

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

EVICEL roztok pro tkáňové lepidlo.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivými látkami jsou:

	1ml injekční lahvička	2ml injekční lahvička	5ml injekční lahvička
Složka 1 Proteinum humanum praeparatum obsahující hlavně fibrinogenum humanum a fibronectinum humanum*	50 – 90 mg	100 – 180 mg	250 – 450 mg
Složka 2 Thrombinum humanum	800 – 1200 IU	1600 – 2400 IU	4000 – 6000 IU

* Celkové množství proteinu je 80 – 120 mg/ml

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Roztok pro tkáňové lepidlo, čiré nebo lehce opalescentní roztoky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

EVICEL je určen u dospělých k podpůrné léčbě v chirurgii ke zlepšení hemostázy, kdy běžné chirurgické techniky nejsou dostatečné (viz bod 5.1).

EVICEL je určen u dospělých rovněž na podporu sutury pro hemostázu v cévní chirurgii a k utěsnění místa sutury při uzávěru dury mater.

4.2 Dávkování a způsob podání

EVICEL smí používat pouze zkušení chirurgové, kteří absolvovali školení pro jeho použití.

Dávkování

Množství přípravku EVICEL a četnost aplikace by měla vždy vycházet z klinických potřeb pacienta.

Podávaná dávka závisí na proměnných, mezi něž patří kromě jiného druh chirurgického zákroku, velikost plochy, způsob plánované aplikace a počet aplikací. Aplikace přípravku musí být individuálně upravena ošetřujícím lékařem. V kontrolovaných klinických studiích v cévní chirurgii se individuální dávka pohybovala do 4 ml, pro utěsnění místa sutury při uzávěru dury mater byly použity dávky až 8 ml, zatímco při retroperitoneálním nebo intraabdominálním chirurgickém výkonu byla individuální dávka do 10 ml. Při některých postupech (např. traumata jater) je nicméně potřeba většího množství přípravku.

Výchozí množství přípravku aplikovaného na danou anatomickou oblast nebo povrch by mělo být natolik velké, aby jím byla zcela pokryta určená plocha. V případě potřeby lze aplikaci opakovat.

Způsob podání

Evicel je určen pro epilezionální podání.

Pokyny na přípravu léčivého přípravku před podáním naleznete v bodě 6.6. Přípravek je nutné aplikovat pouze podle pokynů a s pomocí prostředků doporučených pro tento přípravek (viz bod 6.6).

Před aplikací přípravku EVICEL je třeba povrch rány osušit standardní technikou (např. přerušovanou aplikací kompresních obvazů, pomocí tamponů nebo odsávacích zařízení).

Aby se předešlo riziku potenciálně život ohrožující vzduchové nebo plynové embolie, smí se EVICEL aplikovat pouze pomocí stlačeného CO₂. Konkrétní doporučení ohledně požadovaného tlaku a vzdálenosti od tkáně při nástřiku v závislosti na chirurgickém zákroku a typu aplikační špičky naleznete v bodech 4.4 a 6.6.

Pediatrická populace

V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 4.8 a 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

4.3 Kontraindikace

Přípravek EVICEL se nesmí používat intravaskulárně.

Hypersenzitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Přípravek EVICEL se nesmí aplikovat nástřikem při endoskopických zákrocích. Pro laparoskopii viz bod 4.4.

EVICEL se nesmí používat pro utěsnění sutury linie dura mater, pokud jsou přítomné mezery větší než 2 mm, které přetrvávají po sešití.

EVICEL se nesmí používat jako lepidlo pro fixaci záplat dura mater.

EVICEL se nesmí používat jako uzavírací prostředek, pokud není možné duru mater sešít.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

EVICEL je pouze pro epilezionální podání. Nesmí se podávat intravaskulárně.

V případě neúmyslné intravaskulární aplikace může dojít k tromboembolickým komplikacím s ohrožením života.

Při použití nástřikových zařízení s tlakovým regulátorem pro aplikaci výrobku EVICEL došlo k životu ohrožující vzduchové nebo plynové embolii.

Zdá se, že tato příhoda souvisí s použitím nástřikových zařízení při vyšším než doporučeném tlaku nebo v těsné blízkosti povrchu tkáně.

EVICEL se smí aplikovat nástřikem pouze v případech, kdy je možné přesně odhadnout vzdálenost nástřikového zařízení od tkáně, zejména během laparoskopie. Vzdálenost od tkáně a tlak CO₂ musí být v rozmezí doporučeném výrobcem (tlak a vzdálenost viz tabulka v bodě 6.6).

Při nástřiku výrobku EVICEL je třeba monitorovat změny v krevním tlaku, pulzu, nasycení kyslíkem a koncentrace CO₂ na konci výdechu, protože je zde možnost výskytu plynové embolie.

Při používání přídatných špiček s tímto výrobkem je třeba řídit se návodem k použití špiček.

Před podáním přípravku EVICEL je potřeba zajistit dostatečnou ochranu (zakrytí) částí přiléhajících k místu, které má být ošetřeno, aby se zabránilo nechtěné adhezi ostatních tkání.

EVICEL je třeba aplikovat v tenké vrstvě. Příliš silný nános může negativně ovlivnit účinek přípravku a proces hojení rány.

Nejsou k dispozici náležitě údaje k použití tohoto přípravku k lepení tkání, při podávání pomocí flexibilního endoskopu k léčbě krvácení nebo k použití při gastrointestinálních anastomózách.

Podobně jako u jiných přípravků obsahujících proteiny může dojít ke vzniku hypersenzitivních reakcí alergického typu. Příznaky hypersenzitivních reakcí zahrnují vyrážku, generalizovanou kopřivku, pocit tíže na hrudi, dušnost, hypotenzi a anafylaxi. Pokud se tyto příznaky vyskytnou, aplikace musí být okamžitě přerušena.

V případě šoku je nutno dodržovat standardní lékařské postupy pro léčbu šoku.

Souběžné použití přípravku EVICEL pro utěsnění sutury dura mater pomocí implantátů ze syntetických materiálů nebo záplat dura mater nebylo hodnoceno v klinických studiích.

Nebylo provedeno hodnocení použití přípravku EVICEL u pacientů, kteří podstupují radioterapii do 7 dnů po operaci. Není známo, zda by radioterapie mohla ovlivnit účinnost fibrinového lepidla, pokud se použije k utěsnění linie sutury při uzávěru dura mater.

Před aplikací přípravku EVICEL pro utěsnění linie sutury dura mater má být dosaženo kompletní hemostázy.

Použití přípravku EVICEL jako utěsnění při transfenoidálních a otoneurochirurgických postupech nebylo hodnoceno.

