicel og om ønskelig tilbehørsspisser. Brosjyrer med detaljerte instruksjoner for bruk av Evicel sammen med påføringsutstyr og tilbehørsspisser følger med i pakningen med påføringsutstyret og tilbehørsspissene. Tilbehørsspissene skal bare brukes av personer som har fått tilstrekkelig opplæring i laparoskopiske, laparaskopassisterte eller åpne kirurgiske inngrep.

Trekk innholdet i de to hetteglassene opp i påføringsutstyret. Følg instruksjonene for bruk i pakningen med utstyret. Begge sprøytene fylles med like store volumer, og skal ikke inneholde luftbobler. Ingen nåler trengs til tilberedning av Evicel for administrasjon.

- **Påføring ved drypping**

Hold spissen av applikatoren så nærme vevsflaten som mulig, men uten å berøre vevet under påføring, og påfør enkeltdråper på området som skal behandles. Hvis applikatorspissen tilstoppes, kan den kuttes av i trinn på 0,5 cm.

- **Påføring ved spraying**

For å unngå risikoen for potensielt livstruende luft-eller gassemboli, skal Evicel kun sprayes på med CO_2-gass under trykk (se tabellen nedenfor).

Trykkregulatoren skal brukes i samsvar med produsentens anvisninger.

Koble den korte slangen på påføringsutstyret til enden av den lange gasslangen med hannluerlåsen. Koble hunnluerlåsen på gasslangen (med et 0,2 µm bakteriostatisk filter) til en trykkregulator.

Ved påføring av Evicel ved bruk av en sprayenhet, må det sørges for at trykket og avstanden fra vevet er innenfor de områder som er anbefalt av innehaver av dette produktets markedsføringstillatelse, som angitt i følgende tabell:

<table>
<tr><th>Kirurgi</th><th>Spraysett som skal brukes</th><th>Applikatorspisser som skal brukes</th><th>Trykkregulator som skal brukes</th><th>Anbefalt avstand fra målvev</th><th>Anbefalt spraytrykk</th></tr>
<tr><td rowspan="3">Åpen kirurgi</td><td rowspan="5">Evicel Applikatoren het</td><td>6 cm fleksibel spiss</td><td rowspan="5">Omrix trykkregulator</td><td rowspan="3">10–15 cm</td><td rowspan="3">20–25 psi (1,4–1,7 bar)</td></tr>
<tr><td>35 cm stiv spiss</td></tr>
<tr><td>45 cm fleksibel spiss</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Laparoskopiske prosedyrer</td><td>35 cm stiv spiss</td><td rowspan="2">4–10 cm</td><td>15–20 psi (1,0–1,4 bar)</td></tr>
<tr><td>45 cm fleksibel spiss</td><td>20 psi (1,4 bar)</td></tr>
</table>

Preparatet sprayes så på vevsoverflaten i korte puljer (0,1–0,2 ml) for å danne et tynt, jevnt lag. Evicel danner en klar film over påføringsområdet.

Når Evicel sprayes, må endringer i blodtrykk, puls, oksygenmetning og CO_2-ekshalasjon overvåkes grunnet mulig risiko for at det oppstår gassemboli.

Når du bruker ekstra utstyrsspisser med dette produktet, må du følge instruksene for bruk av disse.

- **Avhending**

Ikke-anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Omrix Biopharmaceuticals N.V.
Leonardo Da Vinci Laan 15
B-1831 Diegem
Belgia
Tlf.:+ 32 2 746 30 00
Faks:+ 32 2 746 30 01

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(-NUMRE)

EU/1/08/473/001
EU/1/08/473/002
EU/1/08/473/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 6. oktober 2008
Dato for siste fornyelse: 6. oktober 2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet finnes på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu/

VEDLEGG II

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

Humant fibrinogen og humant trombin:
Omrix Biopharmaceuticals Ltd.
Plasma Fractionation Institute (Omrix-PFI)
MDA Blood Bank
Sheba Hospital
Ramat Gan 5262000
POB 888
Kiryat Ono 5510801
Israel

Humant fibrinogen:
Omrix Biopharmaceuticals Ltd.
Jerusalem Plant (Omrix-JP)
5 Kiryat Hamada St.,
Ramot Meir Building
Har-Hotzvim P.O.B. 45075
Jerusalem 9777605, Israel

