

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EVICEL разтвори за тъканно лепило

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активните вещества са следните:

	1 ml флакон	2 ml флакон	5 ml флакон
Компонент 1 Човешки съсирващ се протеин, съдържащ основно фибриноген и фибронектин*	50 – 90 mg	100 – 180 mg	250 – 450 mg
Компонент 2 Човешки тромбин	800 – 1200 IU	1600 – 2400 IU	4000 – 6000 IU

* Общото количество протеин е 80 – 120 mg/ml

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Разтвори за тъканно лепило

Бистри или леко опалесциращи разтвори

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

EVICEL е показан при възрастни за допълнително лечение в хирургията, когато стандартните хирургични техники са недостатъчни за подобряване на хемостазата (вж. точка 5.1).

EVICEL е показан при възрастни и за подсилване на шева при хемостаза в съдовата хирургия и за запечатване на сутурната линия при затваряне на дура матер.

4.2 Дозировка и начин на приложение

EVICEL трябва да се използва само от опитни хирурзи, обучени да прилагат EVICEL.

Дозировка

Обемът на използвания EVICEL и честотата на приложение винаги трябва да бъдат съобразявани със съответните клинични нужди на пациента.

Прилаганата доза се определя от променливи величини, които включват, без да се ограничават само до това, вида на хирургичната намеса, размера на участъка и предвиждания начин на приложение, както и броя на приложенията. Приложението на продукта трябва да се определя за всеки отделен случай от лекуващия лекар. В контролирани клинични изпитвания в съдовата хирургия са използвани индивидуални дози до 4 ml. За запечатване на сутурната линия на дура матер са употребявани дози до 8 ml, докато в ретроперитонеалната или интраабдоминалната хирургия са използвани индивидуални дози до 10 ml. При някои процедури обаче (като например травми на черния дроб) може да бъдат необходими по-големи обеми.

Първоначалният обем на прилагания продукт в избран анатомичен участък или в таргетен участък от повърхността трябва да бъде достатъчен, за да се покрие напълно участъка, за който е предназначен. Ако е необходимо, приложението може да се повтори.

Начин на приложение

EVICEL е предназначен за прилагане върху лезия.

За инструкции за подготовка на лекарствения продукт преди приложение, вижте точка 6.6. Продуктът трябва да се прилага само съгласно инструкциите и с устройствата, препоръчани за този продукт (вж. точка 6.6).

Преди да се приложи EVICEL, повърхностният участък на раната трябва да се подсуши със стандартни техники (напр. периодично поставяне на компреси, тампони, използване на аспириращи устройства).

За да се избегне рискът от потенциално животозастрашаваща въздушна или газова емболия, EVICEL трябва да се прилага като спрей само с използване на CO₂ под налягане. За приложение на спрей, вижте точки 4.4 и 6.6 за конкретни препоръки за изискваното налягане и разстояние от тъканта според хирургичната процедура и дължина на апликаторния накрайник.

Педиатрична популация

Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8 и 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

4.3 Противопоказания

EVICEL не трябва да се прилага вътресъдово.

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

EVICEL не се прилага като спрей при ендоскопски процедури. За лапароскопия вижте точка 4.4.

EVICEL не трябва да се употребява за запечатване на сутурната линия в дура матер, ако след зашиването остава отваряне по-голямо от 2 mm.

EVICEL не трябва да се употребява като лепило за фиксиране на дурални планки.

EVICEL не трябва да се употребява като лепило, когато дура матер не може да бъде защитена.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

EVICEL е предназначен само за прилагане върху лезия. Не трябва да не се прилага вътресъдово.

Ако по невнимание продуктът се приложи вътресъдово, може да възникнат животозастрашаващи тромбоемболични усложнения.

При прилагането на EVICEL чрез спрей-устройство с регулатор за налягането е възниквала животозастрашаваща въздушна или газова емболия.

Това събитие изглежда е свързано с използването на спрей-устройството при налягане по-високо от препоръчителното и/или в непосредствена близост до тъканната повърхност.

EVICEL, прилаган като спрей, трябва да се използва само ако е възможно точно да се прецени разстоянието за нанасяне на спрея, особено при лапароскопия. Разстоянието от тъканта и налягането на CO₂ трябва да са в рамките на препоръчаните от производителя (за налягането и разстоянието вижте таблицата в точка 6.6).