Standardní opatření zabraňující přenosu infekce v souvislosti s používáním léčivých přípravků vyrobených z lidské krve nebo plazmy zahrnují výběr dárců, testování jednotlivých odebraných dávek krve a plazmy na specifické ukazatele infekce a zařazení účinných výrobních postupů k inaktivaci/odstranění virů. Přes všechna tato opatření nemůže být možnost přenosu infekčních činitelů při podávání léčivých přípravků vyráběných z lidské krve nebo plazmy zcela vyloučena, což platí i v případě dosud neznámých nebo nových virů a jiných patogenů.

Prováděná opatření jsou považována za účinná v případě obalených virů, jako je HIV, virus hepatitidy C a virus hepatitidy B, a v případě neobaleného viru hepatitidy A. Omezenou účinnost mohou mít tato opatření u neobalených virů, jako je parvovirus B19. Infekce parvovirem B19 může mít vážné následky u těhotných žen (fetální infekce) a u jedinců se sníženou funkcí imunitního systému nebo se zvýšenou erytropoézou (například hemolytická anémie).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Stejně jako podobné přípravky nebo roztoky obsahující trombin může být EVICEL denaturován kontaktem s roztoky obsahujícími alkohol, jód nebo těžké kovy (např. antiseptické roztoky). Před aplikací je třeba tyto látky odstranit v maximálně možné míře.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Bezpečnost fibrinových tkáňových lepidel/hemostatik u těhotných nebo kojících žen nebyla v kontrolovaných klinických studiích ověřována. Experimentální studie na zvířatech nejsou dostatečné pro posouzení bezpečnosti tohoto přípravku v souvislosti s reprodukcí, vývojem embrya či plodu, průběhem těhotenství a perinatálním a postnatálním vývojem. Proto by měl být přípravek podáván těhotným nebo kojícím ženám jen tehdy, je-li to nezbytně nutné.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Přecitlivělost či alergické reakce (které se mohou projevit jako angioedém, pálení a bodání v místě aplikace, bronchospasmus, třesavka, zrudnutí, generalizovaná kopřivka, bolesti hlavy, vyrážka, hypotenze, letargie, nauzea, neklid, tachykardie, pocit tíže na hrudi, mravenčení, zvracení, dušnost) se mohou vyskytnout ve vzácných případech u pacientů, kterým byla podána fibrinová tkáňová lepidla/hemostatika. Tyto nežádoucí účinky se v ojedinělých případech rozvinuly v závažnou anafylaxi. Mohou být zaznamenány zejména tehdy, pokud je přípravek aplikován opakovaně či pokud je podáván pacientům, o nichž je známo, že jsou přecitlivělí na určité složky přípravku.

Ve vzácných případech může dojít k vytvoření protilátek proti složkám fibrinového tkáňového lepidla/hemostatik.

Neúmyslná intravaskulární aplikace přípravku může vést k tromboembolické příhodě a k diseminované intravaskulární koagulaci (DIC, disseminated intravascular coagulation), přičemž existuje rovněž riziko anafylaktické reakce (viz 4.4).

Při použití nástřikových zařízení s tlakovým regulátorem při aplikaci přípravku EVICEL došlo k životu ohrožující vzduchové nebo plynové embolii. Zdá se, že tato příhoda souvisí s použitím nástřikových zařízení při vyšším než doporučeném tlaku nebo v těsné blízkosti povrchu tkáně.

Informace o bezpečnostních hlediscích v souvislosti s přenosnými agens – viz bod 4.4.

Tabulka nežádoucích účinků

Tabulka uvedená níže představuje nežádoucí účinky podle databáze MedDRA (třída orgánových systémů a preferovaný termín). Četnosti výskytu byly vyhodnoceny podle těchto kritérií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Preferovaný termín	Četnost
<i>Nežádoucí účinky ve studiích z oblasti retroperitoneální a intraabdominální chirurgie</i>		
Infekce a infestace	Břišní absces	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Horečka	Časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Koagulopatie	Časté
<i>Nežádoucí účinky ve studii z oblasti cévní chirurgie</i>		
Infekce a infestace	Infekce štěpu, stafylokoková infekce	Méně časté
Cévní poruchy	Hematom	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Periferní edém	Méně časté
Vyšetření	Snížená hladina hemoglobinu	Méně časté

Poranění, otravy a procedurální komplikace	Krvácení v místě incize	Méně časté
	Okluze cévního štěpu	Méně časté
	Rána	Méně časté
	Postprocedurální hematom	Méně časté
	Pooperační komplikace v ráně	Méně časté
<i>Nežádoucí účinky ve studiích z oblasti neurochirurgie</i>		
Infekce a infestace	Meningitida	Méně časté
Poruchy nervového systému	Pseudomeningokéla	Méně časté
	Intrakraniální hypertenze (únik mozkomíšního moku)	Časté
	Rinorea mozkomíšního moku	Časté
	Bolesti hlavy	Méně časté
	Hydrocefalus	Méně časté
	Subdurální hygrom	Méně časté
Cévní poruchy	Hematom	Méně časté

Popis vybraných nežádoucích účinků

Výskyt nežádoucích účinků ve studiích z oblasti retroperitoneální a intraabdominální chirurgie

Mezi 135 pacienty podstupujícími retroperitoneální a intraabdominální chirurgický výkon (67 pacientů bylo léčeno přípravkem EVICEL a 68 pacientů bylo zařazeno v kontrolní skupině) nebyly podle posouzení zkoušejících zaznamenány žádné nežádoucí účinky v příčinné souvislosti se sledovanou léčbou. Nicméně 3 závažné nežádoucí účinky (jeden břišní absces ve skupině léčené přípravkem EVICEL a jeden břišní a jeden pánevní absces v kontrolní skupině) byly podle zadavatele studie posouzeny jako účinky s možným vztahem ke sledované léčbě.

Ve studii s pediatrickou populací zahrnující 40 pacientů (20 pacientů léčených přípravkem EVICEL a 20 pacientů v kontrolní skupině) zkoušející lékař považoval dva nežádoucí účinky (horečka a koagulopatie) za pravděpodobně související s přípravkem EVICEL.

Nežádoucí účinky – cévní chirurgie

V kontrolované studii, do které bylo zařazeno 147 pacientů podstupujících zavedení cévního štěpu (75 z nich léčených přípravkem EVICEL a 72 v kontrolní skupině), byl u celkem 16 pacientů v průběhu studie zaznamenán nežádoucí účinek, při kterém došlo k trombóze/okluzi štěpu. Tyto účinky byly rovnoměrně rozloženy napříč léčebnými větvemi – 8 výskytů jak ve skupině ošetřené přípravkem EVICEL, tak v kontrolní skupině.

Byla provedena neintervenci peregistrační studie bezpečnosti, která zahrnovala 300 pacientů podstupujících vaskulární chirurgický zákrok, během kterého byl použit EVICEL. Monitorování bezpečnosti se zaměřilo na specifické nežádoucí účinky z hlediska průchodnosti štěpů, trombotických příhod a krvácivých příhod. V průběhu této studie nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky.