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Omrix Biopharmaceuticals N.V.
Leonardo Da Vinci Laan 15
B-1831 Diegem
Belgia

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

- **Offisiell batch release**

I henhold til artikkel 114 av direktiv 2001/83/EF vil offisiell batch release utføres av et statlig laboratorium eller et laboratorium utnevnt for dette formålet.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

Oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal fremlegge en oppdatert risikohåndteringsplan (RMP) - frist 16.12.2013.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sikre at alle brukere som sprayappliserer dette produktet er forsynt med undervisningsmateriale på tidspunktet ved vedtak i EU kommisjonen av denne prosedyren (EMEA/H/C/000898/A20/0018). Dette materialet skal informere om:

- risiko for livstruende gassemboli hvis produktet ikke sprayes riktig
- utelukkende bruk av CO_2 under trykk
- begrensning til åpen kirurgi og – hvis minimum sprayavstand på 4 cm kan bedømmes nøyaktig – laparoskopi
- korrekt trykk og avstand til vev avhengig av operasjonstypen (åpen eller laparoskopisk)
- krav om å tørke såret ved bruk av standardteknikker (f.eks. intermitterende bruk av kompresser, vattpinner, sug) før produktet anvendes
- krav om tett overvåkning av blodtrykk, puls, oksygenmetning og slutt-tidal-CO_2 under spraying av produktet for forekomst av gassemboli
- hvilke(n) regulator(er) som skal brukes i samsvar med produsentens anbefalinger og bruksanvisningen i preparatomtalen

Materialet skal inkludere den siste preparatomtalen og avsnittet med tittelen "Følgende informasjon er kun beregnet på helsepersonell" fra det siste pakningsvedlegget.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal tilby et undervisningsprogram til alle som spray-appliserer dette produktet. Programmet skal undervise i innholdet av det nevnte undervisningsmaterialet.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal avtale undervisningsmaterialets og undervisningsprogrammets presise innhold og form med de relevante nasjonale myndighetene.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal, i samsvar med EU-kommisjonens vedtak om prosedyren EMEA/H/C/000898/A20/0018, sikre at alle brukere som sprayappliserer dette produktet, forsynes med:

- merker til trykkregulatoren som informerer om korrekt trykk og avstander ved åpne og laparoskopiske inngrep
- et advarselskort som informerer om korrekt trykk og avstander for sprayapplisering ved åpne og laparoskopiske inngrep

- en etikett som skal plasseres på apparatets luftslange og som skal angi bruksanvisningen. Hvis etiketten leveres som en del av legemidlet, skal den integreres i produktinformasjonen via en variasjonsprosedyre.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal rapportere om implementeringen av disse tiltakene innen 16. desember, 2013, innenfor PSUR.

Innen 2 år etter vedtak i EU kommisjonen av denne prosedyren (EMEA/H/C/000898/A20/0018) skal innehaveren av markedsføringstillatelsen sikre at produktet kun kan anvendes med en trykkregulator som har et maksimalt trykk på 1,7 bar.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Eske med 2 hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN

Evicel oppløsninger til vevslim

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Oppløsninger til vevslim.

Inneholder følgende aktive stoffer:
Komponent 1: 1 hetteglass med 1 ml humant koagulerbart protein (50–90 mg/ml)
Komponent 2: 1 hetteglass med 1 ml humant trombin (800–1200 IE/ml).

Inneholder følgende aktive stoffer:
Komponent 1: 1 hetteglass med 2 ml humant koagulerbart protein (50–90 mg/ml)
Komponent 2: 1 hetteglass med 2 ml humant trombin (800–1200 IE/ml).

Inneholder følgende aktive stoffer:
Komponent 1: 1 hetteglass med 5 ml humant koagulerbart protein (50–90 mg/ml)
Komponent 2: 1 hetteglass med 5 ml humant trombin (800–1200 IE/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Humant fibrinogen: argininhydroklorid, glysin, natriumklorid, natriumsitrat, kalsiumklorid, vann til injeksjonsvæsker.

Humant trombin: kalsiumklorid, humant albumin, mannitol, natriumacetat, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Oppløsninger til vevslim.

