

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EVICEL Lösungen für Fibrinkleber

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Das Präparat enthält folgende Wirkstoffe:

	1 ml Durchstech- flasche	2 ml Durchstech- flasche	5 ml Durchstech- flasche
Komponente 1 Gerinnungsfähiges Human-Protein, das hauptsächlich Fibrinogen und Fibronektin enthält*	50–90 mg	100–180 mg	250–450 mg
Komponente 2 Human-Thrombin	800–1200 I.E.	1600–2400 I.E.	4000–6000 I.E.

* Gesamtproteinmenge: 80–120 mg/ml

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösungen für Fibrinkleber.

Klare oder leicht opalisierende Lösungen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

EVICEL ist bei Erwachsenen als unterstützende Behandlung zur Verbesserung der Hämostase bei Operationen indiziert, bei denen chirurgische Techniken nicht ausreichend sind (siehe Abschnitt 5.1).

EVICEL ist außerdem bei Erwachsenen als Nahtunterstützung zur Hämostase in der Gefäßchirurgie und für die Abdichtung von Nahtlinien beim Verschluss der Dura mater indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

EVICEL darf nur von erfahrenen Chirurgen angewendet werden, die auf die Anwendung von EVICEL geschult wurden.

Dosierung

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

Die zu applizierende Dosis orientiert sich unter anderem an Faktoren wie der Art des chirurgischen Eingriffes, der Größe der behandlungsbedürftigen Fläche, der Art der beabsichtigten Anwendung sowie der Anzahl der Anwendungen.

Die Produktanwendung ist vom behandelnden Arzt individuell auf den Patienten abzustimmen. In kontrollierten gefäßchirurgischen klinischen Studien wurden im Einzelfall Dosen von bis zu 4 ml verwendet, für die Abdichtung von Nahtlinien beim Verschluss der Dura mater Dosen von bis zu 8 ml, in der Retroperitoneal- oder Intraabdominalchirurgie hingegen im Einzelfall Dosen von bis zu 10 ml. Für manche Eingriffe (z. B. bei traumatischen Verletzungen der Leber) werden gegebenenfalls größere Volumen benötigt.

Das auf eine bestimmte anatomische Stelle oder Behandlungsfläche aufzutragende Anfangsvolumen des Produktes sollte ausreichend sein, um den beabsichtigten Anwendungsbereich vollständig zu bedecken. Die Anwendung kann im Bedarfsfall wiederholt werden.

Art der Anwendung

Evicel ist zur epiläsionalen Anwendung bestimmt.

Anweisungen zur Vorbereitung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6. Das Produkt darf nur gemäß den Anweisungen und mit den dafür empfohlenen Geräten verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

Vor dem Auftragen von EVICEL muss die Wundoberfläche mittels Standardtechniken getrocknet werden (z. B. intermittierende Anwendung von Kompressen, Tupfern, Absauggeräten).

Zur Vermeidung der Gefahr einer lebensbedrohlichen Luft- oder Gasembolie darf EVICEL nur mit unter Druck stehendem CO₂-Gas aufgesprüht werden. Zur Anwendung des Sprays finden sich in den Abschnitten 4.4 und 6.6 spezielle Empfehlungen in Bezug auf den erforderlichen Druck und Abstand vom Gewebe für das jeweilige chirurgische Verfahren sowie die Länge der Applikationsspitze.

Kinder und Jugendliche

Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.8 und 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

4.3 Gegenanzeigen

EVICEL darf nicht intravaskulär angewendet werden.

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Eine Spray-Applikation von EVICEL darf nicht bei endoskopischen Verfahren eingesetzt werden. Für Laparoskopie siehe Abschnitt 4.4.

EVICEL darf nicht für die Abdichtung der Nahtlinie in der Dura mater verwendet werden, wenn nach dem Vernähen Spalten von mehr als 2 mm verbleiben.

EVICEL darf nicht als Kleber für die Fixierung von Dura-Patches verwendet werden.

EVICEL darf nicht als Versiegler verwendet werden, wenn die Dura mater nicht vernäht werden kann.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

EVICEL ist nur zur epiläsionalen Anwendung bestimmt. Es darf nicht intravaskulär angewendet werden.

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

Bei der Verwendung von Spraygeräten mit Druckreglern zur Verabreichung von EVICEL sind lebensbedrohliche Luft- oder Gasembolien aufgetreten. Diese Zwischenfälle stehen offensichtlich in Zusammenhang mit der Anwendung des Spraygeräts bei höheren als den empfohlenen Drücken und/oder zu geringem Abstand von der Gewebeoberfläche.

Die Spray-Applikation von EVICEL darf nur verwendet werden, wenn der Sprayabstand exakt beurteilt werden kann, besonders während einer Laparoskopie. Der Sprayabstand vom Gewebe und der CO₂-Druck müssen innerhalb der vom Hersteller empfohlenen Bereiche liegen (siehe Tabelle in Abschnitt 6.6 mit den Angaben zu Druck und Abstand).

Beim Aufsprühen von EVICEL sollten Veränderungen von Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung und endexpiratorischem CO₂ wegen der Gefahr einer möglichen Gasembolie überwacht werden.

Bei der Verwendung von Zubehörspitzen mit diesem Produkt sollte die Gebrauchsanweisung der Spitzen befolgt werden.

Vor der Anwendung von EVICEL ist darauf zu achten, dass Körperteile außerhalb des gewünschten Anwendungsbereiches ausreichend geschützt (abgedeckt) sind, um eine Anhaftung von Gewebe an unerwünschten Stellen zu verhindern.

EVICEL sollte als dünne Schicht aufgetragen werden. Eine zu dicke Schicht kann die Wirksamkeit des Produkts und den Wundheilungsprozess negativ beeinflussen.

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Unterstützung der Anwendung dieses Produktes als Gewebekleber, bei der Anwendung durch ein flexibles Endoskop zur Behandlung von Blutungen oder bei Anastomosen im Magendarmtrakt vor.

Wie bei jedem Proteinprodukt können Überempfindlichkeitsreaktionen vom Allergietyp auftreten. Überempfindlichkeitsreaktionen können sich unter anderem durch Nesselausschlag, generalisierte Urtikaria, Engegefühl im Brustkorb, Giemen, Hypotonie und Anaphylaxie äußern. Sollten diese Symptome auftreten, muss die Anwendung sofort abgebrochen werden.

Im Falle eines Schocks ist die medizinische Standardbehandlung anzuwenden.

Die gleichzeitige Verwendung von EVICEL zur Abdichtung von Dura-Nahtlinien mit Implantaten aus synthetischen Materialien oder Dura-Patches wurde bislang nicht in klinischen Studien untersucht.

Die Verwendung von EVICEL bei Patienten, die sich innerhalb von 7 Tagen nach der Operation einer Strahlentherapie unterziehen, wurde nicht untersucht. Es ist nicht bekannt, ob eine Strahlentherapie die Wirksamkeit von Fibrinklebern beeinträchtigen könnte, wenn sie für die Abdichtung von Nahtlinien beim Verschluss der Dura mater verwendet werden.