При употребата на EVICEL като спрей трябва да бъдат следени промените в кръвното налягане, пулса, кислородната сатурация и крайния експираторен CO₂, тъй като съществува възможност за настъпване на газова емболия.

Когато се използват спомагателни накрайници с този продукт, трябва да се съблюдават инструкциите за използване на тези накрайници.

Преди прилагането на EVICEL, трябва да се внимава, частите на тялото извън желания участък, за приложение, да бъдат добре защитени (покрити), за да се предотврати тъканна адхезия в нежелани зони.

EVICEL трябва да се прилага на тънък слой. Прекалено голямата дебелина на съсирека може да повлияе отрицателно върху ефикасността на продукта и процеса на зарастване на раната.

Няма достатъчно данни в подкрепа на употребата на този продукт при залепване на тъкани, за въвеждане посредством гъвкав ендоскоп за лечение на кървене или при гастроинтестинални анастомози.

Както при всеки белтъчен продукт, възможни са алергичен тип реакции на свръхчувствителност. Признаците на реакциите на свръхчувствителност включват уртикария, генерализирана уртикария, стягане в гърдите, хрипове, хипотония и анафилаксия. Ако тези симптоми се появят, приложението трябва да бъде преустановено незабавно.

В случай на шок трябва да се приложи стандартното медицинско лечение за шок.

Едновременната употреба на EVICEL за затваряща дурална сутурна линия с импланти от синтетични материали или дурални планки не е оценена в клинични проучвания.

Употребата на EVICEL при пациенти на лъчелечение до 7 дни след операцията не е била оценявана. Не е известно дали лъчелечението може да повлияе върху ефекта на фибриновите лепила, когато се използва за запечатване на сутурна линия при затваряне на дура матер.

Трябва да се постигне пълна хемостаза преди приложението на EVICEL за запечатване на дурална сутурна линия.

Употребата на EVICEL като лепило при трансфеноидални и отоневрохирургични процедури не е била проучена.

Стандартните мерки за превенция на инфекции в резултат от употребата на лекарствени продукти, приготвени от човешка кръв или плазма, включват избор на донори, изследване на отделните дарени единици и плазмените пулове за специфични маркери за инфекция и включване на ефективни производствени стъпки за инактивация/отстраняване на вируси. Въпреки това, когато се прилагат лекарствени продукти, приготвени от човешка кръв или плазма, не може да се изключи напълно възможността от пренасяне на инфекциозни причинители. Това важи също за неизвестни или новопоявили се вируси и за други патогени.

Взетите мерки се приемат за ефективни при обвити вируси като HIV, хепатит С вирус и хепатит В вирус, както и при необвития хепатит А вирус. Взетите мерки може да имат ограничена стойност срещу необвити вируси като парвовирус В19. Инфекцията с парвовирус В19 може да бъде сериозна при бременни жени (инфекция на плода) и при индивиди с имунна недостатъчност или повишена еритропоеза (напр. хемолитична анемия).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Както други подобни продукти или тромбинови разтвори, този продукт може да се денатурира след контакт с разтвори, съдържащи алкохол, йод или тежки метали (като например антисептични разтвори). Преди приложението на продукта тези вещества трябва да бъдат отстранени във възможно най-голяма степен.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Безопасността на фибриновите тъканни лепила/хемостатици при употреба при бременни жени или по време на кърмене не е установена в контролирани клинични изпитвания. Експерименталните проучвания при животни са недостатъчни, за да се оцени безопасността по отношение на репродукцията, развитието на ембриона или фетуса, протичането на бременността и пери- или постнаталното развитие. Поради това продуктът не трябва да се прилага при бременни и кърмещи жени, освен в случай на категорична необходимост.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Неприложимо.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

При пациенти, лекувани с фибринови тъканни лепила/хемостатици, в редки случаи може да се прояви свръхчувствителност или алергични реакции (които биха могли да включват ангиоедема, парене и смъдене на мястото на приложение, бронхоспазъм, втрисане, зачервяване на лицето, генерализирана уртикария, главоболие, обриви, ниско кръвно налягане, летаргия, гадене, безпокойство, тахикардия, стягане в гърдите, изтръпване, повръщане, хриптене). В отделни случаи тези реакции са се развили в тежка анафилаксия. Такива реакции може да се наблюдават особено ако препаратът се прилага многократно или се прилага при пациенти, за които е известно, че са свръхчувствителни към съставки на продукта.