Nežádoucí účinky – neurochirurgie

V kontrolované klinické studii zahrnující 139 pacientů, kteří podstupují elektivní neurochirurgické zákroky (89 léčených přípravkem EVICEL a 50 v kontrolní skupině), se celkem u 7 subjektů léčených přípravkem EVICEL vyskytlo devět nežádoucích účinků, které byly považovány za možná související s hodnoceným přípravkem. Tyto zahrnovaly intrakraniální hypotenzi (únik mozkomíšního moku), rinoreu mozkomíšního moku, meningitidu, bolesti hlavy, hydrocefalus, subdurální hygrom a hematom.

Incidence úniku mozkomíšního moku a incidence infekce operační rány byly sledovány jako bezpečnostní koncové body ve studii. Za 30 dnů po operaci byla incidence infekce operační rány mezi

dvěma léčebnými skupinami podobná. Pooperační únik mozkomíšního moku se objevil za 30 dnů od léčby u 4 z 89 (4,5 %) subjektů léčených přípravkem EVICEL (dva případy úniku mozkomíšního moku s poruchou hojení rány a dva případy rinorey) a u 1 z 50 (2,0 %) subjektů léčených dalšími suturami.

U 1 z 26 (3,8 %) pediatrických pacientů léčených přípravkem EVICEL se vyskytla pseudomeningokéla, závažný nežádoucí účinek, který byl podle zadavatele studie posouzen jako účinek s možným vztahem k přípravku EVICEL. V kontrolní skupině se pseudomeningokéla vyskytla u 4 ze 14 (28,6 %) pacientů (popis studie je uveden v bodu 5.1.)

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: lokální hemostatika, kombinace, ATC kód: B02BC30

Mechanismus účinku

Fibrinadhezní systém spouští poslední fázi fyziologického srážení krve. Přeměna fibrinogenu na fibrin nastává štěpením fibrinogenu na fibrin-monomery a fibrinopeptidy. Fibrin-monomery agregují a vytvářejí fibrinovou sraženinu. Faktor XIIIa, což je trombinem aktivovaný faktor XIII, vytváří fibrinovou síť. Ionty vápníku jsou potřebné jak pro přeměnu fibrinogenu, tak k propojení fibrinu do sítě. S postupujícím hojením rány se vlivem plazminu zvyšuje fibrinolytická aktivita a začne docházet k degradaci fibrinu na fibrin-degradační produkty.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinické studie prokazující hemostázu a lepší srůstání švu byly provedeny na celkovém počtu 147 pacientů (75 ošetřených přípravkem EVICEL, 72 v kontrolní skupině), kteří podstoupili cévní operaci s polytetrafluoretylenovými štěpy, a na celkovém počtu 135 pacientů (66 ošetřených přípravkem EVICEL, 69 v kontrolní skupině), kteří podstoupili retroperitoneální a intraabdominální chirurgický výkon.

Účinnost přípravku EVICEL pro utěsnění linie sutury při uzavěru dury mater byla prokázána u 139 pacientů (89 léčených přípravkem EVICEL a 50 v kontrolní skupině), kteří podstoupili kraniotomii nebo kraniektomii.

Pediatrická populace

K prokázání účinnosti a bezpečnosti přípravku EVICEL u pediatrické populace jsou k dispozici následující údaje:

Ze 135 pacientů, kteří byli zařazeni do kontrolované studie testující účinky přípravku EVICEL a podstoupili retroperitoneální nebo intraabdominální operaci, byli 4 pediatričtí pacienti ošetřeni tímto přípravkem. Z nich byly 2 děti ve věku 2 a 5 let a 2 byli dospívající ve věku 16 let.

Byla provedena pediatrická, randomizovaná, kontrolovaná studie hodnotící bezpečnost a účinnost přípravku EVICEL jako doplňkové léčby hemostázy měkkých tkání nebo krvácení do

parenchymálních orgánů u 40 pacientů (20 pacientů léčených přípravkem EVICEL a 20 pacientů v kontrolní skupině). Věk pacientů byl od 11 měsíců do 17 let. Údaje získané v této studii se shodovaly s výsledky předchozí studie retroperitoneální nebo intraabdominální operace, ve které byla prokázána významná hemostatická účinnost přípravku EVICEL.

Dále byla provedena pediatrická, randomizovaná, kontrolovaná studie hodnotící bezpečnost a účinnost přípravku EVICEL jako doplňkové léčby pro utěsnění linie sutury při uzávěru dury mater k dosažení intraoperačního vodotěsného uzávěru. Do studie bylo zařazeno 40 pacientů (26 pacientů ošetřených přípravkem EVICEL a 14 pacientů v kontrolní skupině), kteří podstoupili kraniotomii nebo kraniektomii. Věkové rozpětí pacientů v této studii bylo od 7 měsíců do 17 let. Údaje z této studie odpovídají známému bezpečnostnímu profilu přípravku EVICEL u dospělých pacientů (viz také bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

EVICEL je určen pouze k použití na léze. Intravaskulární podání je kontraindikováno. Intravaskulární farmakokinetické studie nebyly tudíž u lidí prováděny.

Studie byly prováděny na králících k vyhodnocení absorpce a eliminace trombinu, je-li aplikován na povrch rány v játrech po parciální hepatektomii. Použitím ¹²⁵I-trombinu byla prokázána pomalá absorpce biologicky neaktivních peptidů vzniklých rozkladem trombinu, jejich C_{max} v plazmě bylo dosaženo po 6 – 8 hodinách. Ve svém maximu (C_{max}) představovala plasmatická koncentrace pouze 1 – 2 % z aplikované dávky.

Fibrinová tkáňová lepidla/hemostatika jsou metabolizována stejným způsobem jako endogenní fibrin, tedy fibrinolýzou a fagocytózou.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie prováděné na bakteriích ke stanovení mutagenity byly negativní pro samotný trombin, biologické léčivé složky (obsahující fibrinogen, citrát, glycin, kyselinu tranexamovou a arginin-hydrochlorid), samotný TnBP a samotný Triton X-100 ve všech zkoumaných koncentracích. Ve zkouškách prováděných k posouzení mutagenity u savčích buněk, v testech chromozomových aberací a indukce tvorby mikrojader byly výsledky pro všechny koncentrace kombinace TnBP a Tritonu X-100 rovněž negativní.

Po lokální aplikaci je absorpce trombinu do plasmy pomalá a jde hlavně o degradační produkty trombinu, které jsou eliminovány.

Žádné toxikologické účinky v důsledku použití čisticích a rozpouštěcích činidel (TnBP a Triton X-100) k inaktivaci virů nejsou očekávány vzhledem k tomu, že zbytkové hodnoty jsou menší než 5 µg/ml.