Vor der Applikation von EVICEL zur Abdichtung der Dura-Nahtlinie sollte eine vollständige Blutstillung erreicht werden.

Die Verwendung von EVICEL als Versiegler bei transphenoidalen oder otoneurochirurgischen Verfahren wurde bislang nicht untersucht.

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 HIV, Hepatitis-C-Virus und Hepatitis-B-Virus sowie gegen das unbehüllte Hepatitis-A-Virus. 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Ähnlich wie vergleichbare Produkte bzw. 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 Abschätzung der Sicherheit im Hinblick auf die Fortpflanzung, die embryonale bzw. fetale Entwicklung, den Verlauf der Schwangerschaft und die peri- und postnatale Entwicklung. Das Produkt darf daher bei Schwangeren und stillenden Frauen nur bei strenger Indikationsstellung 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 Anwendungsstelle, 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 vereinzelt 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 kann es zu einem thromboembolischen Ereignis und zu disseminierter intravaskulärer Gerinnung (disseminated intravascular coagulation, DIC) kommen, und es besteht auch das Risiko einer anaphylaktischen Reaktion (siehe Abschnitt 4.4).

Bei der Verwendung von Spraygeräten mit Druckreglern zur Verabreichung von EVICEL ist in einem Fall eine lebensbedrohliche Luft- oder Gasembolie aufgetreten. Dieser Zwischenfall steht offensichtlich in Zusammenhang mit der Anwendung des Spraygeräts bei höheren als den empfohlenen Drücken und/oder zu geringem Abstand von der Gewebeoberfläche.

Zur Sicherheit im Hinblick auf übertragbare Erreger, siehe Abschnitt 4.4.

Tabelle der Nebenwirkungen

Die untenstehende Tabelle entspricht der Systemorganklassifizierung der MedDRA-Terminologie (SOC und Bevorzugte Begriffe).

Die Häufigkeiten wurden nach der folgenden Regel beurteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

MedDRA-Systemorganklasse	Bevorzugter Begriff	Häufigkeit
<i>Nebenwirkungen in Studien zur Retroperitoneal- oder Intraabdominalchirurgie</i>		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Abdominaler Abszess	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie	Häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Koagulopathie	Häufig
<i>Nebenwirkungen in der Studie zur Gefäßchirurgie</i>		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Transplantatinfektion, Staphylokokken-Infektion	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Hämatome	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Periphere Ödeme	Gelegentlich
Untersuchungen	Erniedrigte Hämoglobinwerte	Gelegentlich
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Blutungen an der Einschnittstelle Verschlussereignis bei Gefäßtransplantat Wunde Postoperative Hämatome Postoperative Komplikationen mit der Wunde	Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich
<i>Nebenwirkungen in Studien zur Neurochirurgie</i>		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Meningitis	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Pseudomeningozele Intrakranielle Hypotonie (Liquor-Leckage) Liquor-Rhinorrhoe Kopfschmerzen Hydrocephalus Subdurales Hygrom	Gelegentlich Häufig Häufig Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Hämatome	Gelegentlich

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nebenwirkungen in Studien zur Retroperitoneal- oder Intraabdominalchirurgie

Bei den 135 Patienten, die sich einer retroperitonealen oder intraabdominalen Operation unterzogen (67 Patienten wurden mit EVICEL und 68 Patienten mit einem Kontrollpräparat behandelt), stand nach Einschätzung der Prüfer keine Nebenwirkung in ursächlichem Zusammenhang mit der Studienbehandlung. Der Sponsor beurteilte jedoch drei (3) schwerwiegende Nebenwirkungen (ein abdominaler Abszess in der EVICEL-Gruppe und ein abdominaler und ein Beckenabszess in der Kontrollgruppe) als möglicherweise mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehend. In einer Studie an Kindern und Jugendlichen mit 40 Patienten (20 Patienten wurden mit EVICEL behandelt und 20 waren Kontrollpersonen) wurden zwei Nebenwirkungen (Pyrexie und Koagulopathie) vom Prüfer als möglicherweise in ursächlichem Zusammenhang mit EVICEL stehend angesehen.

Nebenwirkungen – Gefäßchirurgie

In einer kontrollierten Studie mit 147 Patienten, die ein Gefäßtransplantat erhielten (75 Patienten in der EVICEL- und 72 Patienten in der Kontrollgruppe), trat bei insgesamt 16 Patienten während der Beobachtungsdauer eine Transplantatthrombose/ein Verschlussereignis auf. Die Ereignisse waren in beiden Behandlungsarmen gleich verteilt mit jeweils 8 Ereignissen in der EVICEL- und der Kontrollgruppe.

Es wurde nach Zulassung eine nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsstudie mit 300 Patienten durchgeführt, die sich einer Gefäßoperation unter Verwendung von EVICEL unterzogen. Die Überwachung der Sicherheit konzentrierte sich auf spezifische Nebenwirkungen der Transplantatdurchgängigkeit, thrombotische Ereignisse und Blutungen. Während der Studie wurden keine Nebenwirkungen berichtet.

Nebenwirkungen – Neurochirurgie

In einer kontrollierten Studie mit 139 Patienten, die sich einem neurochirurgischen Wahleingriff unterzogen (89 Patienten in der EVICEL- und 50 in der Kontrollgruppe), traten bei insgesamt 7 mit EVICEL behandelten Patienten neun unerwünschte Ereignisse auf, die möglicherweise mit dem Studienprodukt in Zusammenhang standen. Dazu gehörten intrakranielle Hypotonie (Liquor-Leckage), Liquor-Rhinorrhoe, Meningitis, Kopfschmerzen, Hydrocephalus, subdurales Hygrom und Hämatom.

Die Inzidenz von Liquor-Leckage und die Inzidenz von Infektionen des OP-Situs wurden als Sicherheits-Endpunkte in der Studie überwacht. 30 Tage postoperativ war die Inzidenz von Infektionen des OP-Situs bei beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Eine postoperative Liquor-Leckage trat innerhalb von 30 Tagen nach OP bei 4/89 (4,5 %) der mit EVICEL behandelten Patienten (zwei Fälle von Liquor-Leckage mit gestörter Wundheilung und zwei Fälle von Rhinorrhoe) und bei 1/50 (2,0 %) der mit zusätzlichen Nähten behandelten Patienten auf.

Bei Kindern und Jugendlichen trat bei 1/26 Patienten (3,8 %), die mit EVICEL behandelt wurden, eine schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkung in Form einer Pseudomeningozele auf, die vom Sponsor als möglicherweise mit EVICEL zusammenhängend eingestuft wurde. In der Kontrollgruppe trat bei 4/14 Patienten (28,6 %) eine Pseudomeningozele auf (siehe 5.1 für die Beschreibung der Studie).