Рядко може да се появят антитела срещу компонентите на продуктите с фибринови тъканни лепила/хемостатици.

Вътресъдовото инжектиране по невнимание би могло да доведе до тромбоемболичен инцидент и дисеминирана вътресъдова коагулация (disseminated intravascular coagulation, DIC), като има риск и от анафилактична реакция (вж. точка 4.4).

При прилагането на EVICEL чрез спрей-устройство с регулатор за налягането е възниквала животозастрашаваща въздушна или газова емболия. Това събитие, изглежда, е свързано с използването на спрей-устройството при налягане по-високо от препоръчителното и/или в непосредствена близост до тъканната повърхност.

За безопасността по отношение на инфекциозни причинители вижте точка 4.4.

Табличен списък на нежелани реакции

Таблицата, представена по-долу, е според системно-органен клас по MedDRA (SOC и Ниво на предпочитан термин). Честотите са оценени според следната условност: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас по MedDRA	Предпочитан термин	Честота
<i>Нежелани реакции при проучванията в ретроперитонеалната или интраабдоминалната хирургия</i>		
Инфекции и инфестации	Абдоминален абсцес	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Коагулопатия	Чести
<i>Нежелани реакции при проучванията в съдовата хирургия</i>		
Инфекции и инфестации	Инфекция на присадката, стафилококова инфекция	Нечести
Съдови нарушения	Хематом	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Периферен оток	Нечести
Изследвания	Намален хемоглобин	Нечести
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Кръвоизлив на мястото на среза	Нечести
	Запушване на съдове на присадката	Нечести
	Рана	Нечести
	Следоперативен хематом	Нечести
	Усложнения на раната след операцията	Нечести
<i>Нежелани реакции при неврохирургични проучвания</i>		
Инфекции и инфестации	Менингит	Нечести
Нарушения на нервната система	Псевдоменингоцеле	Нечести
	Вътречерепна хипертония (изтичане на ГМТ)	Чести
	Ринорея на ГМТ	Чести
	Главоболие	Нечести
	Хидроцефалия	Нечести
	Субдурален хигром	Нечести
Съдови нарушения	Хематом	Нечести

Описание на избрани нежелани реакции

Нежелани реакции при проучванията в ретроперитонеалната или интраабдоминалната хирургия

Съгласно оценките на изследователя, сред 135 пациенти, подложени на ретроперитонеална и интраабдоминална хирургия (67 пациенти, лекувани с EVICEL и 68 участници в контролната група), не е имало нежелани събития, които да могат да се приемат за причинно свързани с лечението по време на проучването. Възложителят обаче счита, че е възможно 3 сериозни нежелани събития (СНС) (един абдоминален абсцес в групата на EVICEL и един абдоминален и един тазов абсцес в контролната група) да са свързани с лечението по време на проучването.

В проучване при педиатрична популация, включваща 40 пациенти (20 пациента, лекувани с EVICEL, и 20 контроли) две нежелани реакции (пирексия и коагулопатия) са счетени от изследователя за възможно свързани с EVICEL.

Нежелани реакции – съдова хирургия

При контролирани проучвания, включващи 147 пациенти (75 лекувани с EVICEL и 72 участници в контролната група), подложени на процедури за присаждане на съдове, при общо 16 пациенти е съобщено за нежелано събитие тромбоза/запушване на присадката по време на периода на проучването. Събитията са равномерно разпределени в третираните групи – по 8 в групата с EVICEL и в контролната група.

Проведено е неинтервенционално проучване относно безопасността след разрешаване за употреба, с участието на 300 пациенти, подложени на съдова операция, по време на която е използван EVICEL. Наблюдението относно безопасността се фокусира върху специфичните нежелани реакции, свързани с проходимостта на присадката, тромботични събития и събития, проявяващи се с кървене. По време на проучването не се съобщават нежелани реакции.