Inneholder følgende aktive stoffer:
Komponent 1: 1 hetteglass med 1 ml humant koagulerbart protein (50–90 mg/ml)
Komponent 2: 1 hetteglass med 1 ml humant trombin (800–1200 IE/ml).

Inneholder følgende aktive stoffer:
Komponent 1: 1 hetteglass med 2 ml humant koagulerbart protein (50–90 mg/ml)
Komponent 2: 1 hetteglass med 2 ml humant trombin (800–1200 IE/ml).

Inneholder følgende aktive stoffer:
Komponent 1: 1 hetteglass med 5 ml humant koagulerbart protein (50–90 mg/ml)
Komponent 2: 1 hetteglass med 5 ml humant trombin (800–1200 IE/ml).

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Bruk på skadet område. Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Må ikke brukes intravaskulært.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar stående.
Må ikke fryses igjen etter tining.
Oppbevares i ytteremballasjen ved -18 °C eller kaldere for å beskytte mot lys. Etter tining oppbevares uåpnede hetteglass i ytteremballasjen ved 2–8 °C i opptil 30 dager, med start:

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Omrix Biopharmaceuticals N.V.
Leonardo Da Vinci Laan 15
B-1831 Diegem
Belgia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(-NUMRE)

EU/1/08/473/001
EU/1/08/473/002
EU/1/08/473/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Etikett til hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Humant fibrinogen:

Evicel oppløsninger til vevslim

Komponent 1: Humant koagulerbart protein 50–90 mg/ml

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Bruk på skadet område.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 ml
2 ml
5 ml

6. ANNET

Skal brukes som et to-komponent-produkt sammen med utstyret som følger med.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Etikett til hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Humant trombin:

Evicel oppløsninger til vevslim

Komponent 2: Humant trombin 800–1200 IE/ml

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Bruk på skadet område.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 ml
2 ml
5 ml

6. ANNET

Skal brukes som et to-komponent-produkt sammen med utstyret som følger med.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Evicel oppløsninger til vevslim

Humant fibrinogen, humant trombin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Evicel er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Evicel
3. Hvordan du bruker Evicel
4. Mulige bivirkninger
5 Hvordan du oppbevarer Evicel
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Evicel er og hva det brukes mot

Evicel er et humant, fibrint vevslim som leveres i en pakning med to separate hetteglass. Hvert hetteglass inneholder 1 ml, 2 ml eller 5 ml oppløsning (med henholdsvis humant fibrinogen og humant trombin).

Påføringsutstyr og egnede utstyrsspisser leveres separat.

Fibrinogen er et konsentrat av koagulerbart protein og trombin er et enzym som får koagulerbart protein til å koagulere. Så når de to komponentene blandes sammen, koagulerer de umiddelbart.

Evicel påføres under kirurgi for å redusere blødninger og lekkasjer under og etter operasjonen.

Evicel kan brukes ved blodkarkirurgi og ved kirurgi som finner sted på bakre bukvegg. Evicel kan også brukes til å sikre vanntett lukning av cerebrale hinner (dura mater) under nevrokirurgi når andre kirurgiske teknikker er utilstrekkelige.

Det dryppes eller sprayes på kuttet vev, der det danner et tynt lag som tetter vevet og/eller stopper blødningen.

2. Hva du må vite før du bruker Evicel

Bruk ikke Evicel

- dersom du er allergisk (overfølsom) overfor produkter laget av humant blod eller et av de andre innholdsstoffene i Evicel (listet opp i avsnitt 6). Tegn på slike reaksjoner omfatter elveblest, utslett, tranghetsfølelse i brystet, kortpustethet, blodtrykksfall og pustebesvær. Hvis disse symptomene oppstår, må administrasjonen avsluttes umiddelbart.
- Evicel skal ikke brukes i endoskopisk (inne i lumen på et hult organ) kirurgi. Se anbefalinger

nedenfor for laparoskopi.
- Evicel må ikke brukes til tetning av suturlinjen i dura mater hvis det er åpninger på mer enn 2 mm etter suturering.
- Evicel må ikke brukes som lim for fiksering av durale lapper.
- Evicel må ikke brukes som tetningsmiddel når dura mater ikke kan sutureres.

Advarsler og forsiktighetsregler

- For å unngå risikoen for potensiell dødelig luft- eller gassemboli, skal Evicel sprayes på kun ved bruk av CO_2-gass under trykk.