Studie neurotoxicity prováděné s přípravkem EVICEL potvrdily, že subdurální podání u králíků není spojeno s žádným výskytem neurotoxicity. Neurobehaviorální pozorování po dobu 14±1 dní nezaznamenala žádné abnormální nálezy. Žádné závažné makroskopické známky lokální intolerance a žádné makroskopické nálezy související s léčbou nebyly pozorovány. Analýza mozkomíšního moku neukázala významnější příznaky zánětu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Injekční lahvička s lidským fibrinogenem:
Arginin-hydrochlorid

Glycin
Chlorid sodný
Natrium-citrát
Chlorid vápenatý
Voda pro injekci

Injekční lahvička s lidským trombinem:

Chlorid vápenatý
Roztok lidského albuminu
Mannitol
Natrium-acetát
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

V rámci 2leté doby použitelnosti mohou být neotevřené injekční lahvičky po rozmrazení chráněné před světlem uchovávány při teplotě 2 °C – 8 °C po dobu až 30 dnů. Lahvičky mohou být uchovávány při pokojové teplotě až po dobu 24 hodin. Na konci této doby musí být přípravek buď spotřebován, nebo zlikvidován.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v mrazničce při teplotě -18 °C nebo nižší. Opakovaně nezmrazujte. Injekční lahvičky uchovávejte ve vnějším kartónovém obalu, aby byly chráněny před světlem. Injekční lahvičky je třeba uchovávat ve svislé poloze.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po rozmrazení viz bod 6.3. Nová doba použitelnosti při skladovací teplotě 2 °C – 8 °C má být označena na kartónovém obalu, ale nesmí přesáhnout dobu použitelnosti uvedenou výrobcem na krabici a štítku. Na konci této doby musí být přípravek použit nebo zlikvidován.

Jakmile je přípravek natažen do aplikačního zařízení, musí být okamžitě použit.

6.5 Druh obalu a obsah balení

EVICEL je dodáván v balení obsahujícím dvě samostatné injekční lahvičky (sklo třídy I) s pryžovou zátkou (typ I), z nichž každá obsahuje 1 ml, 2 ml nebo 5 ml roztoku lidského fibrinogenu a lidského trombinu.

Aplikační zařízení a příslušné přídatné špičky jsou dodávány zvlášť.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Návod k použití je uveden rovněž v části příbalové informace určené pro zdravotnické pracovníky.

Roztoky jsou čiré nebo lehce opalescentní. Nepoužívejte roztoky, které jsou zakalené nebo obsahují usazeniny.

- **Rozmrazení:**

Injekční lahvičky je třeba rozmrazit jedním z následujících způsobů:

2 °C – 8 °C (chladnička): injekční lahvičky se rozmrazují 1 den, nebo

20 °C – 25 °C (pokojová teplota): injekční lahvičky se rozmrazují 1 hodinu, nebo

37 °C (např. vodní lázeň za použití aseptických technik nebo ohřívání injekčních lahviček v dlaních): injekční lahvičky by se měly rozmrazit do 10 minut a nesmí být vystaveny této teplotě déle než 10 minut nebo dokud nejsou dostatečně rozmražené. Teplota nesmí přesáhnout 37 °C.

Před použitím musí přípravek dosáhnout teploty 20 °C – 30 °C.

Sestavení zařízení

EVICEL by měl být aplikován pouze za použití aplikačního zařízení EVICEL označeného známkou CE a podle potřeby též za použití přídatných špiček k této aplikační pomůcce. Příbalové informace s podrobným návodem k použití přípravku EVICEL s pomocí aplikačního zařízení a případně i přídatných špiček jsou dodávány v balení aplikačního zařízení a přídatných špiček. Přídatné špičky smějí používat pouze osoby dostatečně vyškolené v oblasti laparoskopických zákroků, zákroků s laparoskopickou asistencí či otevřených chirurgických zákroků.

Natáhněte obsah obou injekčních lahviček do aplikačního zařízení a postupujte při tom podle návodu k použití aplikačního zařízení, který je součástí balení. Obě stříkačky by měly být naplněny stejným množstvím tekutiny a neměly by obsahovat žádné vzduchové bubliny. K přípravě podání přípravku EVICEL se nepoužívají jehly.

- **Aplikace kapáním**

Držte špičku aplikátoru co nejbližší povrchu tkáně, avšak bez toho, aby se jí špička aplikátoru během aplikace dotkla, a pokapejte jednotlivými kapkami ošetřovanou oblast. Jestliže se špička aplikátoru ucpe, špička katétru může být zkracována po 0,5 cm.

- **Aplikace nástřikem**

Aby se předešlo riziku potenciálně život ohrožující vzduchové nebo plynové embolie, smí se EVICEL aplikovat pouze pomocí stlačeného CO₂ – (viz tabulka níže).

Regulátor tlaku je třeba používat v souladu s pokyny výrobce.

Spojte krátkou trubici na aplikačním zařízení se zasunovací luerovou koncovkou na dlouhé trubici, která přivádí plyn. Připojte samičí luerový spoj trubice s plynem (s 0,2µm bakteriostatickým filtrem) k regulátoru tlaku.

Při aplikaci přípravku EVICEL pomocí nástřikového zařízení je nutné zajistit, že rozsah tlaku a vzdálenosti od tkáně odpovídá rozmezí, které doporučil držitel registrace tohoto výrobku, jak je uvedeno v následující tabulce:

Operace	Nástříková souprava, která má být použita	Špičky aplikátoru, které mají být použity	Tlakový regulátor, který má být použit	Doporučená vzdálenost od cílové tkáně	Doporučený tlak při nástřiku
Otevřená operace	Aplikační zařízení EVICEL	Ohebná špička, 6 cm	Tlakový regulátor Omrix	10–15 cm (4–6 palců)	20–25 psi (1,4–1,7 bar)
		Tuhá špička, 35 cm			
		Ohebná špička, 45 cm			
Laparosko pické zákroky		Tuhá špička, 35 cm		4–10 cm (1,6–4 palce)	15–20 psi (1,0–1,4 bar)
		Ohebná špička, 45 cm			20 psi (1,4 bar)

Přípravek by měl být nastříkán na povrch tkáně v krátkých dávkách (0,1 – 0,2 ml) tak, aby se vytvořila tenká rovnoměrná vrstva. EVICEL vytvoří průhledný film přes celou ošetřovanou oblast.

Při nástřiku výrobku EVICEL je třeba monitorovat změny v krevním tlaku, pulzu, nasycení kyslíkem a koncentraci CO₂ na konci výdechu, protože je zde možnost výskytu plynové embolie.

Při používání přídatných špiček s tímto výrobkem je třeba řídit se návodem k použití.

