

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.>

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EVARREST Versiegelungsmatrix

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Komponente 1:

Humanes Fibrinogen 8,1 mg/cm²

Komponente 2:

Humanes Thrombin 40 I.E./cm².

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Enthält bis zu 3,0 mmol (68,8 mg) Natrium pro Versiegelungsmatrix.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Versiegelungsmatrix

EVARREST ist ein weißes bis gelbes, biologisch resorbierbares Kombinationsprodukt, das aus einer flexiblen Verbundstoffmatrix besteht, die mit humanem Fibrinogen und humanem Thrombin beschichtet ist. Die aktive Seite der Versiegelungsmatrix hat ein pudriges Erscheinungsbild. Die nichtaktive Seite verfügt über ein aufgeprägtes Wellenmuster.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bei Erwachsenen als unterstützende Behandlung bei Operationen, bei denen chirurgische Standardtechniken nicht ausreichend sind (siehe Abschnitt 5.1):

- zur Verbesserung der Hämostase.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

EVARREST darf nur von erfahrenen Chirurgen verwendet werden.

Dosierung

Das Anwendungsvolumen und die Anwendungshäufigkeit von EVARREST sollten sich stets nach der klinischen Situation des Patienten richten.

Die zu applizierende Dosis richtet sich u. a. nach der Art des chirurgischen Eingriffs, der Größe des betroffenen Bereichs, der Art der vorgesehenen Anwendung und der Zahl von Anwendungen.

Die zu applizierende Menge von EVARREST orientiert sich an der Größe und Lage der behandlungsbedürftigen Fläche. EVARREST sollte so appliziert werden, dass es etwa 1 bis 2 cm über

die Ränder der blutenden Fläche hinaus klebt. Es kann von der Größe und Form her passend für die blutende Fläche zurechtgeschnitten werden.

Blutungsflächen, die zu groß sind, um mit einer einzelnen EVARREST Matrix bedeckt werden zu können, wurden in klinischen Studien nicht untersucht. EVARREST sollte nur in einer einzelnen Schicht aufgebracht werden, wobei die Ränder nicht-blutendes Gewebe oder eine angrenzende EVARREST Versiegelungsmatrix um etwa 1–2 cm überlappen sollten.

Es ist möglich, mehrere blutende Stellen gleichzeitig zu behandeln. Insgesamt sollten nicht mehr als zwei Einheiten von 10,2 cm x 10,2 cm bzw. vier Einheiten von 5,1 cm x 10,2 cm im Körper verbleiben, da zu größeren Mengen keine ausreichenden Langzeitdaten vorliegen. Es liegen keine Untersuchungsergebnisse zu mehr als vier Einheiten von 10,2 cm x 10,2 cm oder vier Einheiten von 5,1 cm x 10,2 cm vor oder über die Anwendung bei Patienten, die bereits zuvor mit EVARREST behandelt wurden.

Wenn mit einer einzelnen Anwendung von EVARREST keine Hämostase zu erzielen ist, kann die Behandlung wiederholt werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von EVARREST bei Kindern und Jugendlichen von Geburt bis zum Alter von 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nur zur epiläsionalen Anwendung.

Anweisungen zur Vorbereitung des Medizinprodukts vor der Behandlung siehe Abschnitt 6.6. Das Produkt darf nur entsprechend den für dieses Produkt empfohlenen Anweisungen verwendet werden (siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

- EVARREST darf nicht intravaskulär angewendet werden.
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- EVARREST darf nicht zur Stillung starker Blutungen verwendet werden, die bei schweren Verletzungen großer Arterien oder Venen auftreten, wo die verletzte Gefäßwand einer Korrektur unter Aufrechterhaltung der Gefäßdurchgängigkeit bedarf und bei der EVARREST während der Heilung und der Resorption der Matrix dauerhaft dem Blutfluss und/oder Blutdruck ausgesetzt wäre.
- EVARREST darf nicht in abgeschlossenen Bereichen angewendet werden, zum Beispiel in, um oder in der Nähe von Knochenforamina oder in Bereichen mit knöchernen Umgrenzungen, weil durch eine Schwellung eine Kompression von Nerven oder Blutgefäßen auftreten kann.
- EVARREST darf nicht bei Vorliegen einer aktiven Infektion oder in kontaminierten Körperbereichen angewendet werden. Andernfalls sind Infektionen möglich.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nur zur epiläsionalen Anwendung. Nicht intravaskulär anwenden.

Eine unbeabsichtigte intravaskuläre Anwendung des Produktes kann lebensbedrohliche Thromboembolien zur Folge haben.

Wie bei jedem Proteinprodukt können Überempfindlichkeitsreaktionen vom Allergietyp auftreten. Überempfindlichkeitsreaktionen können sich durch Anzeichen wie Nesselausschlag, generalisierte Urtikaria, Engegefühl im Brustkorb, Pfeifatmung, niedriger Blutdruck und Anaphylaxie äußern. Sollten diese Symptome auftreten, muss die Anwendung sofort abgebrochen werden und andere blutstillende Mittel oder Methoden sollten angewendet werden. Im Falle eines Schocks ist die medizinische Standardbehandlung anzuwenden.

EVARREST darf nicht anstelle von chirurgischen Nähten oder anderen Formen mechanischer Ligatur zur Behandlung größerer arterieller Blutungen verwendet werden.

Anwendungen, für die keine ausreichenden Daten vorliegen

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Unterstützung der Anwendung dieses Produkts bei neurochirurgischen Eingriffen, bei der Anwendung durch ein flexibles Endoskop zur Behandlung von Blutungen, bei gefäßchirurgischen Eingriffen oder bei gastrointestinalen Anastomosen vor.

Wie bei allen implantierbaren Produkten können Fremdkörperreaktionen auftreten.

EVARREST darf nur in einer einzelnen Schicht appliziert werden und die Ränder sollten mit nicht blutendem Gewebe um 1–2 cm überlappen, um die Anhaftung an der Wunde zu verbessern. Die Größe der EVARREST Matrix sollte auf das zur Hämostase erforderliche Maß beschränkt werden.

EVARREST enthält bis zu 3,0 mmol (68,8 mg) Natrium pro Versiegelungsmatrix. Dies ist bei Patienten unter einer kontrollierten natriumarmen Diät zu berücksichtigen.

Zu den Standardmaßnahmen zur Prävention von Infektionen infolge der Verwendung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt sind, gehören die Auswahl der Spender, die Untersuchung der einzelnen Blutspenden und der Plasmapools hinsichtlich spezifischer Infektionsmarker und die Durchführung wirksamer Schritte während der Herstellung zur Inaktivierung/Entfernung von Viren. Dessen ungeachtet kann die Möglichkeit der Übertragung infektiöser Erreger bei Verabreichung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt sind, nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für unbekannte oder neu auftretende Viren und sonstige Pathogene.