- Før påføring av Evicel skal overflateområdet til såret tørkes med standard teknikker (f.eks. intermitterende applikasjon av kompresser, vattdotter, sug).

- Når Evicel påføres under kirurgi, må kirurgen sikre at det kun påføres på vevsoverflaten. Evicel må ikke injiseres i vev eller blodkar, fordi det da vil forårsake koagler som kan være dødelige.

- Bruk av Evicel har ikke blitt studert i følgende prosedyrer, og det foreligger derfor ingen informasjon som viser at det ville være effektivt i disse prosedyrene:
    - sammenliming av vev
    - kirurgiske inngrep på hjernen eller ryggmargen unntatt for støtte av vanntett lukning av cerebrale hinner (dura mater)
    - kontrollere blødning i magen eller tarmene ved å påføre produktet gjennom endoskop
    - forsegling av tarmkirurgi
    - tetning i transfenoidale og otonevrokirurgiske prosedyrer

- Det er ikke kjent om strålebehandling kan påvirke effektiviteten til fibrintetningsmiddel dersom det blir brukt til suturlinjetetning under nevrokirurgi.

- Bruk av Evicel under nevrokirurgi hos pasienter som også behandles med implantater eller med durale lapper har ikke blitt evaluert i kliniske studier.

- Blødningen skal kontrolleres før Evicel brukes til å forsegle den durale suturlinjen.

- Evicel skal påføres i et tynt lag. Overdreven, klumpete påføring kan påvirke produktets effektivitet negativt, og også leging av såret.

Livstruende luft- eller gassemboli har oppstått ved bruken av sprayenheter som bruker trykkregulator til å administrere Evicel. Det virker som om dette skjer i sammenheng med sprayenheter som har høyere enn anbefalt trykk og/eller som brukes svært nær vevsoverflaten. Evicel-spraypåføringen skal kun brukes hvis det er mulig å nøyaktig bedømme sprayavstanden, spesielt under laparoskopi. Sprayavstanden fra vev og trykk skal være innenfor områdene som anbefales av produsenten (se tabellen i avsnittet Bruksanvisning). Ved spraying av Evicel, må endringer i blodtrykk, puls, oksygenmetning og CO_2-innholdet på slutten av ekshalasjon overvåkes på grunn av mulighetene for at det oppstår luft- eller gassemboli. Sprayenheter og tilbehørsspisser har bruksanvisning med anbefalinger for trykkområder og nærhet til vevsoverflaten, som skal følges nøye.

- Nærliggende områder må beskyttes (tildekkes) for å sikre at Evicel bare påføres partier som skal behandles.

- Som for alle proteinprodukter er det mulig at det vil oppstå overfølsomhetsreaksjoner (allergi). Tegn på overfølsomhetsreaksjoner omfatter elveblest, utslett, trangpustethet, kortpustethet, hypotensjon og anafylaksi. Hvis disse symptomene oppstår, må administrasjonen avsluttes umiddelbart.

- Når legemidler lages av humant blod eller plasma, iverksettes visse tiltak for å forhindre at infeksjoner overføres til pasientene. Disse omfatter nøye utvelgelse av blod- og plasmadonorer

for å forsikre at de som har risiko for å bære infeksjoner, utelukkes, samt testing av hver donasjon og plasmapoolene for tegn på virus/infeksjoner. Produsentene av disse produktene benytter også tiltak under behandlingen av blod og plasma som kan inaktivere eller fjerne virus. På tross av disse tiltakene, kan ikke muligheten for overføring av smittsomme stoffer utelukkes fullstendig når legemidler tilberedt fra humant blod eller plasma administreres. Dette gjelder også eventuelle ukjente eller nye virus, eller andre typer infeksjoner.

Tiltakene som treffes ved produksjon av fibrinogen og trombin anses effektive for lipiddekkede virus, som humant immunsviktvirus (HIV), hepatitt B-virus og hepatitt C-virus samt det ikke-innkapslede viruset hepatitt A. Tiltakene som treffes kan ha begrenset verdi mot parvovirus B19. Parvovirus B19-infeksjon kan være alvorlig for gravide kvinner (fosterinfeksjon) og for personer med svikt i immunsystemet eller som har enkelte typer anemi (f.eks. sigdcelleanemi eller hemolytisk anemi).