▪ **Likvidace**

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Omrix Biopharmaceuticals N.V.
Leonardo Da Vinci Laan 15
B-1831 Diegem
Belgie
Tel.: + 32 2 746 30 00
Fax: + 32 2 746 30 01

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. října 2008
Datum posledního prodloužení registrace: 23. srpna 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Fibrinogenum humanum a thrombinum humanum:
Omrix Biopharmaceuticals Ltd.
Plasma Fractionation Institute (Omrix-PFI)
MDA Blood Bank
Sheba Hospital
Ramat Gan 5262000
POB 888
Kiryat Ono 5510801
Izrael

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

- **Úřední propouštění šarží**

Podle článku 114 směrnice 2001/83/ES bude úřední propouštění šarží provádět některá státní laboratoř nebo laboratoř k tomuto účelu určená.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky předkládat pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou stanoveny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakýchkoli následujících aktualizacích zveřejněných na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosu a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložené aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

V souladu s

- rozhodnutím Evropské komise pro tuto proceduru EMEA/H/C/000898/A20/0018 pro zmírnění rizika potenciálně život ohrožující embolie způsobené vzduchem/plynem při nástřiku přípravku při vyšším než doporučeném tlaku a/nebo v těsné blízkosti povrchu tkáně, musí držitel rozhodnutí o registraci zajistit:
 - Pokud je přípravek EVICEL nástřikován stlačeným plynem, měl by to být plynný oxid uhličitý, protože větší rozpustnost oxidu uhličitého v krvi snižuje riziko embolie.
 - EVICEL se nenastříkuje přes endoskop, pokud nelze dodržet doporučenou minimální bezpečnou vzdálenost od tkáně.
- Regulátory tlaku nesmí překročit maximální tlak 1,7 barů pro nástřik EVICEL a obsahují štítky s doporučeným tlakem a vzdáleností.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby všichni uživatelé nástřikové aplikace tohoto výrobku obdrželi:

- štítky pro regulátor tlaku s informacemi o správném tlaku a vzdálenostech při otevřených a laparoskopických postupech
- varovnou tabulku s informacemi o správném tlaku a vzdálenostech při otevřených a laparoskopických postupech
- visačku s návodem k použití pro umístění na vzduchové hadici zařízení. Pokud se visačka dodává jako součást zdravotnického výrobku, je třeba ji zahrnout do příbalové informace formou změny registrace

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby v každém členském státě, kde je přípravek Evicele uváděn na trh, byly zdravotnickému personálu, který používá přípravek Evicele, poskytnuty vzdělávací materiály zaměřené na zvýšení povědomí o riziku život ohrožující embolie při nesprávném nástřiku přípravku a poskytnutí pokynů, jak toto riziko zvládat:

- **Tyto vzdělávací materiály** by měly obsahovat:
 - Souhrn údajů o přípravku
 - Část s bodem „Následující informace jsou určeny pouze lékařům nebo zdravotnickému personálu“ nejnovější příbalové informace
 - Školící materiál pro zdravotnický personál
- **Školící materiál pro zdravotnický personál** musí informovat o
 - riziku život ohrožující embolie při nesprávném nástřiku přípravku
 - použití pouze stlačeného CO₂
 - omezení na otevřené a laparoskopické chirurgické zákroky, přičemž musí být dodržována minimální vzdálenost nástřiku:
 - otevřený chirurgický zákrok – minimálně 10 cm
 - laparoskopický chirurgický zákrok – minimálně 4 cm, pokud lze přesně posoudit rozprašovací vzdálenost
 - správný tlak a vzdálenost od tkáně podle druhu chirurgického zákroku (otevřený nebo laparoskopický)

- požadavek na osušení rány s použitím standardní techniky (např. střídavá aplikace kompresí, tyčinek, použití odsávačů) před použitím výrobku
- požadavek na pečlivé sledování krevního tlaku, tepu, saturace kyslíkem a CO₂ na konci výdechu během nastříkávání přípravku, aby se zjistila případná plynová embolie
- které regulátory je třeba použít v souladu s doporučením výrobce a návodem k použití v souhrnu údajů o přípravku

Přesný obsah a formát vzdělávacího materiálu a vzdělávacího programu, včetně komunikačních médií, způsobů distribuce a všech dalších aspektů programu, musí být dohodnuty s příslušnou národní autoritou.

Přípavek již není registrován

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KARTÓNOVÁ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

EVICEL roztok pro tkáňové lepidlo.
fibrinogenum humanum, thrombinum humanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

Léčivé látky v přípravku jsou následující:

Složka 1: 1 injekční lahvička obsahuje 1 ml proteinum humanum praeparatum (50 – 90 mg/ml)
Složka 2: 1 injekční lahvička obsahuje 1 ml thrombinum humanum (800 – 1200 IU/ml).

Léčivé látky v přípravku jsou následující:

Složka 1: 1 injekční lahvička obsahuje 2 ml proteinum humanum praeparatum (50 – 90 mg/ml)
Složka 2: 1 injekční lahvička obsahuje 2 ml thrombinum humanum (800 – 1200 IU/ml).

Léčivé látky v přípravku jsou následující:

Složka 1: 1 injekční lahvička obsahuje 5 ml proteinum humanum praeparatum (50 – 90 mg/ml)
Složka 2: 1 injekční lahvička obsahuje 5 ml thrombinum humanum (800 – 1200 IU/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Lidský fibrinogen: arginin-hydrochlorid, glycin, chlorid sodný, natrium-citrát, chlorid vápenatý, voda pro injekci.

Lidský trombin: chlorid vápenatý, lidský albumin, mannitol, natrium-acetát, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Roztok pro tkáňové lepidlo

1 injekční lahvička obsahuje 1 ml proteinum humanum praeparatum
1 injekční lahvička obsahuje 1 ml thrombinum humanum

1 injekční lahvička obsahuje 2 ml proteinum humanum praeparatum
1 injekční lahvička obsahuje 2 ml thrombinum humanum

1 injekční lahvička obsahuje 5 ml proteinum humanum praeparatum
1 injekční lahvička obsahuje 5 ml thrombinum humanum

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Epilezionální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nepoužívejte intravaskulárně

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Udržujte ve svislé poloze.

Rozmrazený přípravek znovu nezmrazujte.

Uchovávejte ve vnějším kartónovém obalu při teplotě -18 °C nebo nižší, aby byl přípravek chráněn před světlem. Po rozmrazení uchovávejte neotevřené injekční lahvičky ve vnějším kartónovém obalu při teplotě 2 °C – 8 °C po dobu až 30 dnů od:

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Omrix Biopharmaceuticals N.V.

Leonardo Da Vinci Laan 15

B-1831 Diegem

Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/473/001

EU/1/08/473/002

EU/1/08/473/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

Přípavek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

EVICEL roztok pro tkáňové lepidlo
fibrinogenum humanum:

Složka 1: proteinum humanum praeparatum 50 – 90 mg/ml

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Epilezionální podání.

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 ml
2 ml
5 ml

6. JINÉ

Používá se jako léčivý přípravek o dvou složkách s dodaným zařízením k aplikaci.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

EVICEL roztok pro tkáňové lepidlo
thrombinum humanum:
Složka 2: thrombinum humanum 800–1200 IU/ml

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Epilezionální podání.

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 ml
2 ml
5 ml

6. JINÉ

Používá se jako léčivý přípravek o dvou složkách s dodaným zařízením k aplikaci.