Die getroffenen Maßnahmen gelten als wirksam gegen umhüllte Viren wie das humane Immundefizienzvirus (HIV), Hepatitis-B-Virus (HBV) und Hepatitis-C-Virus (HCV) sowie gegen das unbehüllte Hepatitis-A-Virus (HAV). Die getroffenen Maßnahmen sind gegen unbehüllte Viren wie beispielsweise Parvovirus B19 unter Umständen nur begrenzt wirksam. Eine Infektion mit Parvovirus B19 kann bei Schwangeren (Infektion des Fetus) und bei Personen mit Immunschwäche oder erhöhter Erythropoese (z. B. bei hämolytischer Anämie) schwerwiegend sein.

Es wird dringend empfohlen, dass bei jeder Verabreichung von EVARREST an einen Patienten der Name und die Chargenbezeichnung des Produktes protokolliert werden, um nachverfolgen zu können, welche Produktcharge bei welchem Patienten angewendet wurde.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Ähnlich wie vergleichbare Produkte oder Thrombinlösungen könnte das Produkt nach Kontakt mit alkohol-, jod- oder schwermetallhaltigen Lösungen (z. B. Antiseptika) denaturiert werden. Solche Substanzen sollten vor Anwendung des Produktes weitestgehend entfernt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Zur Sicherheit von Fibrinklebern/Hämostatika bei der Anwendung während der Schwangerschaft beim Menschen oder in der Stillzeit liegen keine kontrollierten klinischen Studien vor. Tierexperimentelle

Untersuchungen liefern keine ausreichenden Angaben zur Beurteilung der Sicherheit im Hinblick auf die Fortpflanzung, die embryonale bzw. fetale Entwicklung, den Verlauf der Schwangerschaft und die peri- und postnatale Entwicklung.

Das Produkt sollte daher bei Schwangeren und stillenden Frauen nur bei eindeutiger Notwendigkeit angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen (z. B. Angioödem, Brennen und Stechen an der Applikationsstelle, Bronchospasmus, Schüttelfrost, Gesichtsrötung (Flush), generalisierte Urtikaria, Kopfschmerz, Nesselausschlag, Blutdruckabfall, Lethargie, Übelkeit, Ruhelosigkeit, Tachykardie, Engegefühl im Brustkorb, Kribbeln, Erbrechen, Pfeifatmung) können in seltenen Fällen bei Patienten auftreten, die mit Fibrinklebern/Hämostatika behandelt wurden. In vereinzelten Fällen entwickelten sich diese Reaktionen bis zu einem anaphylaktischen Schock. Solche Reaktionen können insbesondere dann auftreten, wenn das Präparat wiederholt angewendet wird, oder bei Patienten, von denen eine Überempfindlichkeit gegen Bestandteile des Präparats bekannt ist.

In seltenen Fällen kann es zur Bildung von Antikörpern gegen Bestandteile von Fibrinklebern/Hämostatika kommen.

Bei versehentlicher intravaskulärer Injektion können thromboembolische Komplikationen auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Zur Sicherheit im Hinblick auf übertragbare Erreger siehe Abschnitt 4.4.

Nebenwirkungen

Die Sicherheitsdaten zu EVARREST reflektieren die Arten postoperativer Komplikationen, die im Allgemeinen bei den in den klinischen Studien untersuchten Operationstypen und den zugrunde liegenden Erkrankungen der Patiententypischerweise auftreten. Bei den klinischen Studien waren die häufigsten Nebenwirkungen Blutungen und ein Anstieg des Fibrinogenspiegels, die schwerwiegendsten Nebenwirkungen waren Aspiration, Lungenembolie und Blutung.

EVARREST wurde verwendet zur Behandlung von Weichteilblutungen während retroperitonealen, intraabdominalen, Becken- oder Thoraxoperationen, von Blutungen an Nahtlöchern während kardiovaskulärer Operationen und parenchymatösen Blutungen während Leber- oder Nierenoperationen bei allen klinischen Studien, an denen 381 mit EVARREST behandelte Probanden und 272 Kontrollprobanden teilnahmen. Von den teilnehmenden Probanden litten 4,7 % der mit EVARREST behandelten Probanden (18 von 381 Probanden) und 2,6 % der Kontrollprobanden (7 von 272 Probanden) unter einer oder mehreren Nebenwirkungen.

Es wurde eine Sicherheitsstudie nach Markteinführung mit 150 Probanden durchgeführt, bei der EVARREST verwendet wurde. Es handelte sich um eine prospektive, randomisierte, kontrollierte monozentrische Studie, bei der der klinische Nutzen von EVARREST mit dem Versorgungsstandard bei Weichteilblutungen während intraabdominaler, retroperitonealer, Becken- und Thoraxoperationen (außer Herzoperationen) verglichen wurde. Der Versorgungsstandard war manuelle Kompression (MC) mit oder ohne ein topisches resorbierbares Hämostyptikum oder jegliche sonstige kombinierte hämostatische Technik, die von dem Chirurgen als Versorgungsstandard angesehen wurde.

Die Studienteilnehmer wurden postoperativ bei der Entlassung und 30 Tage (+/-14 Tage) nach der Entlassung nachbeobachtet. Das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen, das Auftreten von

postoperativen Blutungen mit spezifischem Zusammenhang mit der Zielblutungsstelle und das Auftreten von erhöhten Fibrinogenwerten im Blut wurden bis zur 30-tägigen Nachsorgeperiode beurteilt und aufgezeichnet.

Über eine (1/75) Nebenwirkung von tiefer Venenthrombose wurde in der EVARREST-Gruppe berichtet.

Die Immunogenität wurde in klinischen Weichteilstudien evaluiert, indem Blutproben bei Baseline, 4 bis 6 Wochen und 8 bis 10 Wochen nach der Operation auf Antikörper gegen humanes Thrombin und Fibrinogen durch ELISA-Tests (enzyme-linked immunosorbent assays) untersucht wurden. Drei Probanden von 145 (~2 %) in der mit EVARREST behandelten Gruppe wiesen einen Anstieg von Antithrombin-Antikörpern im Titer nach der Behandlung auf. Zwei Probanden von 145 (~1 %) in der mit EVARREST behandelten Gruppe zeigten einen vorübergehenden Anstieg in den Fibrinogen-Antikörpertitern, mit Titerwerten, die wieder den Hintergrundwerten zum Zeitpunkt nach 8 bis 10 Wochen entsprachen.

Tabellarische Darstellung der Nebenwirkungen

Daten aus acht klinischen Studien mit EVARREST wurden in einen gemeinsamen Datensatz gepoolt, und die Häufigkeiten des Auftretens, die in der folgenden Tabelle aufgeführt sind, sind von diesem Gesamtdatensatz abgeleitet. Die integrierte Analyse umfasste 381 mit EVARREST und 272 mit einer Kontrollbehandlung behandelte Patienten.