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: Lokale Hämostatika, Kombinationen, ATC-Code: B02BC30

Wirkmechanismus

Das Fibrinadhäsionssystem leitet die letzte Phase der physiologischen Blutgerinnung ein. Durch die Spaltung von Fibrinogen zu Fibrinmonomeren und Fibrinopeptiden wird Fibrinogen zu Fibrin umgewandelt. Die Fibrinmonomere lagern sich zusammen und bilden einen Fibrinpfropf. Faktor XIIIa, die durch Thrombin aktivierte Form von Faktor XIII, bewirkt eine Vernetzung von Fibrin. Sowohl für die Umwandlung von Fibrinogen als auch für die Vernetzung von Fibrin werden Calciumionen benötigt. Mit fortschreitender Wundheilung kommt es durch die Einwirkung von Plasmin zu einer gesteigerten fibrinolytischen Aktivität und zum Zerfall von Fibrin zu Fibrinabbauprodukten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Hämostase und Nahtunterstützung wurden in klinischen Studien aufgezeigt mit insgesamt 147 Patienten (von denen 75 mit EVICEL und 72 als Kontrolle behandelt wurden), die sich einer Gefäßoperation mit PTFE-Implantaten unterzogen, und mit insgesamt 135 Patienten (von denen 66 mit EVICEL und 69 mit einem Kontrollpräparat behandelt wurden), die sich einer retroperitonealen oder intraabdominalen Operation unterzogen.

Die Wirksamkeit von EVICEL zur Abdichtung von Nahtlinien beim Verschluss der Dura mater wurde bei 139 Patienten (89 mit EVICEL behandelt und 50 Kontrollen) nachgewiesen, die sich Kraniotomie- / Kraniektomie-Eingriffen unterzogen.

Kinder und Jugendliche

Für diese Population liegen die folgenden pädiatrischen Daten vor, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von EVICEL in dieser Population belegen.

- Von den 135 Patienten, die sich einer retroperitonealen oder intraabdominalen Operation unterzogen und in der kontrollierten Studie mit EVICEL teilnahmen, waren 4 der mit EVICEL behandelten Patienten Kinder und Jugendliche. Davon waren 2 Kinder im Alter von 2 bzw. 5 Jahren und 2 waren Jugendliche im Alter von 16 Jahren.

Es wurde eine randomisierte kontrollierte klinische Studie an Kindern und Jugendlichen zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von EVICEL als Ergänzung zur Hämostase bei Weichteilblutungen oder Blutungen parenchymatöser Organe an 40 Patienten (20 mit EVICEL behandelt, 20 Kontrollpersonen) durchgeführt. Das Alter der Patienten lag zwischen 11 Monaten und 17 Jahren. Die Daten aus dieser Studie stimmen mit den Ergebnissen der vorherigen Studie zur Retroperitoneal- und Intraabdominalchirurgie überein, welche die Nicht-Unterlegenheit der hämostatischen Wirksamkeit von EVICEL nachwies.

Darüber hinaus wurde eine pädiatrische, randomisierte, kontrollierte klinische Studie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von EVICEL als Zusatz zur Nahtlinienversiegelung beim Dura-Mater-Verschluss durchgeführt, um einen intraoperativen wasserdichten Verschluss bei 40 Patienten (26 mit EVICEL behandelte und 14 Kontrollpatienten) zu erreichen, die sich einer Kraniotomie oder Kraniektomie unterzogen. Die Altersspanne der Patienten in der Studie reichte von 7 Monaten bis zu 17 Jahren. Die Daten aus dieser Studie stimmen mit dem bekannten Sicherheitsprofil von EVICEL bei erwachsenen Patienten überein (siehe auch Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

EVICEL 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 Absorption 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 Absorption biologisch inaktiver Peptide stattfand und im Plasma nach 6–8 Stunden eine Maximalkonzentration (C_{\max}) erreicht wurde. 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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien an Bakterien zur Bestimmung der Mutagenität waren negativ für Thrombin allein, den wirksamen Bestandteil biologischen Ursprungs (mit Fibrinogen, Citrat, Glycin, Tranexamsäure und Argininhydrochlorid), TnBP allein und Triton X-100 allein in allen getesteten Konzentrationen. Alle Konzentrationen der Kombination aus TnBP und Triton X-100 ergaben ein negatives Ergebnis in Assays zur Bestimmung der Mutagenität in Säugetierzellen, Chromosomenaberrationen und Induktion von Mikrokernen.

Nach lokaler Anwendung verläuft der Übergang von Thrombin ins Plasma langsam und besteht in der Hauptsache aus Thrombinabbauprodukten, die eliminiert werden.

Es sind keine toxischen Effekte aufgrund der bei der Virusinaktivierung verwendeten Detergenzien im Lösungsmittel (TnBP und Triton X-100) zu erwarten, weil die Restkonzentrationen unter 5 µg/ml liegen.

In Neurotoxizitätsstudien mit EVICEL bestätigte sich, dass die subdurale Anwendung bei Kaninchen nicht mit Anzeichen einer Neurotoxizität einherging. Verhaltensneurologische Beobachtungen über einen Zeitraum von 14±1 Tagen lieferten keine auffälligen Befunde. Es wurden keine größeren makroskopischen Anzeichen einer lokalen Unverträglichkeit und keine behandlungsbedingten makroskopischen Auffälligkeiten festgestellt. Die Liquoranalyse ergab keine auffälligen Hinweise auf eine Entzündung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Durchstechflasche mit Human-Fibrinogen

Argininhydrochlorid

Glycin

Natriumchlorid

Natriumcitrat

Calciumchlorid

Wasser für Injektionszwecke

Durchstechflasche mit Human-Thrombin

Calciumchlorid

Human-Albumin

Mannitol

Natriumacetat

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Innerhalb der 2-jährigen Haltbarkeitsdauer können ungeöffnete Durchstechflaschen nach dem Auftauen bei 2 °C bis 8 °C und vor Licht geschützt bis zu 30 Tage lang aufbewahrt werden. Die Durchstechflaschen können bei Raumtemperatur bis zu 24 Stunden aufbewahrt werden. Nach Ablauf dieses Zeitraums muss das Produkt entweder verwendet oder entsorgt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Gefrierschrank bei mindestens –18 °C lagern. Nach dem Auftauen nicht wieder einfrieren. Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Die Durchstechflaschen müssen aufrecht stehend aufbewahrt werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach dem Auftauen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3. Das neue Haltbarkeitsdatum bei 2 °C bis 8 °C ist auf dem Karton zu vermerken, sollte das vom Hersteller auf dem Karton und dem Etikett aufgedruckte Haltbarkeitsdatum jedoch nicht überschreiten. Nach Ablauf dieses Zeitraums muss das Produkt verwendet oder entsorgt werden.