Přípavek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

EVICEL roztok pro tkáňové lepidlo

fibrinogenum humanum/ thrombinum humanum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje obsahovat pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je EVICEL a k čemu se používá
2. Co potřebujete vědět, než začnete EVICEL používat
3. Jak se EVICEL používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak EVICEL uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je EVICEL a k čemu se používá

EVICEL je tkáňové lepidlo na bázi lidského fibrinu, které je dodáváno v balení obsahujícím dvě samostatné injekční lahvičky, každá s obsahem 1 ml, 2 ml nebo 5 ml roztoku (jedna lidského fibrinogenu a druhá lidského trombinu).

Aplikační zařízení a příslušné přídatné špičky jsou dodávány zvlášť.

Fibrinogen je koncentrát srážlivého proteinu a trombin je enzym, který způsobuje, že se srážlivý protein spojuje. Při smíchání obou složek dochází tudíž k okamžitému srážení.

EVICEL se používá u dospělých při chirurgických operacích ke zmírnění krvácení a mokvání během operace a po operaci.

EVICEL lze použít při cévních operacích a při operacích v prostoru mezi střevy a zadní stěnou dutiny břišní.

EVICEL lze také použít jako podporu pro vodotěsný uzávěr mozkových obalů (tvrdá plena mozková) během neurochirurgického zákroku, pokud jsou další chirurgické techniky nedostatečné.

Přípravek se nakape nebo nastříká na řezanou tkáň, kde vytvoří tenkou vrstvu, která tkáň zalepí anebo zastaví krvácení.

2. Co potřebujete vědět, než začnete EVICEL používat

Nepoužívejte EVICEL

- Jestliže jste alergický(á) na přípravky vyrobené z lidské krve nebo na kteroukoli další složku přípravku EVICEL (uvedenou v bodě 6). Příznaky alergických reakcí zahrnují kopřivku, vyrážku, pocit tísně na hrudi, dušnost, pokles krevního tlaku a dýchací obtíže. Pokud se tyto příznaky objeví, podávání musí být okamžitě přerušeno.

- EVICEL se nesmí podávat intravaskulárně
- EVICEL se nesmí používat při endoskopických operacích. Pro laparoskopii viz doporučení níže.
- EVICEL se nesmí používat pro utěsnění linie sutury tvrdé pleny mozkové, pokud jsou po sešití přítomné mezery větší než 2 mm.
- EVICEL se nesmí používat jako lepidlo pro fixaci záplat tvrdé pleny mozkové.
- EVICEL se nesmí používat jako lepidlo, pokud není možné tvrdou plenu mozkovou sešít.

Upozornění a opatření

- Aby se předešlo riziku potenciálně život ohrožující vzduchové neboli plynové embolie, smí se EVICEL aplikovat pouze pomocí stlačeného CO₂,
- Před aplikací přípravku EVICEL je třeba povrch rány osušit standardní technikou (např. přerušovanou aplikací kompresních obvazů, pomocí tamponů nebo odsávacích zařízení).
- Když je EVICEL během operace podáván, chirurg musí dbát na to, aby přípravek aplikoval pouze na povrch tkáně. EVICEL nesmí být vstřikován do tkáně nebo do krevních cév, protože by došlo ke vzniku sraženin a k ohrožení života.
- Použití přípravku EVICEL v rámci následujících postupů nebylo zkoumáno, a proto nejsou k dispozici žádné informace prokazující účinnost přípravků v těchto zákrocích:
 - slepování tkání;
 - chirurgický zákrok na mozku či míše, s výjimkou podpory vodotěsného uzávěru mozkových obalů (tvrdá plena mozková);
 - kontrola krvácení v žaludku či ve střevích prostřednictvím aplikace přípravku endoskopem (trubicí);
 - lepení tkání při chirurgických zákrocích na střevěch;
 - utěsnění při transfenoidálních a otoneurochirurgických zákrocích.
- Není známo, zda by radiační terapie mohla ovlivnit účinnost fibrinového lepidla, pokud se použije pro utěsnění linie sutury během neurochirurgického zákroku.
- Použití přípravku EVICEL během neurochirurgického zákroku u pacientů, kteří jsou současně léčeni implantáty nebo záplatami tvrdé pleny mozkové, nebylo hodnoceno v klinických studiích.
- Krvácení má být kontrolováno před použitím přípravku EVICEL, aby se utěsnila linie sutury tvrdé pleny mozkové.
- EVICEL se aplikuje v tenké vrstvě. Příliš silný nános může negativně ovlivnit působnost výrobku a proces hojení rány.

Při použití nástřikových zařízení s tlakovým regulátorem při aplikaci výrobku EVICEL došlo k životu ohrožující vzduchové nebo plynové embolii. Zdá se, že tato příhoda souvisí s použitím nástřikových zařízení při vyšším než doporučeném tlaku nebo v těsné blízkosti povrchu tkáně. EVICEL se smí aplikovat nástřikem pouze v případech, kdy je možné přesně odhadnout vzdálenost nástřikového zařízení od tkáně, zejména během laparoskopie. Vzdálenost od tkáně a tlak musí být v rozmezí doporučeném výrobcem (viz tabulka v bodu Návod k použití). Při nástřiku výrobku EVICEL je třeba monitorovat změny v krevním tlaku, pulzu, nasycení kyslíkem a koncentraci CO₂ na konci výdechu, protože je zde možnost výskytu vzduchové nebo plynové embolie. Nástřiková zařízení a přídatné špičky jsou dodávány s návodem k použití obsahujícím doporučené rozmezí tlaku a vzdálenosti k povrchu tkáně, které je třeba přesně dodržovat.

- Okolí místa aplikace je třeba ochránit, aby se zajistilo, že přípravek EVICEL bude aplikován pouze na povrch určených oblastí.
- Mohou se vyskytnout hypersenzitivní reakce alergického druhu stejně jako v případě jiných

přípravků s obsahem bílkovin. Mezi příznaky těchto reakcí patří kopřivka, vyrážka, pocit tíže na hrudi, dušnost, pokles krevního tlaku a anafylaxe. Při výskytu těchto příznaků je třeba okamžitě přerušit podávání přípravku.

- Jsou-li léčivé přípravky vyráběné z lidské krve nebo plazmy, musí být učiněna určitá opatření, aby se zabránilo přenosu infekcí na pacienty. Tato opatření zahrnují pečlivý výběr dárců krve a plazmy, aby bylo zajištěno vyloučení těch, u nichž je riziko infekcí, a rovněž testování jednotlivých odebraných dávek a plazmy na příznaky virů/infekcí. Výrobci těchto přípravků používají při zpracování krve a plazmy také postupy, které mohou viry inaktivovat nebo odstranit. Přes všechna tato opatření nemůže být možnost přenosu infekce při podávání léků vyráběných z lidské krve nebo plazmy zcela vyloučena, což platí i v případě dosud neznámých nebo nových virů či jiných druhů infekcí.