Sämtliche während der klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen traten mit einer Häufigkeit von weniger als 1 % auf (gelegentlich). Die meisten Nebenwirkungen wurden als singuläre Ereignisse gemeldet: intraabdominale Blutung, abdominale Distension, Anämie, Drainage der Brusthöhle, Pleuraerguss, abdominaler Abszess, Aszites, tiefe Venenthrombose, lokale intraabdominale Flüssigkeitsansammlung, operative Blutung, ischämische Darm- und Lungenembolie, mit Ausnahme von erhöhten Fibrinogenwerten im Blut (3 Ereignisse, 0,8 %), anastomotischer Blutung (3 Ereignisse, 0,8 %) und Blutung nach dem Eingriff (2 Ereignisse, 0,5 %).

Die folgenden Kategorien werden verwendet, um die Nebenwirkungen nach der Häufigkeit des Auftretens einzuteilen: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1000$) und sehr selten ($< 1/10.000$) sowie nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1 Zusammenfassung der Nebenwirkungen von EVARREST

MedDRA-Systemorganklasse	Bevorzugter Begriff	Häufigkeit
Gefäßerkrankungen	Tiefe Venenthrombose	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Aspiration Pleuraerguss Lungenembolie	Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominale Distension Ascites Blutungen - Gastrointestinale Blutung - Intraabdominale Blutung Lokalisierte intraabdominale Flüssigkeitsansammlung Peripankreatische Flüssigkeitsansammlung	Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich
Untersuchungen	Erhöhte Blutfibrinogenkonzentration	Gelegentlich
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Postoperative Blutung Operative Blutung Anastomotische Blutung	Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Lungenembolie

Blutgerinnsel, einschließlich solcher Gerinnsel, die über die Blutgefäße in andere Körperteile, insbesondere in die Lunge wandern können (Lungenembolie), können nach jeder größeren Operation auftreten. In klinischen Studien mit EVARREST konnte im Hinblick auf das Auftreten von thrombotischen Ereignissen kein Unterschied festgestellt werden zwischen EVARREST und den Kontrollgruppen, was den Schluss zulässt, dass die Verwendung von EVARREST kein erhöhtes Risiko birgt. Aufgrund der Natur von chirurgischen Verfahren und der physiologischen Reaktion auf chirurgisches Trauma unterliegen alle chirurgischen Patienten einem Risiko für das Auftreten einer Thromboembolie.

Tiefe Venenthrombose

Die Gesamthäufigkeit von tiefer Venenthrombose, die bei klinischen Studien auftrat, war mit den publizierten Daten konsistent und lässt nicht auf ein erhöhtes Risiko von thrombotischen Ereignissen bei mit EVARREST behandelten Patienten schließen, auch wenn anhand der verfügbaren Daten dieses Risiko nicht vollständig ausgeschlossen werden kann.

Antithrombin-Antikörper

Drei Probanden von 145 (~2 %) in einer mit EVARREST behandelten klinischen Studiengruppe wiesen nach der Behandlung einen Anstieg im Titer von Antithrombin-Antikörpern auf. Keiner der Probanden in einer der Behandlungsgruppen wies eine signifikante Veränderung im Titer von Antikörpern gegen Thrombin oder Fibrinogen auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem* anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika, lokale Hämostatika; ATC-Code: B02BC30

Wirkmechanismus

EVARREST enthält humanes Fibrinogen und humanes Thrombin in Form einer getrockneten Beschichtung auf der Oberfläche einer resorbierbaren Verbundstoffmatrix. Bei Kontakt mit physiologischen Flüssigkeiten, z. B. Blut, Lympheflüssigkeit oder physiologischer Kochsalzlösung, werden die Bestandteile der Beschichtung aktiviert, und die Reaktion von Fibrinogen und Thrombin initiiert die letzte Phase der physiologischen Blutkoagulation. Fibrinogen wird in Fibrinmonomere umgewandelt, die spontan polymerisieren und dabei ein Fibringerinnsel bilden, das die Matrix auf der Wundoberfläche festhält. Anschließend wird das Fibrin von endogenem Faktor XIII quervernetzt. Dabei entsteht ein festes, mechanisch stabiles Fibrinnetzwerk mit guten Haftungseigenschaften.

Die Verbundstoffmatrix besteht aus Polyglactin 910 und oxidiert regenerierter Cellulose, einem weithin verwendeten Hämostyptikum. Die Matrix bildet für die biologischen Komponenten eine mechanische Stütze und dient außerdem zur Oberflächenvergrößerung, sie gibt dem Produkt mechanische Stabilität und unterstützt die Bildung von Blutgerinnseln. Die Blutgerinnselbildung von EVARREST ist in die Matrix integriert und bildet somit eine mechanische Barriere gegen die Blutung und verstärkt die Wundstelle. Die natürliche Heilung findet statt, während das Fibrin abgebaut und das Produkt vom Körper resorbiert wird. Versuche in Tiermodellen mit Nagetieren und Schweinen haben gezeigt, dass dieser Vorgang etwa 8 Wochen dauert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Studien demonstrierten Hämostase bei leichten und mittelschweren Weichteilblutungen in einer Gesamtpopulation von 141 Patienten, von denen 111 mit EVARREST und 30 mit einem Kontrollpräparat bei abdominalen, retroperitonealen, Becken- und Thoraxoperationen (ausgenommen Herzoperationen) behandelt wurden. Eine weitere Studie an 91 Patienten mit abdominalen, retroperitonealen, Becken- und Thoraxoperationen (ausgenommen Herzoperationen), bei der 59 Patienten mit EVARREST und 32 Patienten mit einer Kontrolle behandelt wurden, zeigte Hämostase bei schweren Weichteilblutungen. Zwei klinische Studien mit 206 Patienten, die einer Leberoperation unterzogen wurden (110 behandelt mit EVARREST und 96 Kontrollpatienten), zeigte hämostatische Wirksamkeit bei persistierender parenchymaler Blutung.

Es wurde eine prospektive, randomisierte, kontrollierte klinische Studie mit 156 Probanden (76 mit EVARREST, 80 mit hämostatischem Fleece) durchgeführt, die die Sicherheit und blutstillende Effektivität von EVARREST als zusätzliche Maßnahme, um eine Blutung während einer kardiovaskulären Operation zu kontrollieren, gezeigt hat.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für EVARREST eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Studienergebnissen in einer oder mehreren pädiatrischen Untergruppen bei der Behandlung von Blutungen aufgrund eines chirurgischen Eingriffs gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

EVARREST ist nur zur epiläsionalen Anwendung bestimmt. Die intravaskuläre Anwendung ist kontraindiziert. Demzufolge wurden keine intravaskulären pharmakokinetischen Studien beim Menschen durchgeführt.