Нежелани реакции – неврохирургия

В контролирано проучване със 139 пациенти подложени на елективни неврохирургични процедури (89 третирани с EVICEL и 50 контроли), общо 7 участници, третирани с EVICEL, получават девет нежелани събития, които се считат за възможно свързани с продукта по проучването. Те включват вътречерепна хипотония (изтичане на ГМТ), ринорея на ГМТ, менингит, главоболие, хидроцефалия, субдурален хигром и хематом.

Честота на изтичане на ГМТ и честотата на инфекции на мястото на инжектиране (SSI) са наблюдавани като крайни точки по безопасността в проучването. На 30 постоперативен ден честотата на SSIs при двете лекувани групи е сходна. Постоперативно изтичане на ГМТ се появява до 30 дни след лечението при 4/89 (4,5%) участници, третирани с EVICEL (два случая на изтичане на ГМТ с увредено зарастване на раната и два случая на ринорея) и при 1/50 (2,0%) участници, третирани с допълнителни шевове.

При педиатрични пациенти 1 от 26 пациенти (3,8%), лекувани с EVICEL, е получил сериозно нежелано събитие на псевдоменингоцеле, което е оценено от възложителя като възможно свързано с EVICEL. В контролната група 4 от 14 пациенти (28,6%) са имали псевдоменингоцеле. (Моля, направете справка с точка 5.1 за описание на проучването.)

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: локални хемостатици, комбинации, АТС код: B02BC30

Механизъм на действие

Системата за адхезия на фибрина задейства последната фаза на физиологичното кръвосъсирване. Превръщането на фибриногена във фибрин става посредством разцепването на фибриногена на фибринови мономери и фибринопептиди. Фибриновите мономери се слепват един за друг и образуват фибринов съсирек. Фактор XIIIa, който е активирана с тромбин форма на Фактор XIII, се свързва кръстосано с фибрина. Както за превръщането на фибриногена, така и за кръстосаното свързване на фибрина са необходими калциеви йони. В процеса на заздравяването на раната плазминът предизвиква повишена фибринолитична активност и фибринът започва да се разгражда до неговите разпадни продукти.

Клинична ефикасност и безопасност

Клинични проучвания, демонстриращи хемостаза и закрепване на шева, са проведени при общо 147 пациенти (75 с EVICEL, 72 с контрола), подложени на съдова хирургия с изкуствена съдова протеза, и при общо 135 пациенти (66 с EVICEL, 69 с контрола), подлежащи на ретроперитонеална и интраабдоминална хирургия.

Ефикасността на EVICEL за запечатване на сутурната линия при затваряне на дура матер е демонстрирана при 139 пациенти (89 третирани с EVICEL и 50 контроли), подложени на процедури на краниотомия/краниектомия.

Педиатрична популация

Налични са следните педиатрични данни в подкрепа на ефективността и безопасността на EVICEL при тази популация:

От 135 пациенти, подложени на ретроперитонеална и интраабдоминална хирургия, които са включени в контролираното проучване на EVICEL, 4 педиатрични пациенти са лекувани с EVICEL. От тях 2 са деца на възраст 2 и 5 години и 2 са юноши на 16 години.

Проведено е педиатрично, рандомизирано, контролирано клинично проучване при 40 пациенти (20, лекувани с EVICEL, и 20 контроли) за оценка на безопасността и ефективността на EVICEL като допълнение към хемостазата при кървене в меките тъкани или паренхимните органи. Възрастта на пациентите е в диапазона от 11 месеца до 17 години. Данните от това проучване съответстват на резултатите от предишното проучване при ретроперитонеална и интраабдоминална хирургия, при което е доказана не по-малка хемостатична ефикасност на EVICEL.

Освен това е проведено педиатрично, рандомизирано, контролирано клинично проучване за оценка на безопасността и ефективността на EVICEL като допълнение, когато се използва за запечатване на сутурната линия при затваряне на дура матер с цел да осигури интраоперативно водонепроницаемо затваряне, при 40 пациенти (26, лекувани с EVICEL, и 14 контроли), подложени на краниотомия или краниектомия. Възрастовият диапазон на пациентите в проучването е от 7 месеца до 17 години. Данните от това проучване са в съответствие с познатия профил на безопасност на EVICEL при възрастни пациенти (вж. също точка 4.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

EVICEL е предназначен само за прилагане върху лезия. Вътресъдовото приложение е противопоказано. В резултат на това, вътресъдови фармакокинетични проучвания не са провеждани при хора.