Nach Aufziehen in den Applikator muss das Produkt jedoch sofort verwendet werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung EVICEL enthält zwei separate Durchstechflaschen (Glastyp I) mit Gummistopfen (Typ I), die jeweils 1 ml, 2 ml oder 5 ml Lösung Human-Fibrinogen bzw. Human-Thrombin enthalten.

Ein Applikator und geeignete Zuhörspitzen sind separat erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Gebrauchsanleitung ist außerdem in dem für medizinisches Fachpersonal vorgesehenen Teil der Packungsbeilage beschrieben.

Die Lösungen sind klar oder leicht opalisierend. Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen enthalten, dürfen nicht verwendet werden.

▪ Auftauen

Zum Auftauen der Durchstechflaschen ist eine der folgenden Vorgehensweisen anzuwenden:
2 °C–8 °C (Kühlschrank): Durchstechflaschen tauen innerhalb von 1 Tag auf oder
20 °C–25 °C (Raumtemperatur): Durchstechflaschen tauen innerhalb von 1 Stunde auf oder
37 °C (z. B. Wasserbad unter Anwendung einer aseptischen Technik oder durch Anwärmen der Durchstechflaschen in der Hand): Die Durchstechflaschen sollten innerhalb von 10 Minuten auftauen

und dürfen nicht länger als 10 Minuten bzw. bis zum vollständigen Auftauen bei dieser Temperatur verbleiben. Die Temperatur darf 37 °C nicht übersteigen.

Vor dem Gebrauch muss das Produkt eine Temperatur von 20–30 °C angenommen haben.

Zusammensetzen des Applikators

EVICEL sollte nur mit dem EVICEL-Applikator (mit CE-Kennzeichnung) und wahlweise mit Zubehörspitzen für diesen Applikator aufgetragen werden. In der Applikator- und der Zubehörspitzenpackung befinden sich Broschüren mit ausführlichen Gebrauchsanleitungen für EVICEL in Verbindung mit dem Applikator und den optionalen Zubehörspitzen. Die als Zubehör erhältliche Applikationsspitze sollte nur von Personen eingesetzt werden, die über entsprechende Erfahrungen in der laparoskopischen, der Laparoskopie-assistierten oder der offenen Chirurgie verfügen.

Den Inhalt der beiden Durchstechflaschen in den Applikator aufziehen und wie in der Gebrauchsanleitung aus der Applikatorpackung angegeben, vorgehen. Beide Spritzen sollten mit den gleichen Volumen gefüllt sein und dürfen keine Luftblasen enthalten. Für die Zubereitung von EVICEL für die Verwendung sind keine Nadeln erforderlich.

▪ **Auftropfen**

Die Spitze des Applikators so nahe an die Gewebeoberfläche wie möglich halten, aber ohne das Gewebe während des Auftragens zu berühren, und einzelne Tropfen auf die zu behandelnde Fläche auftragen. Falls die Applikatorspitze verstopft, kann die Katheterspitze in Abständen von 0,5 cm zurückgeschnitten werden.

▪ **Aufsprühen**

Zur Vermeidung der Gefahr einer möglichen lebensbedrohlichen Luft- oder Gasembolie darf EVICEL nur mit unter Druck stehendem CO₂-Gas (siehe Tabelle unten) aufgesprüht werden.

Der Druckregler sollte gemäß den Anweisungen des Herstellers angewendet werden.

Den kurzen Schlauch an dem Applikator mit dem Luer-Lock-Steckerende des langen Gasschlauchs verbinden. Die Luer-Lock-Buchse des Gasschlauchs (mit dem bakteriostatischen 0,2-µm-Filter) an einen Druckregler anschließen. Der Druckregler ist nach den Anleitungen des Herstellers zu verwenden.

Bei der Applikation von EVICEL mit einem Spraygerät muss sichergestellt werden, dass der Druck und der Abstand vom Gewebe gemäß der folgenden Tabelle innerhalb des vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen für dieses Produkt empfohlenen Bereichs liegen:

Operation	Zu verwendendes Sprayset	Zu verwendende Applikatorspitzen	Zu verwendender Druckregler	Empfohlener Abstand vom Zielgewebe	Empfohlener Spraydruck
Offene Operation	EVICEL Applikator	Flexible Spitze, 6 cm	Omrix Druckregler	10–15 cm (4-6 Zoll)	20–25 psi (1,4–1,7 bar)
		Starre Spitze, 35 cm			
Flexible Spitze, 45 cm		4–10 cm (1,6-4 Zoll)		15–20 psi (1,0–1,4 bar)	
Starre Spitze, 35 cm					
Laparoskopische Verfahren					

		Flexible Spitze, 45 cm			20 psi (1,4 bar)
--	--	---------------------------	--	--	---------------------

Das Produkt sollte in kurzen Stößen (0,1–0,2 ml) auf die Gewebeoberfläche aufgetragen werden, um eine dünne und gleichmäßige Schicht zu bilden. EVICEL bildet einen klaren Film über der Applikationsfläche.

Beim Aufsprühen von EVICEL sollten Veränderungen von Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung und endexpiratorischem CO₂ wegen der Gefahr einer möglichen Gasembolie überwacht werden.

Bei der Verwendung von Zubehörspitzen mit diesem Produkt sollte die Gebrauchsanweisung der Spitzen befolgt werden.

▪ **Entsorgung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist gemäß den örtlichen Bestimmungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06. Oktober 2008
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. August 2018

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 DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- 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**

A. HERSTELLER DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

Human-Fibrinogen und Human-Thrombin
Omrix Biopharmaceuticals Ltd.
Plasma Fractionation Institute (Omrix-PFI)
MDA Blood Bank
Sheba Hospital
Ramat Gan 5262000
POB 888
Kiryat Ono 5510801
Israel

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

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (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 Arzneimittelkontrolllabor oder einem zu diesem Zweck benannten Labor vorgenommen.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER 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).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, sollten beide gleichzeitig vorgelegt werden.

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Gemäß der Entscheidung der Europäischen Kommission über das Verfahren EMEA/H/C/000898/A20/0018 zur Minderung des Risikos potentiell lebensbedrohlicher Luft-/Gasembolien, wenn das Produkt mit höheren als den empfohlenen Drücken und/oder zu geringem Abstand von der Geweboberfläche aufgesprüht wird, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Folgendes gewährleisten:

- Wenn EVICEL unter Verwendung von unter Druck stehendem Gas gesprüht wird, muss als Gas Kohlendioxid verwendet werden, da aufgrund der höheren Löslichkeit von Kohlendioxid im Blut, das Risiko für Embolien geringer ist.
- EVICEL darf nicht endoskopisch aufgesprüht werden, wenn der empfohlene minimale Sicherheitsabstand zum Gewebe nicht eingehalten werden kann.
- Druckregler dürfen beim Aufsprühen von EVICEL nicht den Höchstdruck von 1,7 bar überschreiten und enthalten Etiketten mit den empfohlenen Druck- und Abstandsangaben.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss gewährleisten, dass alle Anwender der Spray-Applikation dieses Produkts Folgendes erhalten:

- Etiketten für den Druckregler mit den korrekten Druck- und Abstandsangaben bei offenen und laparoskopischen Verfahren
- Eine Warnkarte mit korrekten Druck- und Abstandsangaben für die Spray-Applikation bei offenen und laparoskopischen Verfahren
- Einen Anhänger, der am Luftschlauch des Geräts angebracht wird und Anwendungshinweise enthält. Wenn der Anhänger zusammen mit dem Medizinprodukt geliefert wird, sollte er mittels eines Änderungsverfahrens in die Packungsbeilage eingegliedert werden.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss gewährleisten, dass in jedem Mitgliedsstaat, indem EVICEL in Verkehr gebracht wird, alle medizinischen Fachkräfte, die EVICEL anwenden, Schulungsmaterial erhalten, um das Bewusstsein hinsichtlich des Risikos lebensbedrohlicher Gasembolien bei falscher Spray-Applikation des Produkts zu steigern und Anweisungen zur Handhabung dieses Risikos zu geben:

- **Das Schulungsmaterial** muss Folgendes enthalten:
 - Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)
 - Den Abschnitt der aktuellen Packungsbeilage mit der Bezeichnung „Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt“
 - Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal
- **Das Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal** muss über Folgendes informieren:

- Risiko lebensbedrohlicher Gasembolien bei falscher Spray-Applikation des Produkts
- Ausschließliche Verwendung von unter Druck stehendem CO₂
- Beschränkung der Anwendung auf offene und laparoskopische Chirurgie. Folgende Mindestsprayabstände müssen eingehalten werden:
 - offene Chirurgie mindestens 10 cm
 - laparoskopische Chirurgie mindestens 4 cm, wenn der Mindestsprayabstand korrekt beurteilt werden kann.
- Korrekter Druck und Abstand vom Gewebe, je nach Art des chirurgischen Eingriffs (offen oder laparoskopisch)
- Erforderliches Trocknen der Wundoberfläche vor dem Auftragen von EVICEL mittels Standardtechniken (z. B. intermittierende Anwendung von Kompressen, Tupfern, Absauggeräten).
- Erforderliche enge Überwachung von Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung und endexpiratorischem CO₂ während des Aufsprühens des Produkts wegen einer möglichen Gasembolie.
- Empfohlene Druckregler im Einklang mit den Herstellerempfehlungen und den Anwendungshinweisen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Der genaue Inhalt und das Format des Schulungsmaterials und Schulungsprogramms einschließlich Kommunikationsmedien, Modalitäten des Vertriebs und alle anderen Aspekte des Programms müssen mit der zuständigen nationalen Behörde vereinbart werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EVICEL Lösungen für Fibrinkleber
Human-Fibrinogen, Human-Thrombin

2. WIRKSTOFF(E)

Die Wirkstoffe sind folgende:

Komponente 1: 1 Durchstechflasche mit 1 ml gerinnungsfähigem Human-Protein (50–90 mg/ml)

Komponente 2: 1 Durchstechflasche mit 1 ml Human-Thrombin (800- 1200 I.E./ml)

Die Wirkstoffe sind folgende:

Komponente 1: 1 Durchstechflasche mit 2 ml gerinnungsfähigem Human-Protein (50–90 mg/ml)

Komponente 2: 1 Durchstechflasche mit 2 ml Human-Thrombin (800–1200 I.E./ml)

Die Wirkstoffe sind folgende:

Komponente 1: 1 Durchstechflasche mit 5 ml gerinnungsfähigem Human-Protein (50–90 mg/ml).

Komponente 2: 1 Durchstechflasche mit 5 ml Human-Thrombin (800–1200 I.E./ml)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Human-Fibrinogen: Argininhydrochlorid, Glycin, Natriumchlorid, Natriumcitrat, Calciumchlorid, Wasser für Injektionszwecke.

Human-Thrombin: Calciumchlorid, Human-Albumin, Mannitol, Natriumacetat, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSEFORM UND INHALT

Lösungen für Fibrinkleber.

1 Durchstechflasche mit 1 ml gerinnungsfähigem Human-Protein

1 Durchstechflasche mit 1 ml Human-Thrombin

1 Durchstechflasche mit 2 ml gerinnungsfähigem Human-Protein

1 Durchstechflasche mit 2 ml Human-Thrombin

1 Durchstechflasche mit 5 ml gerinnungsfähigem Human-Protein

1 Durchstechflasche mit 5 ml Human-Thrombin

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

Nicht intravaskulär anwenden.

8. VERFALLDATUM

Verw. bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Aufrecht stehend aufbewahren.

Nach dem Auftauen nicht wieder einfrieren.

Im Umkarton bei mindestens $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ vor Licht geschützt aufbewahren. Ungeöffnete

Durchstechflaschen nach dem Auftauen im Umkarton bei $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis zu 30 Tage aufbewahren, beginnend am:

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

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 KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

EVICEL Lösungen für Fibrinkleber
Human-Fibrinogen:

Komponente 1: Gerinnungsfähiges Human-Protein 50–90 mg/ml

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zur epiläsionalen Anwendung.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 ml
2 ml
5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Anzuwenden als 2-Komponenten-Produkt mittels Applikator.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

EVICEL Lösungen für Fibrinkleber
Human-Thrombin:
Komponente 2: Human-Thrombin 800-1200 I.E./ml

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zur epiläsionalen Anwendung.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 ml
2 ml
5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Anzuwenden als 2-Komponenten-Produkt mittels Applikator.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

EVICEL Lösungen für Fibrinkleber

Human-Fibrinogen
Human-Thrombin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- 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. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist EVICEL und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von EVICEL beachten?
3. Wie ist EVICEL anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist EVICEL aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist EVICEL und wofür wird es angewendet?

EVICEL ist ein Human-Fibrinkleber, dessen Packung zwei separate Durchstechflaschen mit jeweils 1 ml, 2 ml oder 5 ml Human-Fibrinogen bzw. Human-Thrombin enthält.

Ein Applikator und geeignete Zubehorspitzen sind separat erhältlich.

Fibrinogen ist ein Konzentrat eines gerinnungsfähigen Proteins, und Thrombin ist ein Enzym, welches die Verbindung des gerinnungsfähigen Proteins bewirkt. Wenn die beiden Komponenten zusammengemischt werden, tritt daher eine sofortige Gerinnung ein.

EVICEL wird bei Erwachsenen bei chirurgischen Eingriffen zur Verringerung von Blutungen während und nach der Operation angewendet.

EVICEL kann in der Gefäßchirurgie und bei chirurgischen Eingriffen an der hinteren Bauchwand eingesetzt werden. EVICEL kann auch zur Unterstützung des wasserdichten Verschlusses der Hirnhäute (Dura mater) bei neurochirurgischen Eingriffen verwendet werden, wenn andere chirurgische Techniken nicht geeignet sind.