Studien an Kaninchen untersuchten die Resorption und Elimination von Thrombin bei Auftragung auf die Schnittfläche der Leber nach einer partiellen Hepatektomie. Mithilfe von ¹²⁵I-Thrombin wurde gezeigt, dass als Folge des Thrombinabbaus eine langsame Resorption biologisch inaktiver Peptide stattfand und im Plasma nach 6–8 Stunden eine Maximalkonzentration ($C_{\max}$) erreichte. Die Plasmakonzentration bei Erreichen von $C_{\max}$ entspricht lediglich 1–2 % der angewendeten Dosis.

Fibrinkleber/Hämostatika werden auf die gleiche Weise wie endogenes Fibrin durch Fibrinolyse und Phagozytose metabolisiert.

Nachdem die biologischen Bestandteile resorbiert wurden, werden Matrixbestandteile (Polyglactin 910 und oxidierte regenerierte Cellulose) vollständig resorbiert. Im Tiermodell war EVARREST nach 56 Tagen resorbiert, wenn mit der vorgesehenen klinischen Dosierung gearbeitet wurde.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die hämostatische Wirksamkeit von EVARREST wurde in einer Reihe von Tiermodellen nachgewiesen. Untersucht wurden neben anderen Endpunkten die Zeit bis zur Hämostase und Blutverlust nach der Behandlung.

Nichtklinische Daten zu den Bestandteilen der Matrix ergaben keine spezielle Gefährdung für Menschen. Untersucht wurden Zytotoxizität, Sensibilisierung, intrakutane Reaktivität, akute systemische Toxizität, vom Material vermittelte Pyrogenität, subchronische Toxizität, Genotoxizität, Implantation und Hämokompatibilität.

Zur Ermittlung der subchronischen systemischen Toxizität und Immunogenität von EVARREST nach subkutaner Implantation wurde eine 90-tägige Studie an Ratten durchgeführt. Es wurden keine

Hinweise auf toxische Wirkungen oder erhöhte Immunogenität im Vergleich zu Fibrinklebern gefunden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Verbundstoffmatrix (Polyglactin 910 und oxidierte regenerierte Cellulose) 20 mg/cm²
Argininhydrochlorid
Glycin
Natriumchlorid
Natriumcitrat
Calciumchlorid
Humanalbumin
Mannitol
Natriumacetat

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach Öffnen des Folienbeutels kann EVARREST im Sterilfeld verbleiben, um während des gesamten Eingriffs griffbereit zur Verfügung zu stehen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Bei maximal 25 °C aufbewahren. Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Versiegelungsmatrix (10,2 cm x 10,2 cm) in einer Schale aus Polyester. Die Schale ist eingeschweißt in einen Folienbeutel (mit Polyester laminierte Aluminiumfolie). Packungsgröße 1 Stück. 10,2 cm x 10,2 cm Versiegelungsmatrix.

Versiegelungsmatrix (5,1 cm x 10,2 cm) in einer Schale aus Polyester. Die Schale ist eingeschweißt in einen Folienbeutel (mit Polyester laminierte Aluminiumfolie). Packungsgröße 2 Stück. 5,1 cm x 10,2 cm Versiegelungsmatrizes.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Anleitungen zum Gebrauch sind auch in der Packungsbeilage für Ärzte beschrieben.

- EVARREST wird gebrauchsfertig in steriler Verpackung geliefert und ist unter aseptischen Bedingungen mit sterilen Techniken zu handhaben. Beschädigte Verpackungen sind zu entsorgen.
- Zum Öffnen des Produkts den Folienbeutel aus dem Karton nehmen. Vorsichtig den Folienbeutel auseinander ziehen. Dabei jeden Kontakt mit der Innenseite der Folie oder der weißen, sterilen Schale mit EVARREST vermeiden.

- Die weiße, sterile Schale aus dem Beutel nehmen und im Sterilfeld ablegen.
- Die Schale sicher auf dem Handteller halten. Darauf achten, dass die Seite mit den Löchern nach oben weist. Mit der anderen Hand den Deckel der Schale abheben. Dazu die seitlich an der Schale angebrachten Laschen verwenden.
- Der untere Teil der Schale enthält EVARREST, dessen aktive Seite nach unten weist. Die aktive Seite hat ein pudriges Erscheinungsbild. Die nicht-aktive Seite verfügt über ein aufgeprägtes Wellenmuster.
- EVARREST nach dem Öffnen trocken halten. Das Produkt kann während des gesamten Verfahrens im Sterilfeld verbleiben, um so während des chirurgischen Eingriffs zur Anwendung verfügbar zu sein. EVARREST haftet nicht an Handschuhen, Pinzetten oder chirurgischen Instrumenten.

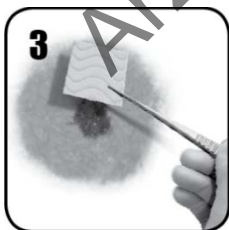
Anwendung von EVARREST

EVARREST wird etwa 3 Minuten fest mit der Hand aufgedrückt.

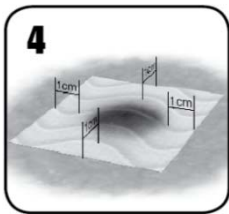
1. EVARREST mit Hilfe einer sterilen Schere sorgfältig auf die benötigte Größe und Form zuschneiden. Für den Erhalt des Kontakts mit dem blutenden Bereich sollte EVARREST diesen um etwa 1 bis 2 cm überlappen. Solange EVARREST in der Schale liegt, muss die pudrige, weiß-gelbliche aktive Seite nach unten zeigen.



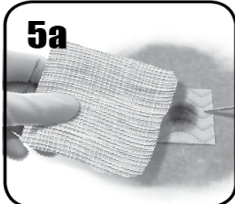
2. Überschüssiges Blut oder Flüssigkeit von der Applikationsstelle entfernen, wenn dies für eine bessere Sicht erforderlich ist. Die Blutungsquelle sollte eindeutig identifiziert sein und es muss gewährleistet werden, dass EVARREST direkt auf die Blutungsquelle aufgebracht wird und diese vollständig bedeckt. EVARREST kann in einem aktiv blutenden Bereich angewendet werden.
3. Die aktive Seite von EVARREST auf den blutenden Bereich aufbringen. Dabei auf einen vollständigen Kontakt der Matrix mit dem Gewebe achten. Das Produkt wird bei Kontakt mit Flüssigkeit aktiviert, haftet am Gewebe und passt sich daran.



4. Ein ausreichend großes Stück EVARREST auf den blutenden Bereich aufbringen, um den gesamten blutenden Bereich abzudecken. Die Matrix muss zur Unterstützung der Anhaftung an die Wunde den blutenden Bereich um etwa 1 bis 2 cm überlappen (auf nicht-blutendem Gewebe aufliegen).