Opatření uplatňovaná při výrobě fibrinogenu a trombinu jsou považována za účinná v případě lipidem obalených virů, jako je virus lidské imunodeficiency (HIV), virus hepatitidy B a virus hepatitidy C, a v případě neobaleného viru hepatitidy A. Omezenou účinnost mohou mít tato opatření u parvoviru B19. Infekce parvovirem B19 může mít vážné následky u těhotných ženy (infekce plodu) a u jedinců se sníženou funkcí imunitního systému nebo s některým z typů chudokrevnosti (např. srpkovitá anémie nebo hemolytická anémie).

Zdravotničtí pracovníci zaznamenají jméno pacienta a číslo šarže přípravku tak, aby bylo možné dohledat zdroj případné infekce.

Děti a dospívající

Jsou k dispozici údaje od pediatrických pacientů na podporu bezpečnosti a účinnosti přípravku EVICEL u této populace.

Další léčivé přípravky a přípravek EVICEL

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně léků bez předpisu.

Těhotenství a kojení

K posouzení toho, zda existují zvláštní rizika spojená s používáním přípravku EVICEL během těhotenství a kojení, není k dispozici dostatek údajů. Vzhledem k tomu, že EVICEL se používá při operačních zákrocích, měla byste se v případě, že jste těhotná nebo kojíte, poradit se svým lékařem o celkové riskantnosti tohoto zákroku.

3. Jak se EVICEL používá

Váš ošetřující lékař vám přípravek EVICEL podá během operace. Během operace lékař nakape nebo nastříká EVICEL na tkáň pomocí aplikačního zařízení. Toto zařízení umožňuje nanést ve stejném okamžiku stejné množství obou složek přípravku EVICEL a zajistit jejich rovnoměrné smísení, což je důležité pro optimální účinek tkáňového lepidla.

Použité množství přípravku EVICEL závisí na ploše tkáně, která má být v průběhu operace ošetřena. Přípravek se nakape na tkáň ve velmi malém množství nebo se nastříká v krátkých dávkách (0,1 – 0,2 ml) tak, aby se vytvořila tenká rovnoměrná vrstva. Pokud aplikace jediné vrstvy přípravku EVICEL k zastavení krvácení nepostačuje, je možné nanést druhou vrstvu.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Následující nežádoucí účinky, které se vyskytly v průběhu klinických studií, byly vyhodnoceny jako účinky, které mohou mít příčinnou souvislost s léčbou přípravkem EVICEL.

Nejvýznamnější nežádoucí účinky

- Tekutina odcházející z rány nebo nosu (únik mozkomíšního moku, rinorea mozkomíšního moku). Četnost tohoto účinku byla častá (může postihovat až 1 osobu z 10).
- Bolest hlavy, pocit na zvracení a zvracení (v důsledku subdurálního hygromu, což je hromadění mozkomíšního moku v subdurálním prostoru). Četnost tohoto účinku byla méně častá (může postihovat až 1 osobu ze 100).
- Horečka nebo chronická zácpa, nadýmání (v důsledku břišního abscesu). Četnost tohoto účinku byla častá (může postihovat až 1 osobu z 10).
- Hromadění mozkomíšního moku mezi tkáněmi kolem tvrdé pleny mozkové v důsledku úniku tekutiny, která za normálních okolností obklopuje mozek (pseudomeningokéla). Četnost tohoto účinku byla méně častá (může postihovat až 1 osobu ze 100).
- Necitlivost nebo bolesti končetin, změna barvy kůže (v důsledku uzávěru štěpu nebo trombózy) Četnost tohoto účinku byla méně častá (může postihovat až 1 osobu ze 100).

Pokud se u vás vyskytne kterýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků nebo jiné příznaky související s operací, sdělte to okamžitě svému lékaři nebo chirurgovi. Pokud se necítíte dobře, okamžitě to sdělte svému lékaři, a to i v případě, že vaše příznaky se od těch výše popsaných budou lišit.

Další nežádoucí účinky

Další nežádoucí účinky, které byly hlášeny jako časté během klinických zkoušek s přípravkem EVICEL (tj. mohly postihovat až 1 osobu z 10), zahrnovaly horečku a poruchy srážlivosti krve. Frekvence všech těchto účinků byla častá.

Nežádoucí účinky, které byly během klinických zkoušek přípravku EVICEL méně časté (tj. mohly postihovat až 1 osobu ze 100), zahrnovaly meningitidu, akumulaci mozkomíšního moku v mozkových dutinách (hydrocefalus), infekci, akumulaci krve (hematom), otok, pokles hemoglobinu a pooperační komplikace z rány (včetně krvácení nebo infekce).

EVICEL je fibrinové tkáňové lepidlo. Fibrinová tkáňová lepidla mohou obecně, i když pouze ve vzácných případech (až 1 pacient z 1000), vyvolat alergickou reakci. V případě, že by se u vás alergická reakce vyskytla, mohl(a) byste mít některý z následujících příznaků: kožní vyrážku, kopřivku, pocit tísně na hrudi, třesavku, zrudnutí, bolest hlavy, nízký krevní tlak, otupělost, nevolnost, neklid, zrychlenou srdeční frekvenci, mravenčení, zvracení nebo dušnost. U pacientů ošetřených přípravkem EVICEL nebyla dosud žádná alergická reakce zaznamenána.

Je rovněž teoreticky možné, že by se u vás vytvořily protilátky proti proteinům obsaženým v přípravku EVICEL a tyto protilátky by pak mohly mít nepříznivý vliv na srážení krve. Výskyt tohoto typu příhody není známý (není možné odhadnout z dostupných údajů).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak EVICEL uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za nápísem Použitelné do. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Injekční lahvičky je třeba skladovat ve svislé poloze.

Uchovávejte v mrazničce při teplotě -18 °C nebo nižší. Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Znovu nezmrazujte.

Po rozmrazení mohou být neotevřené injekční lahvičky chráněné před světlem uchovávány při teplotě 2 °C – 8 °C po dobu až 30 dnů. Přípravek během této doby již nelze znovu zmrazit. Nová doba použitelnosti při teplotě uchovávání 2 °C – 8 °C má být označena na kartónovém obalu, ale nesmí přesáhnout dobu použitelnosti uvedenou výrobcem na krabici a štítku. Na konci této doby musí být přípravek použit nebo zlikvidován.

Fibrinogenové a trombinové složky jsou stabilní při pokojové teplotě až po dobu 24 hodin. Po dosažení pokojové teploty chraňte přípravek EVICEL před chladem.

Jakmile je natažen do aplikačního zařízení, musí být okamžitě použit. Po 24 hodinách při pokojové teplotě nepoužitý přípravek zlikvidujte.

6. Obsah balení a další informace

Co EVICEL obsahuje

Léčivými látkami jsou:

Složka 1: proteinum humanum praeparatum (obsahující zejména fibrinogen a fibronektin 50–90 mg/ml)

Složka 2: thrombinum humanum (800–1200 IU/ml)

Dalšími složkami jsou:

Složka 1: arginin-hydrochlorid, glycin, chlorid sodný, natrium-citrát, chlorid vápenatý a voda pro injekci.