Es kann auf die zu behandelnde Fläche aufgetropft oder aufgesprüht werden, wo es eine dünne Schicht bildet, welche das Gewebe versiegelt und die Blutung stoppt.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von EVICEL beachten?

EVICEL darf nicht angewendet werden:

- Wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen aus menschlichem Blut hergestellte Produkte oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile von EVICEL sind. Solche allergischen

Reaktionen können sich durch Anzeichen wie Nesselausschlag, Ausschlag, Engegefühl im Brustkorb, Pfeifatmung, Blutdruckabfall und Atemschwierigkeiten äußern. Treten diese Symptome auf, muss die Anwendung sofort abgebrochen werden.

- EVICEL darf nicht intravaskulär angewendet werden.
- EVICEL darf nicht bei endoskopischen Operationen verwendet werden. Für Laparoskopie siehe Empfehlungen unten.
- EVICEL darf nicht für die Abdichtung der Nahtlinie in der Dura mater verwendet werden, wenn nach dem Vernähen Spalten von mehr als 2 mm verbleiben.
- EVICEL darf nicht als Kleber für die Fixierung von Dura-Patches verwendet werden.
- EVICEL darf nicht als Versiegler verwendet werden, wenn die Dura mater nicht vernäht werden kann.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Zur Vermeidung der Gefahr einer lebensbedrohlichen Luft- oder Gasembolie darf EVICEL nur mit unter Druck stehendem CO₂-Gas aufgesprüht werden.
- Vor dem Auftragen von EVICEL muss die Wundoberfläche mittels Standardtechniken getrocknet werden (z. B. intermittierende Anwendung von Kompressen, Tupfern, Absauggeräten).
- Wenn EVICEL während einer Operation angewendet wird, muss der Chirurg sicherstellen, dass es nur auf die Gewebeoberfläche aufgetragen wird. EVICEL darf nicht in Gewebe oder Blutgefäße injiziert werden, weil es dort einen Pfropf bilden würde, der tödlich sein kann.
- Die Anwendung von EVICEL wurde bei folgenden Eingriffen nicht untersucht. Daher liegen keine Informationen vor, die die Wirksamkeit des Präparats bei diesen Eingriffen nachweisen:
 - Kleben von Gewebe;
 - Gehirn- oder Rückenmarksoperationen außer zur Unterstützung des wasserdichten Verschlusses der Hirnhäute (Dura mater);
 - Kontrollieren von Blutungen in Magen oder Darm durch Auftragen des Präparats über ein Endoskop (Sonde);
 - Kleben bei chirurgischen Eingriffen am Darm.
 - Kleben bei transphenoidalen und otoneurochirurgischen Eingriffen.
- Es ist nicht bekannt, ob eine Strahlentherapie die Wirksamkeit von Fibrinklebern beeinträchtigen könnte, wenn sie für die Abdichtung von Nahtlinien in der Neurochirurgie verwendet werden.
- Die Verwendung von EVICEL während neurochirurgischen Eingriffen bei Patienten, die auch mit Implantaten oder Dura-Patches behandelt werden, wurde bislang nicht in klinischen Studien untersucht.
- Vor der Verwendung von EVICEL zur Abdichtung der Dura-Nahtlinie sollte die Blutung gestoppt werden.
- EVICEL wird als dünne Schicht aufgetragen. Eine zu dicke Schicht kann die Wirksamkeit des Produkts und den Wundheilungsprozess negativ beeinflussen.

Bei der Verwendung von Spraygeräten mit Druckreglern zur Verabreichung von EVICEL sind lebensbedrohliche Luft- oder Gasembolien aufgetreten. Diese Zwischenfälle stehen offensichtlich in Zusammenhang mit der Anwendung des Spraygeräts bei höheren als den empfohlenen Drücken und/oder zu geringem Abstand von der Gewebeoberfläche. Die Spray-Applikation von EVICEL darf nur verwendet werden, wenn der Sprayabstand exakt beurteilt werden kann, besonders während einer Laparoskopie. Der Sprayabstand vom Gewebe und der Druck müssen innerhalb der vom Hersteller empfohlenen Bereiche liegen (siehe Tabelle in Abschnitt Gebrauchsanweisung). Beim Aufsprühen von EVICEL sollten Veränderungen von Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung und endexpiratorischem CO₂ wegen der Gefahr einer möglichen Luft- oder Gasembolie überwacht

werden. Für Spraygeräte und Zubehörspitzen gibt es Gebrauchsanweisungen mit Empfehlungen für Druckbereiche und Abstände zur Geweboberfläche, die sorgfältig zu befolgen sind.

- Benachbarte Bereiche müssen geschützt werden, um zu gewährleisten, dass EVICEL nur auf die zu behandelnde Oberfläche aufgetragen wird.
- Wie bei jedem proteinhaltigen Präparat können Überempfindlichkeitsreaktionen vom Allergietyp auftreten. Solche Überempfindlichkeitsreaktionen können sich unter anderem durch Nesselausschlag, Hautausschlag, Engegefühl in der Brust, Pfeifatmung, Blutdruckabfall und einem anaphylaktischen Schock äußern. Treten diese Symptome auf, muss die Anwendung sofort abgebrochen werden.
- Bei der Herstellung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Plasma werden bestimmte Maßnahmen getroffen, um die Übertragung von Infektionen auf Patienten zu verhindern. Dazu gehören die sorgfältige Auswahl der Blut- und Plasmaspender, um sicherzustellen, dass Personen, bei denen es sich um potenzielle Infektionsträger handeln könnte, ausgeschlossen sind, sowie das Testen jeder Blutspende und aller Plasmapools auf Anzeichen von Viren/Infektionen. Die Hersteller dieser Produkte führen außerdem Maßnahmen bei der Verarbeitung des Blutes bzw. des Plasmas durch, die Viren inaktivieren oder entfernen können. Trotz dieser Maßnahmen 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 unbekannt oder neu auftretende Viren und sonstige Arten von Infektionen.

Die bei der Herstellung von Fibrinogen und Thrombin getroffenen Maßnahmen gelten als wirksam gegen umhüllte Viren wie das humane Immunschwächevirus (HIV), das Hepatitis-B-Virus und das Hepatitis-C-Virus sowie gegen das unbehüllte Hepatitis-A-Virus. Die eingesetzten Maßnahmen sind gegen Parvovirus B19 möglicherweise von begrenzter Wirksamkeit. Eine Infektion mit Parvovirus B19 kann bei Schwangeren (Infektion des Fetus) und bei Personen mit Immunschwäche oder bestimmten Anämieformen (z. B. Sichelzellenkrankheit oder hämolytische Anämie) schwerwiegend sein.

Das medizinische Fachpersonal protokolliert den Namen und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels, um etwaige mögliche Infektionsquellen rückverfolgen zu können.

Kinder und Jugendliche

Es liegen pädiatrische Daten vor, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von EVICEL in dieser Population belegen.