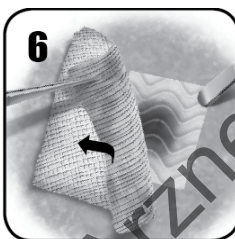
- 5a) Zum Erreichen eines vollständigen Kontakts mit der blutenden Oberfläche trockene oder feuchte Gaze oder Laparotomie-Pads auf EVARREST halten.



- 5b) Zur Hämostase die gesamte Oberfläche von EVARREST (einschließlich des überlappenden Bereichs) sofort manuell komprimieren, um die gesamte Blutung einzudämmen. Zur Kontrolle der Blutung die Kompression etwa 3 Minuten aufrechterhalten.



6. Die chirurgische Gaze oder die Laparotomie-Pads vorsichtig von der Applikationsstelle entfernen, ohne dabei EVARREST oder die koagulierte Fläche aufzureißen oder zu verschieben. EVARREST untersuchen, um zu bestätigen, dass eine Hämostase erreicht wurde und über dem blutenden Bereich keine Auffaltungen vorliegen. Wenn die Position nicht zufriedenstellend ist, EVARREST entfernen und eine neue EVARREST Versiegelungsmatrix aufbringen. EVARREST verbleibt an Ort und Stelle, haftet am Gewebe und ist resorbierbar.



7. Während der Operation sollte die Applikationsstelle zur Bestätigung der Aufrechterhaltung der Hämostase überwacht werden.

Erneute Behandlung

- Wenn die EVARREST Versiegelungsmatrix Auffaltungen, Knitterfalten oder Aufwellungen aufweist, dann ist möglicherweise eine erneute Behandlung erforderlich. Wenn die Position von EVARREST nicht zufriedenstellend ist, die verwendete EVARREST Versiegelungsmatrix entfernen und das oben beschriebene Applikationsverfahren mit einer neuen EVARREST Versiegelungsmatrix wiederholen.
- Wenn die Blutung aufgrund einer unzureichenden Abdeckung der blutenden Fläche nicht gestillt wird, können weitere EVARREST Versiegelungsmatrizes appliziert werden. Das

Produkt wird in einer einzelnen Schicht aufgebracht, aber die Ränder müssen die vorhandene EVARREST Versiegelungsmatrix um 1–2 cm überlappen.

- Wenn die Blutung aufgrund einer unvollständigen Gewebefixierung nicht gestillt wird (bei weiterer Blutung unter der Wundabdeckung), die EVARREST Versiegelungsmatrix entfernen und eine neue EVARREST Versiegelungsmatrix verwenden.
- Wenn die Blutung während oder nach der angegebenen Kompressionsdauer anhält, die EVARREST Versiegelungsmatrix entfernen und die Blutungsstelle untersuchen. Wenn die Anwendung anderer primärer hämostatischer Maßnahmen (d. h. chirurgischer Standardtechniken) nicht erforderlich erscheint, das oben beschriebene Applikationsverfahren mit einer neuen EVARREST Versiegelungsmatrix wiederholen.

Entsorgung

Nicht verwendetes Produkt oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Omrix Biopharmaceuticals NV
Leonardo Da Vincilaan 15
1831 Diegem
Belgien
Telefon: +32 2 746 30 00
Telefax: +32 2 746 30 01

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/868/001
EU/1/13/868/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. September 2013

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

Humanes Fibrinogen und Humanes Thrombin:

Omrix Biopharmaceuticals Ltd.

Plasma Fractionation Institute (Omrix-PFI),MDA Services Center

Sheba Medical Center

Ramat Gan 5262000POB 888

Kiryat Ono 5510801

Israel

Humanes Fibrinogen:

Omrix Biopharmaceuticals Ltd.

Jerusalem Plant (Omrix-JP)

5 Kiryat Hamada St.,

Ramot Meir Building

Har-Hotzvim P.O.B. 45075

Jerusalem 9777605

Israel

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Omrix Biopharmaceuticals N.V.

Leonardo Da Vincilaan 15

1831 Diegem

Belgien

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung, nur unter bestimmten Bedingungen anzuwenden (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

Amtliche Chargenfreigabe:

Gemäß Artikel 114 der Richtlinie 2001/83/EG in der jeweils gültigen Fassung wird die amtliche Chargenfreigabe von einem amtlichen Labor oder einem zu diesem Zweck benannten Labor vorgenommen.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

Karton (10,2 cm x 10,2 cm, 5,1 cm x 10,2 cm) und Folienbeutel (10,2 cm x 10,2 cm)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EVARREST Versiegelungsmatrix

2. WIRKSTOFF(E)

EVARREST enthält je cm²

Humanes Fibrinogen	8,1 mg
Humanes Thrombin	40 I.E.

3. LISTE DER SONSTIGEN BESTANDTEILESonstige Bestandteile:

Verbundstoffmatrix (Polyglactin 910 und oxidierte regenerierte Cellulose)

Argininhydrochlorid

Glycin

Natriumchlorid

Natriumcitrat

Calciumchlorid

Humanalbumin

Mannitol

Natriumacetat

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Enthält eine Versiegelungsmatrix (10,2 cm x 10,2 cm)

Enthält zwei Versiegelungsmatrizes (5,1 cm x 10,2 cm)

2 Einheiten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur epiläsionalen Anwendung.

Vor dem Gebrauch Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

EXP

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Bei max. 25 °C aufbewahren. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Produkt oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Omrix Biopharmaceuticals NV
Leonardo Da Vincilaan 15
1831 Diegem
Belgien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/868/001
EU/1/13/868/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC: {Nummer}

SN: {Nummer}

NN: {Nummer}

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**Folienbeutel (5,1 cm x 10,2 cm)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

EVARREST Versiegelungsmatrix

EVARREST enthält je cm²

Humanes Fibrinogen 8,1 mg

Humanes Thrombin 40 I.E.

Enthält eine Versiegelungsmatrix (5,1 cm x 10,2 cm)

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Omrix Biopharmaceuticals NV

3. VERFALLDATUM

EXP

4. Chargenbezeichnung

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Zur epiläsionalen Anwendung.

Vor dem Gebrauch Packungsbeilage beachten.

Bei max. 25 °C aufbewahren. Nicht einfrieren.

EU/1/13/868/002

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

EVARREST Versiegelungsmatrix Humanes Fibrinogen, humanes Thrombin

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie sich dieses Merkblatt aufmerksam durch, bevor Sie mit diesem Arzneimittel behandelt werden, da es wichtige Informationen für Sie enthält.

- Heben Sie das Merkblatt auf. Vielleicht möchten Sie es später nochmals lesen.
- Bei weiteren Fragen wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.
- Wenn bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten, dann sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt darüber. Dies schließt alle möglichen Nebenwirkungen ein, die nicht in diesem Merkblatt aufgeführt sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist EVARREST und wofür wird es verwendet?
2. Was müssen Sie wissen, bevor Sie mit EVARREST behandelt werden?
3. Wie ist EVARREST anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist EVARREST aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist EVARREST und wofür wird es angewendet?