Složka 2: chlorid vápenatý, roztok lidského albuminu, mannitol, natrium-acetát a voda pro injekci.

Jak EVICEL vypadá a co obsahuje toto balení

Velikost balení

EVICEL je tkáňové lepidlo na bázi lidského fibrinu, které je dodáváno v balení obsahujícím dvě samostatné skleněné injekční lahvičky. Každá obsahuje 1 ml, 2 ml nebo 5 ml roztoku lidského fibrinogenu v jedné a lidského trombinu v druhé.

Přípravek EVICEL je dostupný v následujících velikostech balení: 2 x 1 ml, 2 x 2 ml a 2 x 5 ml. Všechny velikosti balení nemusí být na trhu ve všech zemích.

Aplikační zařízení a příslušné přídatné špičky jsou dodávány zvlášť.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Belgie
Tel.: + 32 2 746 30 00
Fax: + 32 2 746 30 01

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

Přípavek již není registrován

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky.

NÁVOD K POUŽITÍ

Přečtěte si tuto informaci dříve, než otevřete balení

EVICEL je dodáván ve sterilním balení, a je tudíž důležité používat *pouze* nepoškozená balení, která nebyla otevřena (přípravek není možné znovu sterilizovat).

Uchovávání

Schválená doba použitelnosti přípravku EVICEL jsou 2 roky při uchovávání při teplotě $\leq -18\text{ °C}$.

Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na krabici a štítku.

V rámci 2leté doby použitelnosti mohou být neotevřené injekční lahvičky po rozmrazení chráněné před světlem uchovávány při teplotě $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$ (v chladničce) po dobu až 30 dnů. Na krabici, kde je pro to určené místo, zaznamenejte datum, kdy byl přípravek uložen do chladničky. Znovu nezmrazujte.

Složky fibrinogenu a trombinu jsou stabilní při pokojové teplotě až po dobu 24 hodin, jakmile jsou však nataženy do aplikačního zařízení, musí být okamžitě použity.

Injekční lahvičky je třeba uchovávat ve svislé poloze.

Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na krabici a štítku.

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Aplikační zařízení se má uchovávat při pokojové teplotě odděleně od fibrinogenu a trombinu.

Rozmrazení

Injekční lahvičky je třeba rozmrazit jedním z následujících způsobů:

$2\text{ °C} - 8\text{ °C}$ (chladnička): injekční lahvičky se rozmrazují 1 den, nebo

$20\text{ °C} - 25\text{ °C}$ (pokojová teplota): injekční lahvičky se rozmrazují 1 hodinu, nebo

37 °C (např. vodní lázeň za použití aseptických technik nebo ohřívání injekčních lahviček v dlaních): injekční lahvičky by se měly rozmrazit do 10 minut a nesmí být vystaveny této teplotě déle než 10 minut nebo dokud nejsou dostatečně rozmražené. Teplota nesmí přesáhnout 37 °C .

Před použitím musí přípravek dosáhnout teploty $20\text{ °C} - 30\text{ °C}$.

Příprava

EVICEL by měl být aplikován pouze za použití aplikačního zařízení EVICEL označeného známkou CE a podle potřeby též za použití přídatné špičky k tomuto zařízení. Příbalové informace s podrobným návodem k použití přípravku EVICEL s pomocí aplikačního zařízení a případně i přídatné špičky jsou dodávány v balení aplikačního zařízení a jeho přídatných špiček. Přídatné špičky smějí používat pouze osoby dostatečně vyškolené v oblasti laparoskopických zákroků, zákroků s laparoskopickou asistencí či otevřených chirurgických zákroků. Přípravek je nutné rekonstituovat a aplikovat pouze podle pokynů a s pomocí prostředků doporučených pro tento výrobek.

Aby se předešlo riziku potenciálně život ohrožující vzduchové nebo plynové embolie, smí se EVICEL aplikovat pouze pomocí stlačeného CO_2 .

Roztoky jsou čiré nebo lehce opalescentní. Nepoužívejte roztoky, které jsou zakalené nebo obsahují usazeniny. Natáhněte obsah obou injekčních lahviček do aplikačního zařízení a postupujte při tom podle návodu k použití aplikačního zařízení. Obě stříkačky by měly být naplněny stejným množstvím

tekutiny a neměly by obsahovat žádné vzduchové bubliny. K přípravě podání přípravku EVICEL se nepoužívají jehly.

Před aplikací přípravku EVICEL je třeba povrch rány osušit standardní technikou (např. přerušovanou aplikací kompresních obvazů, pomocí tamponů nebo odsávacích zařízení).

Aplikace kapáním

Držte špičku aplikátoru co nejbližší povrchu tkáně, avšak bez toho, aby se jí špička aplikátoru během aplikace dotkla, a pokapejte jednotlivými kapkami ošetřovanou oblast. Jestliže se špička aplikátoru ucpe, špička katétru může být zkracována po 0,5 cm.

Aplikace nástřikem

EVICEL se smí aplikovat nástřikem pouze za použití stlačeného CO₂.

Spojte krátkou trubici na aplikačním zařízení se zasunovací luerovou koncovkou na dlouhé trubici, která přivádí plyn. Připojte samičí luerový spoj trubice s plynem (s 0,2µm bakteriostatickým filtrem) k regulátoru tlaku. Tlakový regulátor by měl být použit v souladu s pokyny výrobce.

Při aplikaci přípravku EVICEL pomocí nástřikového zařízení je nutné dodržet rozsah tlaku a vzdálenosti od tkáně doporučené výrobcem:

Operace	Nástřiková souprava, která má být použita	Špičky aplikátoru, které mají být použity	Tlakový regulátor, který má být použit	Vzdálenost od cílové tkáně	Tlak při nástřiku
Otevřená operace	Aplikační zařízení EVICEL	Ohebná špička, 6 cm	Tlakový regulátor Omrix	10–15 cm (4–6 palců)	20–25 psi (1,4–1,7 bar)
		Tuhá špička, 35 cm			
		Ohebná špička, 45 cm			
Laparoskopické zákroky		Tuhá špička, 35 cm		4–10 cm (1,6–4 palce)	15–20 psi (1,0–1,4 bar)
		Ohebná špička, 45 cm			20 psi (1,4 bar)

Přípravek by měl být nástřikán na povrch tkáně v krátkých dávkách (0,1 – 0,2 ml) tak, aby se vytvořila tenká rovnoměrná vrstva. EVICEL vytvoří průhledný film přes celou ošetřovanou oblast.

Při nástřiku výrobku EVICEL je třeba monitorovat změny v krevním tlaku, pulzu, nasycení kyslíkem a koncentraci CO₂ na konci výdechu, protože je zde možnost výskytu plynové embolie.

- **Likvidace**

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.