Anwendung von EVICEL zusammen mit anderen Arzneimitteln

Bitte sagen Sie Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, vor kurzem angewendet haben oder möglicherweise anwenden werden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen nicht genügend Informationen vor, um eine Aussage darüber zu treffen, ob mit der Anwendung von EVICEL während der Schwangerschaft oder Stillzeit besondere Risiken einhergehen. Da EVICEL jedoch bei einem chirurgischen Eingriff verwendet wird, sollten Sie alle Risiken des Eingriffs mit Ihrem Arzt besprechen, falls Sie schwanger sind oder stillen.

3. Wie ist EVICEL anzuwenden?

Ihr behandelnder Arzt wird EVICEL während der Operation einsetzen. Während Ihrer Operation tropft oder sprüht Ihr Arzt EVICEL mit einem Applikator auf das Gewebe auf. Dieser Applikator gestattet es, die beiden Bestandteile von EVICEL gleichzeitig und in der gleichen Menge aufzutragen,

und gewährleistet deren gleichmäßige Vermischung, damit der Kleber optimale Wirkung entfalten kann.

Die aufzutragende Menge von EVICEL hängt von der Oberfläche des während der Operation zu behandelnden Gewebes ab. Das Präparat wird sehr kleinen Mengen auf das Gewebe aufgetropft oder in kurzen Spraystößen (0,1–0,2 ml) aufgesprüht, um eine dünne, gleichmäßige Schicht zu bilden. Kann die Blutung mit einer einzigen Schicht EVICEL nicht gestoppt werden, kann eine zweite Schicht aufgetragen werden.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die folgenden Nebenwirkungen, die bei klinischen Studien auftraten, wurden mit der Verwendung von EVICEL in Zusammenhang gebracht:

Schwerwiegendste Nebenwirkungen

- Wässrige Flüssigkeit, die aus Ihrer Wunde oder Nase austritt (Liquor-Leckage/Liquor-Rhinorrhoe). Die Häufigkeit der Nebenwirkung war häufig (kann bis zu 1 von 10 Patienten betreffen).
- Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen (wegen subduralem Hygrom, einer Ansammlung von Liquor im Subduralraum). Die Häufigkeit der Nebenwirkung war gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Patienten betreffen).
- Fieber oder anhaltende Verstopfung, Blähungen (aufgrund von Bauchhöhlenabszess). Die Häufigkeit der Nebenwirkung war häufig (kann bis zu 1 von 10 Patienten betreffen).
- Ansammlung von Liquor zwischen den Geweben, die die Duraschicht umgeben, aufgrund des Austretens der Flüssigkeit, die normalerweise das Gehirn umgibt (Pseudomeningozele). Die Häufigkeit der Nebenwirkung war gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Patienten betreffen).
- Taubheitsgefühl oder Schmerzen in Ihren Extremitäten, Veränderung der Hautfarbe (wegen Verschluss des Transplantats oder Thrombose). Die Häufigkeit dieser Nebenwirkung war „gelegentlich“ (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen).

Wenn Sie eines der oben genannten Symptome oder irgendwelche anderen Symptome in Verbindung mit Ihrer Operation bemerken, kontaktieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt oder Chirurgen. Wenn Sie sich unwohl fühlen, informieren Sie bitte sofort Ihren Arzt, auch wenn Ihre Symptome von den oben beschriebenen abweichen.

Sonstige Nebenwirkungen

Zu den sonstigen häufigen Nebenwirkungen, die bei klinischen Studien mit EVICEL berichtet wurden (d. h. sie können bis zu 1 von 10 Personen betreffen), gehören Fieber und Blutgerinnungsprobleme. Die Häufigkeit all dieser Nebenwirkungen war „häufig“.

Zu den gelegentlichen Nebenwirkungen, die bei klinischen Studien mit EVICEL berichtet wurden (d. h. sie können bis zu 1 von 100 Personen betreffen), gehören Meningitis, Ansammlung von Liquorflüssigkeit in Gehirnhohlräumen (Hydrocephalus), Infektion, Bluterguss (Hämatom), Schwellung, erniedrigter Hämoglobinwert und postoperative Wundkomplikationen (einschließlich Blutung oder Infektion).

EVICEL ist ein Fibrinkleber. Fibrinkleber können allgemein in seltenen Fällen (bei bis zu 1 von 1000 Patienten) eine allergische Reaktion auslösen. Wenn Sie allergisch reagieren, kann bei Ihnen möglicherweise mindestens eines der folgenden Symptome auftreten: Hautausschlag, Nesselausschlag oder Quaddeln, Engegefühl in der Brust, Schüttelfrost, Gesichtsrötung, Kopfschmerzen, Blutdruckabfall, Lethargie, Übelkeit, Ruhelosigkeit, beschleunigter Puls, Kribbeln, Erbrechen oder Pfeifatmung. Bislang sind bei mit EVICEL behandelten Patienten keine allergischen Reaktionen berichtet worden.

Es besteht außerdem die theoretische Möglichkeit, dass Sie Antikörper gegen die in EVICEL enthaltenen Proteine bilden, welche die Blutgerinnung behindern. Die Häufigkeit dieser Art von Ereignis ist nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Ihren Apotheker oder Ihre Krankenschwester. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist EVICEL aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Die Durchstechflaschen müssen aufrecht stehend aufbewahrt werden.

Im Gefrierschrank bei mindestens -18 °C aufbewahren.

Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nach dem Auftauen nicht wieder einfrieren.

Ungeöffnete Durchstechflaschen können nach dem Auftauen bei 2 °C bis 8 °C und vor Licht geschützt bis zu 30 Tage lang aufbewahrt werden, ohne sie in diesem Zeitraum erneut einzufrieren. Das neue Haltbarkeitsdatum bei 2 °C bis 8 °C ist auf dem Karton zu vermerken, sollte das vom Hersteller auf dem Karton und dem Etikett aufgedruckte Haltbarkeitsdatum jedoch nicht überschreiten. Nach Ablauf dieses Zeitraums muss das Produkt verwendet oder entsorgt werden.

Die Fibrinogen- und Thrombin-Komponenten sind bei Raumtemperatur bis zu 24 Stunden lang stabil. EVICEL nach Erreichen der Raumtemperatur nicht wieder einfrieren.

Nach Aufziehen in den Applikator müssen sie jedoch sofort verwendet werden. Nicht verwendetes Material nach 24 Stunden bei Raumtemperatur entsorgen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was EVICEL enthält

Das Präparat enthält folgende Wirkstoffe:

Komponente 1: Gerinnungsfähiges Human-Protein enthält hauptsächlich Fibrinogen und Fibronektin ($50\text{--}90\text{ mg/ml}$)

Komponente 2: Human-Thrombin ($800\text{--}1200\text{ I.E./ml}$)

Sonstige Bestandteile:

Komponente 1: Argininhydrochlorid, Glycin, Natriumchlorid, Natriumcitrat, Calciumchlorid und Wasser für Injektionszwecke.