EVARREST ist ein Kombinationsprodukt, das aus einer mit aus menschlichem Blut gewonnenem Fibrinogen und Thrombin beschichteten resorbierbaren Matrix hergestellt wird.

Fibrinogen ist ein Protein, das aus Blut gewonnen wird. Es bildet ein Fibringerinnsel, wenn es mit dem Enzym Thrombin zusammenkommt. Wenn die aus trockenem Puder bestehende Beschichtung von EVARREST angefeuchtet wird, bewirkt das Thrombin, dass das Fibrinogen umgehend gerinnt. Das entstandene Gerinnsel wird in die Matrix eingebettet, sodass EVARREST fest an das umgebende Gewebe anhaftet.

EVARREST wird bei chirurgischen Eingriffen bei Erwachsenen zum Stillen von Blutungen verwendet. Es wird direkt auf das Gewebe aufgebracht, auf dem es fest aufliegt und die Blutung stoppt. Es wird nach der Operation nicht entfernt, denn es wird vom Körper resorbiert.

2. Was müssen Sie wissen, bevor Sie mit EVARREST™ behandelt werden?

Unter den folgenden Umständen darf Ihr Chirurg Sie nicht mit EVARREST behandeln:

EVARREST darf nicht im Inneren von Blutgefäßen angewendet werden.

Wenn Sie gegen menschliches Fibrinogen oder Thrombin oder gegen einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels allergisch sind (siehe Abschnitt 6), dann dürfen Sie nicht mit EVARREST behandelt werden.

EVARREST darf nicht zur Reparatur von Verletzungen der Gefäßwände großer Arterien oder Venen verwendet werden.

EVARREST darf nicht in abgeschlossenen Bereichen angewendet werden (zum Beispiel in, um oder in der Nähe von Öffnungen oder Durchgängen von Knochen oder in Bereichen mit knöchernen Umgrenzungen), wo es anschwellen und Nerven oder Blutgefäße komprimieren kann.

EVARREST darf nicht bei einer aktiven Infektion oder in kontaminierten Bereichen des Körpers angewendet werden. Andernfalls kann es zu einer Infektion kommen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit EVARREST behandelt werden.

Anwendungen, für die keine ausreichenden Daten vorliegen

Bei den nachfolgenden Verfahren wurde die Anwendung von EVARREST noch nicht untersucht; daher liegen keine Informationen zur Wirksamkeit bei diesen Verfahren vor:

- Chirurgische Eingriffe am Gehirn oder Rückenmark
- Zur Kontrolle von Blutungen im Magen oder Darm, indem das Produkt endoskopisch (durch einen Schlauch) appliziert wird
- Abdichten von chirurgischen Reparaturen am Darm.

Fremdkörperreaktionen

Wie mit jedem implantierten Produkt kann der Körper auf das Fremdmaterial reagieren. Dies könnte zu Problemen beim Heilungsprozess führen. EVARREST darf nur in einer einzelnen Schicht aufgebracht werden und sollte mit nicht blutendem Gewebe um 1–2 cm überlappen, um die Anhaftung am blutenden Bereich zu verbessern. EVARREST sollte nur in einer zur Blutstillung ausreichenden Menge verwendet werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Es sind Überempfindlichkeitsreaktionen des allergischen Typs möglich. Anzeichen für solche Reaktionen sind unter anderem Hautausschlag, Nesselsucht, Engegefühl in der Brust, pfeifende Atemgeräusche, Blutdruckabfall und Anaphylaxie (eine schwerwiegende und rasch einsetzende Reaktion). Wenn diese Symptome während des chirurgischen Eingriffs auftreten, dann sollte die Anwendung des Produkts umgehend abgebrochen werden.

Übertragung von Infektionserregern

Bei der Herstellung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Plasma werden zur Vermeidung der Übertragung von Infektionserregern auf Patienten besondere Maßnahmen ergriffen. Hierzu gehören unter anderem:

- Sorgfältige Auswahl der Blut- und Plasmaspender, um zu gewährleisten, dass Spender mit einer möglichen Infektion ausgeschlossen werden.
- Testen jeder Spende und aller Plasmapools auf Anzeichen von Viren/Infektionen.
- Einschluss von Verfahrensschritten bei der Aufbereitung von Blut und Plasma, die Viren entfernen oder inaktivieren können.

Trotz dieser Maßnahmen kann bei der Verabreichung von aus menschlichem Blut oder Plasma zubereiteten Arzneimitteln die Möglichkeit der Übertragung einer Infektion nicht vollständig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für alle unbekannten oder neu auftretenden Viren oder sonstigen Infektionsarten.

Die bei der Herstellung von Fibrinogen und Thrombin ergriffenen Maßnahmen gelten als wirksam für behüllte Viren, wie dem humanen Immundefizienzvirus (HIV), dem Hepatitis-B-Virus und dem Hepatitis-C-Virus, sowie dem unbehüllten Hepatitis-A-Virus. Die ergriffenen Maßnahmen haben möglicherweise nur begrenzten Wert bei unbehüllten Viren, wie dem Parvovirus B19. Infektionen mit dem Parvovirus B19 sind möglicherweise für schwangere Frauen (fetale Infektion) sowie Personen

mit einem geschwächten Immunsystem oder solchen mit bestimmten Anämieformen (z. B. Sichelzellenanämie oder hämatolytische Anämie) gefährlich.

Zur Dokumentation verwendeter Chargen wird nachdrücklich empfohlen, dass bei jeder Behandlung mit EVARREST der Name sowie die Chargennummer des Arzneimittels notiert werden.

Kinder und Jugendliche

Eine Anwendung von EVARREST bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen.

Anwendung von EVARREST

zusammen mit anderen Arzneimitteln Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen

Schwangerschaft, Stillzeit und Fruchtbarkeit

Aufgrund mangelnder Informationen können über die mit einer Anwendung von EVARREST bei einer Schwangerschaft oder während der Stillzeit verbundenen, besonderen Risiken keine Angaben gemacht werden. Des Weiteren gibt es auch keine ausreichenden Informationen über die Auswirkungen des Arzneimittels auf die Fruchtbarkeit. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder glauben, schwanger zu sein oder eine Schwangerschaft planen, dann fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

EVARREST enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 3,0 mmol (68,8 mg) Natrium pro EVARREST Versiegelungsmatrix. Dies sollte bei Patienten mit einer natriumkontrollierten Diät berücksichtigt werden.

3. Wie ist EVARREST anzuwenden?

Der Chirurg wird EVARREST während der Operation anwenden. Für die Anwendung wird es etwa 3 Minuten fest auf das blutende Gewebe gepresst. Durch den Kontakt mit Blut oder anderen Flüssigkeiten wird EVARREST aktiviert und haftet fest am Gewebe an. Es bleibt an Ort und Stelle und wird in etwa 8 Wochen vom Körper resorbiert.