Helsepersonellet registrerer navn og batchnummer på legemidlet for å kunne spore eventuelle infeksjonskilder.

Andre legemidler og Evicel
Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Graviditet og amming
Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon til å kunne vite om noen bestemt risiko er forbundet med bruk av EVICEL under graviditet eller amming. Fordi Evicel brukes under kirurgi, bør du imidlertid diskutere den generelle risikoen forbundet med operasjonen med legen din hvis du er gravid eller ammer.

Barn
Dataene som foreligger, er for begrenset til å kunne støtte sikkerhet og effekt av Evicel hos barn.

3. Hvordan du bruker Evicel

Legen som behandler deg vil administrere Evicel under operasjonen. Under operasjonen vil legen din dryppe eller spraye Evicel på kuttet vev, ved hjelp av påføringsutstyr. Dette utstyret gjør det mulig å tilføre like store mengder av de to komponentene i Evicel samtidig, og sikrer at de blandes jevnt, noe som er viktig for at vevslimet skal ha optimal effekt.

Hvor mye Evicel legen påfører, kommer an på vevsflaten som skal behandles under operasjonen. Legen drypper preparatet på vevet i meget små mengder eller sprayer i korte støt (0,1-0,2 ml) for å danne et tynt, jevnt lag. Hvis påføring av ett enkelt lag Evicel ikke stopper blødningen fullstendig, kan enda et lag påføres.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Følgende bivirkninger som oppstod i løpet av de kliniske studiene ble ansett å være tilknyttet bruken av Evicel:

De mest alvorlige bivirkningene
- Vannaktig væske (cerebrospinalvæske) som kommer ut av såret eller nesen (CSF-lekkasje/CSF-rhinoré)
- Hodepine, kvalme og oppkast (på grunn av subdural hygrom, som innebærer ansamling av CSF i det subdurale rommet (rommet mellom den harde hjernehinne og spindelvevshinnen))
- Feber eller langvarig forstoppelse, flatulens (som følge av abdominal abscess)

Bivirkningene som er oppført ovenfor var vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer).

- Nummenhet eller smerte i ekstremitetene (armer og ben), forandringer i hudfarge (som følge av graftokklusjon (blokkering av transplantatet) eller trombose (blodpropp))
Denne bivirkningen forekom mindre vanlig (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

Hvis du opplever noen av de ovennevnte symptomene, eller noen andre symptomer som er relatert til operasjonen, ta kontakt med lege eller kirurg umiddelbart. Hvis du føler deg uvel, gi beskjed til legen umiddelbart, selv om symptomene er annerledes enn de som er beskrevet her.

Andre bivirkninger
Andre bivirkninger som ble rapportert som vanlige i løpet av kliniske studier med EVICEL (dvs. at de kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer), inkluderte meningitt og akkumulering av CSF-væske i hjernekavitetene (hydrocefalus). Alle disse bivirkningene var vanlige .

Bivirkninger som forekom mindre vanlig i løpet av kliniske studier med EVICEL (dvs. at de kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer) inkluderte infeksjon, blodansamlinger (hematom), hevelse, redusert hemoglobin og postoperative sårkomplikasjoner (inkludert blødning eller infeksjon).

Evicel er et fibrint vevslim. Fibrine vevslim kan generelt sett og i sjeldne tilfeller (kan forekomme hos opptil 1av 1000 personer) forårsake en allergisk reaksjon. Dersom du opplever en allergisk reaksjon, kan du ha ett eller flere av følgende symptomer: hudutslett, elveblest eller nesleutslett, trangpustethet, kuldefølelse, rødming, hodepine, lavt blodtrykk, letargi, kvalme, uro, økt hjertefrekvens, prikking, oppkast eller tungpustethet. Ingen allergiske reaksjoner er rapportert hittil for pasienter som er behandlet med Evicel.

Det er også en teoretisk mulighet for at du kan utvikle antistoffer mot proteinene i Evicel, som potensielt kan påvirke blodkoaguleringen. Hyppigheten av denne typen hendelser er ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Melding av bivirkninger
Kontakt lege, farmasøyt eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Evicel

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter ”EXP”. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Hetteglassene må oppbevares stående.

Oppbevares i fryser ved -18 °C eller kaldere.

Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. Må ikke fryses på nytt. Etter tining kan uåpnede hetteglass oppbevares ved 2–8 °C og beskyttet mot lys i opptil 30 dager uten å bli frosset igjen i løpet av denne perioden. Den nye utløpsdatoen ved 2-8 °C bør merkes på esken, men skal ikke overstige utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten. Ved slutten av denne perioden skal produktet brukes eller kastes.

Fibrinogen- og trombinkomponentene er stabile ved romtemperatur i opptil 24 timer. Ikke oppbevar Evicel i kjøleskap etter at den har nådd romtemperatur. Så snart de er trukket opp i påføringsutstyret, må de brukes umiddelbart. Kast ubrukt produkt etter 24 timer ved romtemperatur

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Evicel

Virkestoffer er:

Komponent 1: Humant koagulerbart protein (50–90 mg/ml)
Komponent 2: Humant trombin (800–1 200 IE/ml)

Andre hjelpestoffer er:

Komponent 1: argininhydroklorid, glysin, natriumklorid, natriumsitrat, kalsiumklorid og vann til injeksjonsvæsker.

Komponent 2: kalsiumklorid, humant albumin, mannitol, natriumacetat og vann til injeksjonsvæsker.

Pakningsstørrelser
Evicel er tilgjengelig i følgende størrelser: 2 x 1 ml, 2 x 2 ml og 2 x 5 ml.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Hvordan Evicel ser ut og innholdet i pakningen

Evicel er et humant fibrinlim som leveres i en pakning med to separate hetteglass. Hvert hetteglass inneholder 1 ml, 2 ml eller 5 ml oppløsning med henholdsvis humant fibrinogen og humant trombin.

Påføringsutstyr og egnede utstyrsspisser leveres separat.

Fibrinogen og trombin er emballert sammen i to hetteglass med like stort volum (1 ml, 2 ml eller 5 ml) av frossen, steril oppløsning, som er fargeløs eller gulaktig når den tines. Fibrinogen er et konsentrat med koagulerbart protein, og trombin er et enzym som forårsaker at koagulerbart protein koaleserer. Så når de to komponentene blandes sammen, koagulerer de umiddelbart.

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Omrix Biopharmaceuticals N.V.
Leonardo Da Vinci Laan 15
B-1831 Diegem
Belgia
Tlf.:+ 32 2 746 30 00
Faks:+ 32 2 746 30 01

Ytterligere informasjon om dette legemidlet kan fås fra tilvirkeren:

Pharmacovigilance Department
Omrix Biopharmaceuticals Ltd
Plasma Fractionation Institute
Sheba Hospital, Tel Hashomer
Ramat Gan 5262000, Israel
Tlf.: +972-3-5316512
Faks: +972-3-5316590

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell.

BRUKSANVISNING

Les dette før du åpner pakningen
Evicel leveres i sterile pakninger, og derfor er det viktig å *kun* bruke uskadde pakninger som ikke har vært åpnet (post-sterilisering er ikke mulig).

Tilberedning
Ingen nåler trengs til tilberedning av Evicel for administrasjon. Trekk innholdet i de to hetteglassene inn i administrasjonsutstyret i henhold til bruksanvisningen i utstyrspakken. Begge sprøytene skal fylles med like stort volum, og skal ikke inneholde luftbobler. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Oppløsningene skal være klare eller lett blakket. Ikke bruk oppløsninger som er uklare eller har avleiringer.

OPPBEVARING AV Evicel

Den godkjente holdbarheten for Evicel er 24 måneders lagring ved ≤ -18 °C.
Innen holdbarhetstiden på 24 måneder kan tinte, uåpnede hetteglass oppbevares ved 2 - 8 °C og beskyttet mot lys i en periode på opptil 30 dager. Fibrinogen- og trombinkomponenter er stabile ved romtemperatur i opptil 24 timer.

Hetteglassene må oppbevares stående.
Ikke bruk etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken.
Oppbevares utilgjengelig for barn.

Fibrinogen og trombin:

Langvarig oppbevaring
Oppbevares i fryser ved -18 °C eller kaldere. Bruk ikke Evicel etter utløpsdatoen som er angitt på esken.

Kortvarig oppbevaring
Oppbevares ved 2–8 °C (i kjøleskap) i høyst 30 dager. Datoen da oppbevaring i kjøleskap startes, må skrives på esken på beregnet sted. Må ikke fryses på nytt.