Komponente 2: Calciumchlorid, Human-Albumin, Mannitol, Natriumacetat und Wasser für Injektionszwecke.

Wie EVICEL aussieht und Inhalt der Packung

Packungsgrößen

EVICEL ist ein Human-Fibrinkleber, dessen Packung zwei separate Glas-Durchstechflaschen enthält. Jede enthält 1 ml, 2 ml oder 5 ml Lösung von Human-Fibrinogen bzw. Human-Thrombin.

EVICEL ist in den folgenden Packungsgrößen erhältlich: 2 x 1 ml, 2 x 2 ml und 2 x 5 ml. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in allen Ländern in den Verkehr gebracht.

Ein Applikator und geeignete Zubehörspritzen sind separat erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt.

HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

Lesen Sie die folgenden Informationen, bevor Sie die Packung öffnen:

EVICEL wird steril verpackt geliefert, und es ist daher wichtig, *nur* unbeschädigte Packungen zu verwenden, die nicht geöffnet worden sind (eine erneute Sterilisation ist nicht möglich).

AUFBEWAHRUNG

Die genehmigte Haltbarkeitsdauer für EVICEL beträgt 2 Jahre Lagerung bei $\leq -18^{\circ}\text{C}$. Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Innerhalb der 2-jährigen Haltbarkeitsdauer können ungeöffnete Durchstechflaschen nach dem Auftauen bei 2°C bis 8°C (im Kühlschrank) und vor Licht geschützt bis zu 30 Tage lang aufbewahrt werden. Das Datum des Beginns der Aufbewahrung im Kühlschrank sollte in dem dafür vorgesehenen Feld auf dem Karton notiert werden. Nicht wieder einfrieren. Die Fibrinogen- und Thrombin-Komponenten sind bei Raumtemperatur bis zu 24 Stunden lang stabil. Nach Aufziehen in den Applikator müssen sie jedoch sofort verwendet werden.

Die Durchstechflaschen müssen aufrecht stehend aufbewahrt werden.

EVICEL nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Der Applikator muss bei Raumtemperatur getrennt von Fibrinogen und Thrombin aufbewahrt werden.

▪ Auftauen

Zum Auftauen der Durchstechflaschen ist eine der folgenden Vorgehensweisen anzuwenden:

2°C – 8°C (Kühlschrank): Durchstechflaschen tauen innerhalb von 1 Tag auf,

20°C – 25°C (Raumtemperatur): Durchstechflaschen tauen innerhalb von 1 Stunde auf,

37°C (z. B. Wasserbad unter Anwendung einer aseptischen Technik oder durch Anwärmen der Durchstechflaschen in der Hand): Die Durchstechflaschen sollten innerhalb von 10 Minuten auftauen und dürfen nicht länger als 10 Minuten bzw. bis zum vollständigen Auftauen bei dieser Temperatur verbleiben. Die Temperatur darf 37°C nicht übersteigen.

Vor dem Gebrauch muss das Produkt eine Temperatur von 20°C – 30°C angenommen haben.

Zubereitung

EVICEL sollte nur mit dem EVICEL-Applikator (mit CE-Kennzeichnung) und wahlweise mit einer Zubehörspitze für diesen Applikator aufgetragen werden. In der Applikator- und der Zubehörspitzenpackung befinden sich Broschüren mit ausführlichen Gebrauchsanleitungen für EVICEL in Verbindung mit dem Applikator und den optionalen Zubehörspitzen. Die als Zubehör erhältliche Applikationsspitze sollte nur von Personen eingesetzt werden, die über entsprechende Erfahrungen in der laparoskopischen, der Laparoskopie-assistierten oder der offenen Chirurgie verfügen. Das Produkt darf nur gemäß den Anweisungen und mit den dafür empfohlenen Geräten rekonstituiert und verabreicht werden.

Zur Vermeidung der Gefahr einer lebensbedrohlichen Luft- oder Gasembolie darf EVICEL nur mit unter Druck stehendem CO_2 aufgesprüht werden.

Die Lösungen sollten klar oder leicht opalisierend sein. Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen enthalten, dürfen nicht verwendet werden. Den Inhalt der beiden Durchstechflaschen in den

Applikator aufziehen und wie in der Gebrauchsanleitung aus der Applikatorpackung angegeben, vorgehen. Beide Spritzen sollten mit den gleichen Volumen gefüllt sein und dürfen keine Luftblasen enthalten. Für die Zubereitung von EVICEL sind keine Nadeln erforderlich.

Vor dem Auftragen von EVICEL muss die Wundoberfläche mittels Standardtechniken getrocknet werden (z. B. intermittierende Anwendung von Kompressen, Tupfern, Absauggeräten).

▪ **Auftropfen**

Die Spitze des Applikators so nahe an die Gewebeoberfläche wie möglich halten, aber ohne das Gewebe während des Auftragens zu berühren, und einzelne Tropfen auf die zu behandelnde Fläche auftragen. Falls die Applikatorspitze verstopft, kann die Katheterspitze in Abständen von 0,5 cm zurückgeschnitten werden.

▪ **Aufsprühen**

EVICEL darf nur mit Hilfe von unter Druck stehendem CO₂ aufgesprüht werden.

Den kurzen Schlauch an dem Applikator mit dem Luer-Lock-Steckerende des langen Gasschlauchs verbinden. Die Luer-Lock-Buchse des Gasschlauchs (mit dem bakteriostatischen 0,2-µm-Filter) an einen Druckregler anschließen. Der Druckregler ist nach den Anleitungen des Herstellers zu verwenden.

Bei der Applikation von EVICEL mit einem Spraygerät müssen der Druck und der Abstand vom Gewebe unbedingt innerhalb des vom Hersteller empfohlenen Bereichs liegen:

Operation	Zu verwenden -des Sprayset	Zu verwendende Applikatorspitzen	Zu verwendender Druckregler	Abstand vom Zielgewebe	Spraydruck
Offene Operation	EVICEL Applikator	Flexible Spitze, 6 cm	Omrix Druckregler	10–15 cm (4-6 Zoll)	20–25 psi (1,4–1,7 bar)
		Starre Spitze, 35 cm			
Flexible Spitze, 45 cm		4–10 cm (1,6-4 Zoll)		15–20 psi (1,0–1,4 bar)	
Starre Spitze, 35 cm					
Laparoskopische Verfahren	Flexible Spitze, 45 cm	20 psi (1,4 bar)			

Das Produkt sollte in kurzen Stößen (0,1–0,2 ml) auf die Gewebeoberfläche aufgetragen werden, um eine dünne und gleichmäßige Schicht zu bilden. EVICEL bildet einen klaren Film über der Applikationsfläche.

Beim Aufsprühen von EVICEL sollten Veränderungen von Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung und endexpiratorischem CO₂ wegen der Gefahr einer möglichen Gasembolie überwacht werden.

▪ **Entsorgung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist gemäß den örtlichen Bestimmungen zu entsorgen.