EVARREST kann durch Zurechtschneiden in Größe und Form dem blutenden Bereich angepasst werden. Die anzuwendende Menge von EVARREST hängt von der Oberfläche und dem Ort der Blutungsstelle ab, die während der Operation behandelt wird. EVARREST wird nur in einer einzelnen Schicht aufgebracht und kann bei Bedarf bis zu einer maximalen Gesamtfläche von zwei Mal 10,2 cm x 10,2 cm oder vier Mal 5,1 cm x 10,2 cm verwendet werden, um die gesamte blutende Fläche zu bedecken. Die Ränder sollten jeweils um 1–2 cm überlappen. Wenn die Blutung bestehen bleibt, kann die EVARREST Versiegelungsmatrix entfernt und durch eine neue Matrix ersetzt werden.

Nach der Operation sollte die Gesamtmenge von im Körper verbliebenem EVARREST nicht die Größe von zwei Versiegelungsmatrizes (= 2 x 10,2 cm x 10,2 cm) oder vier Versiegelungsmatrizes (= 4 x 5,1 cm x 10,2 cm) überschreiten.

4. Mögliche Nebenwirkungen

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Bei klinischen Studien traten die folgenden unerwünschten Ereignisse auf, die mit der Verwendung von EVARREST in Zusammenhang gebracht wurden:

Schwerwiegendste Nebenwirkungen

Blutung

- aus der Verbindung zweier Gefäße (anastomotische Blutung) – dies trat gelegentlich auf (bei maximal 1 von 100 Patienten)
- aus dem Magen (intraabdominale Blutung) – dies trat gelegentlich auf (bei maximal 1 von 100 Patienten)
- während der Operation (operative Blutung) – dies trat gelegentlich auf (bei maximal 1 von 100 Patienten)
- nach der Operation (postoperative Blutung) – dies trat gelegentlich auf (bei maximal 1 von 100 Patienten)

Blutgerinnsel (Thromboembolie)

- in den Venen, vor allem den tiefen Beinvenen (tiefe Venenthrombose)
- in den Lungenarterien (Lungenembolie)

Beide Nebenwirkungen traten gelegentlich auf (bei maximal 1 von 100 Patienten).

Unwillkürliches Eindringen von Flüssigkeit in die Atemwege (Aspiration), Ansammlung von überschüssiger Flüssigkeit in dem die Lunge umgebenden Hohlraum; dies trat gelegentlich auf (bei höchstens 1 von 100 Patienten).

Ansammlung von Flüssigkeit im Magen, Schwellung des Magens; dies trat gelegentlich auf (bei maximal 1 von 100 Patienten).

Ansammlung von Flüssigkeit in der Bauchspeicheldrüse; dies trat gelegentlich auf (bei maximal 1 von 100 Patienten).

Anstieg der Fibrinogenwerte im Blut – dies trat gelegentlich auf (bei maximal 1 von 100 Patienten).

Benachrichtigen Sie sofort Ihren Arzt oder Chirurgen, wenn eine der folgenden Beschwerden bei Ihnen auftritt: Erbrechen von Blut, Blut im Stuhl, Blut im Ablaufschlauch vom Unterleib, Anschwellen oder Hautverfärbungen von Armen oder Beinen, Schmerzen in der Brust, Kurzatmigkeit oder andere Beschwerden, die möglicherweise auf die Operation zurückgeführt werden können.

EVARREST enthält Bestandteile eines Fibrinklebers. Fibrinkleber verursachen möglicherweise in seltenen Fällen (bei bis zu 1 in 1000 Personen) eine allergische Reaktion. Wenn bei Ihnen eine allergische Reaktion auftritt, dann könnten Sie eines oder mehrere der folgenden Symptome haben: Schwellung unter der Haut (Angioödem), Hautausschlag, Nesselsucht oder quaddelartiger Hautausschlag, Engegefühl in der Brust, Schüttelfrost, Hitzewallungen, Kopfschmerzen, niedriger Blutdruck, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, schnellerer Herzschlag, Kribbeln, Erbrechen oder pfeifendes Atemgeräusch. Wenn bei Ihnen nach der Operation eines dieser Symptome auftritt, dann sollten Sie Ihren Arzt oder Chirurgen um Rat fragen.

Theoretisch besteht die Möglichkeit, dass Sie gegen die in EVARREST enthaltenen Eiweißstoffe Antikörper entwickeln, die möglicherweise die Blutgerinnung beeinträchtigen können. Die Häufigkeit dieser Art eines Ereignisses ist nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

anzeigen.

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist EVARREST aufzubewahren?

EVARREST muss für Kinder unzugänglich aufbewahrt werden.

EVARREST darf nicht nach Ablauf des auf dem Folienbeutel sowie der Verpackung aufgedruckten Verfalldatums angewandt werden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

EVARREST ist bei maximal 25 °C aufzubewahren und darf nicht eingefroren werden.
Um eine Voraktivierung zu vermeiden, muss EVARREST vor der Anwendung jederzeit trocken gehalten werden.

Der Folienbeutel schützt EVARREST vor Feuchtigkeit und mikrobiologischer Kontamination.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was EVARREST enthält

- Die Wirkstoffe sind:
 - humanes Fibrinogen (8,1 mg/cm²)
 - humanes Thrombin (40 I.E./cm²)
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Zusammengesetzte Matrix (Polyglactin 910 und oxidierte regenerierte Cellulose [ORC])
 - Argininhydrochlorid
 - Glycin
 - Natriumchlorid
 - Natriumcitrat
 - Calciumchlorid
 - Humanalbumin
 - Mannitol
 - Natriumacetat

Wie EVARREST aussieht und Inhalt der Packung

EVARREST wird als eine 10,2 cm x 10,2 cm große Versiegelungsmatrix geliefert (Packungsgröße: 1 Stück) und als Versiegelungsmatrizes in der Größe 5,1 cm x 10,2 cm (Packungsgröße: 2 Stück).

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Omrix Biopharmaceuticals NV
Leonardo Da Vincilaan 15
1831 Diegem
Belgien
Telefon: +32 2 746 30 00
Telefax: +32 2 746 30 01

Informationen über dieses Arzneimittel erhalten Sie vom Hersteller:

Pharmacovigilance Department
Omrix Biopharmaceuticals Ltd
Plasma Fractionation Institute (Omrix-PFI), MDA Services Center
Sheba Medical Center
Ramat Gan 5262000
POB 888
Kiryat Ono 5510801
Israel
Telefon: +972-3-5316512
Telefax: +972-3-5316590

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM/YYYY

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Gebrauchsanweisung

Vor dem Öffnen der Verpackung diese Gebrauchsanweisung lesen.