Fibrinogen og trombin er stabile ved romtemperatur i 24 timer, men når de er trukket opp i administrasjonsutstyret, må de brukes umiddelbart.

Påføringsutstyr:

Oppbevares separat fra fibrinogen og trombin, ved romtemperatur.

- **Tining**

Hetteglassene skal tines på én av følgende måter:
2–8 °C (kjøleskap): hetteglassene tiner innen 1 dag, eller
20–25 °C (romtemperatur): hetteglassene tiner innen 1 time, eller
37 °C (f.eks. vannbad ved bruk av aseptisk teknikk, eller ved å varme hetteglassene i hånden): hetteglassene tines normalt innen 10 minutter. De kan stå i denne temperaturen i 10 minutter eller til de er helt tinet, men ikke lenger. Temperaturen må ikke overskride 37 °C.

Før bruk må produktet nå 20–30 °C.

- **Tilberedning**

Oppløsningene er klare eller lett blakket. Ikke bruk oppløsninger som er uklare eller har avleiringer.

Evicel påføres kun ved hjelp av CE-merket påføringsutstyr merket Evicel og om ønskelig utstyrsspiss. Brosjyrer med detaljerte instruksjoner for bruk av Evicel sammen med påføringsutstyret og tilbehørsspissene følger med i pakningen med påføringsutstyret og tilbehørsspissene. Tilbehørsspissene skal bare brukes av personer som har fått tilstrekkelig opplæring i laparoskopiske, laparaskopassisterte eller åpne kirurgiske inngrep. Produktet skal kun rekonstitueres og administreres i henhold til instruksjonene og med enhetene som anbefales for dette produktet.

For å unngå risikoen med potensielt livstruende luft- eller gassemboli skal Evicel sprayes ved bruk av CO_2-gass under trykk.

Trekk innholdet i de to hetteglassene opp i påføringsutstyret. Følg instruksjonene for bruk i pakningen med utstyret. Begge sprøytene fylles med like store volumer, og skal ikke inneholde luftbobler. Ingen nåler trengs til tilberedning av Evicel for administrasjon.

Før påføring av Evicel må overflateområdet for såret tørkes med standard teknikker (f.eks. intermitterende applikasjon av kompresser, vattdotter, sug).

- **Påføring ved drypping**

Hold spissen av applikatoren så nærme vevsflaten som mulig, men uten å berøre vevet under påføring, og påfør enkeltdråper på området som skal behandles. Hvis applikatorspissen tilstoppes, kan den kuttes av i trinn på 0,5 cm.

- **Påføring ved spraying**

Evicel må kun sprayes på med CO_2 under trykk.

Koble den korte slangen på påføringsutstyret til enden av den lange gasslangen med hannluerlåsen. Koble hunnluerlåsen på gasslangen (med et 0,2 µm bakteriostatisk filter) til en trykkregulator. Trykkregulatoren brukes i henhold til produsentens instruksjoner.

Ved påføring av Evicel ved bruk av en sprayenhet, bruk trykk og avstand fra vevet som er innenfor områdene som anbefales av produsenten.

Kirurgi	**Spraysett som skal brukes**	**Applikatorspisser som skal brukes**	**Trykkregulator som skal brukes**	**Avstand fra målvev**	**Spraytrykk**
Åpen kirurgi	Evicel Applikatorenhet	6 cm fleksibel spiss	Omrix trykkregulator	10–15 cm	20–25 psi (1,4–1,7 bar)
		35 cm stiv spiss			
		45 cm fleksibel spiss			
Laparoskopiske prosedyrer		35 cm stiv spiss		4–10 cm	15–20 psi (1,0–1,4 bar)
		45 cm fleksibel spiss			20 psi (1,4 bar)

Preparatet sprayes så på vevsoverflaten i korte støt (0,1–0,2 ml) for å danne et tynt, jevnt lag. Evicel danner en klar film over påføringsområdet.
Når Evicel sprayes, må endringer i blodtrykk, puls, oksygenmetning og CO_2-ekshalasjon overvåkes grunnet mulig risiko for at det oppstår gassemboli.

- **Avhending**

Ikke-anvendt legemiddel eller avfallsmateriale skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.