Handhabung von EVARREST

EVARREST wird gebrauchsfertig in steriler Verpackung geliefert und ist unter aseptischen Bedingungen mit sterilen Techniken zu handhaben. Beschädigte Verpackungen sind zu entsorgen, da eine erneute Sterilisation nicht möglich ist.

Zum Öffnen des Produkts den Folienbeutel aus dem Karton nehmen. Vorsichtig den Folienbeutel auseinander ziehen. Dabei jeden Kontakt mit der Innenseite der Folie oder der weißen, sterilen Schale mit EVARREST vermeiden.

Die weiße, sterile Schale aus dem Beutel nehmen und im Sterilfeld ablegen.

Die Schale sicher auf dem Handteller halten. Darauf achten, dass die Seite mit den Löchern nach oben weist. Mit der anderen Hand den Deckel der Schale abheben. Dazu die seitlich an der Schale angebrachten Laschen greifen.

Der untere Teil der Schale enthält EVARREST, dessen aktive Seite nach unten weist. Die aktive Seite hat ein pudriges Erscheinungsbild. Die nicht-aktive Seite verfügt über ein aufgeprägtes Wellenmuster.

EVARREST nach dem Öffnen trocken halten. Die EVARREST Versiegelungsmatrix kann während des gesamten Verfahrens im Sterilfeld verbleiben, um so während des chirurgischen Eingriffs zur Anwendung verfügbar zu sein. EVARREST haftet nicht an Handschuhen, Pinzetten oder chirurgischen Instrumenten.

Lagerung von EVARREST

Nach Ablauf des auf dem Karton und Etikett aufgedruckten Verfalldatums nicht verwenden.

Für Kinder unzugänglich .

Bei höchstens 25 °C aufbewahren. Nicht einfrieren.

Anwendung von EVARREST

Nur zur epiläsionalen Anwendung. EVARREST wird etwa 3 Minuten fest mit der Hand aufgedrückt.

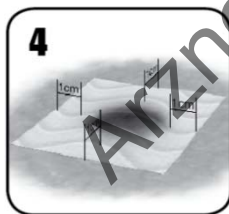
1. EVARREST mit Hilfe einer sterilen Schere sorgfältig auf die benötigte Größe und Form zuschneiden. Für den Erhalt des Kontakts mit dem blutenden Bereich sollte EVARREST diesen um etwa 1 bis 2 cm überlappen. Solange EVARREST in der Schale liegt, muss die pudrige, weiß-gelbliche aktive Seite nach unten zeigen.



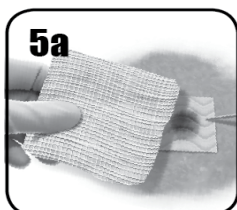
2. Überschüssige(s) Blut oder Flüssigkeit von der Applikationsstelle entfernen, wenn dies für eine bessere Sicht erforderlich ist. Die Blutungsquelle sollte eindeutig identifiziert sein und es muss gewährleistet werden, dass EVARREST direkt auf die Blutungsquelle aufgebracht wird und diese vollständig bedeckt. EVARREST kann in einem aktiv blutenden Bereich angewendet werden.
3. Die aktive Seite von EVARREST auf den blutenden Bereich aufbringen. Dabei auf einen vollständigen Kontakt der Matrix mit dem Gewebe achten. Das Produkt wird bei Kontakt mit Flüssigkeit aktiviert, haftet am Gewebe und passt sich daran an.



4. Ein ausreichend großes Stück EVARREST auf den blutenden Bereich aufbringen, um den gesamten blutenden Bereich abzudecken. Die Matrix muss zur Unterstützung der Anhaftung an die Wunde den blutenden Bereich um etwa 1 bis 2 cm überlappen (auf nicht-blutendem Gewebe aufliegen).



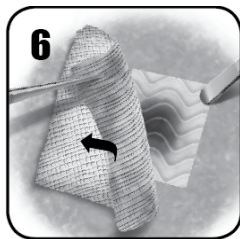
- 5a) Zum Erreichen eines vollständigen Kontakts mit der blutenden Oberfläche trockene oder feuchte Gaze oder Laparotomie-Pads auf EVARREST halten.



- 5b) Zur Hämostase die gesamte Oberfläche von EVARREST (einschließlich des überlappenden Bereichs) sofort manuell komprimieren, um die gesamte Blutung einzudämmen. Zur Kontrolle der Blutung die Kompression etwa 3 Minuten aufrechterhalten.



6. Die chirurgische Gaze oder die Laparotomie-Pads vorsichtig von der Applikationsstelle entfernen, ohne dabei EVARREST oder die koagulierte Fläche aufzureißen oder zu verschieben. EVARREST untersuchen, um zu bestätigen, dass eine Hämostase erreicht wurde und über dem blutenden Bereich keine Auffaltungen vorliegen. Wenn die Position nicht zufriedenstellend ist, EVARREST entfernen und eine neue EVARREST Versiegelungsmatrix aufbringen. EVARREST verbleibt an Ort und Stelle, haftet am Gewebe und ist resorbierbar.



7. Während der Operation sollte die Applikationsstelle zur Bestätigung der Aufrechterhaltung der Hämostase überwacht werden.

Erneute Behandlung

- Wenn die EVARREST Versiegelungsmatrix Auffaltungen, Knitterfalten oder Aufwellungen aufweist, dann ist möglicherweise eine erneute Behandlung erforderlich. Wenn die Position von EVARREST nicht zufriedenstellend ist, die verwendete EVARREST Versiegelungsmatrix entfernen und das oben beschriebene Applikationsverfahren mit einer neuen EVARREST Versiegelungsmatrix wiederholen.
- Wenn die Blutung aufgrund einer unzureichenden Abdeckung der blutenden Fläche nicht gestillt wird, können weitere EVARREST Versiegelungsmatrizes appliziert werden. Das Produkt wird in einer einzelnen Schicht aufgebracht, aber die Ränder müssen die vorhandene EVARREST Versiegelungsmatrix um 1–2 cm überlappen.
- Wenn die Blutung aufgrund einer unvollständigen Gewebefixierung nicht gestillt wird (bei weiterer Blutung unter der Wundabdeckung), die EVARREST Versiegelungsmatrix entfernen und eine neue EVARREST Versiegelungsmatrix verwenden.
- Wenn die Blutung während oder nach der angegebenen Kompressionsdauer anhält, die EVARREST Versiegelungsmatrix entfernen und die Blutungsstelle untersuchen. Wenn die Anwendung anderer primärer hämostatischer Maßnahmen (d. h. chirurgischer Standardtechniken) nicht erforderlich erscheint, das oben beschriebene Applikationsverfahren mit einer neuen EVARREST Versiegelungsmatrix wiederholen.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen

Arzneimittel nicht länger zugelassen