Проучвания за оценка на абсорбцията и елиминирането на тромбина, прилаган върху срезната повърхност на черен дроб в резултат на частична хепатектомия, са провеждани при зайци. Като се използва ¹²⁵I-тромбин, е доказано, че в резултат от разцепването на тромбина настъпва бавна абсорбция на биологично неактивните пептиди, достигащи максимална концентрация (C_{max}) в плазмата след 6-8 часа. При C_{max} плазмената концентрация представлява само 1-2 % от прилаганата доза.

Фибриновите тъканни лепила/хемостатици се метаболизират по същия начин, както ендогенния фибрин, посредством фибринолиза и фагоцитоза.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията, проведени при бактерии за установяване на мутагенността, са отрицателни за тромбин самостоятелно, биологично активен компонент (съдържащ фибриноген, цитрат, глицин, транексамова киселина и аргининов хидрохлорид), TnBP самостоятелно и TritonX-100 самостоятелно при всички изследвани концентрации. Изследванията при всички концентрации на комбинацията от TnBP и TritonX-100 също са отрицателни при проведените анализи за установяване на мутагенността, хромозомни аберации и микронуклеарна индукция в клетки от бозайници.

След локално приложение абсорбцията на тромбина в плазмата е бавна и се състои основно от неговите разпадни продукти, които се елиминират.

Не се очакват токсикологични ефекти, дължащи се на разтварящите реактиви за почистване (TnBP и Triton X-100), използвани при процедурата за деактивиране на вирусите, тъй като нивата на остатъчните количества са по-малки от 5 µg/ml.

Проучванията върху невротоксичността, провеждани с EVICEL, потвърждават, че субдуралното приложение при зайци не е свързано с никакви доказателства за невротоксичност. Невроповеденческите наблюдения за 14±1 дни не са показали абнормни находки. Не са наблюдавани големи макроскопски признаци за локална непоносимост и свързани с лечението макроскопски находки. При анализа на цереброспиналната течност не са установени значителни признаци за възпаление.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Флакони с човешки фибриноген

Аргининов хидрохлорид

Глицин

Натриев хлорид

Натриев цитрат

Калциев хлорид

Вода за инжекции

Флакони с човешки тромбин

Калциев хлорид

Човешки албумин

Манитол

Натриев ацетат

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

По време на 2-годишния срок на годност, след размразяването неотворените флакони могат да се съхраняват при 2°C - 8°C и защитени от светлина до 30 дни. Флаконите могат да се съхраняват при стайна температура до 24 часа. Продуктът трябва да се използва до края на този период или да се изхвърли.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява във фризер на или под -18°C. Да не се замразява повторно. Съхранявайте флаконите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина. Флаконите трябва да се съхраняват в изправено положение.

За условията на съхранение след размразяването на лекарствения продукт вижте точка 6.3. Върху картонената опаковка трябва да се отбележи новата дата на изтичането на срока на годност при 2°C –8°C, но не трябва да превишава датата на годност, записана от производителя на опаковката и етикета. В края на този период продуктът трябва да се използва или да бъде изхвърлен.

След като се изтегли в устройството за приложение, продуктът трябва да се използва веднага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

EVICEL се доставя в опаковка, съдържаща два отделни флакона (стъкло тип I) с гумени запушалки (тип I), всеки от които съдържа по 1 ml, 2 ml или 5 ml разтвор съответно на човешки фибриноген и човешки тромбин.

Устройството за приложение и подходящите спомагателни крайници се доставят отделно.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инструкциите за употреба са описани и в частта на листовката за медицинските специалисти.

Разтворите са бистри или леко опалесциращи. Не използвайте разтвори, които са мътни или имат утайка.

Размразяване:

Флаконите трябва да бъдат размразени по един от следните начини:

2°C–8°C (хладилник): флаконите се размразяват за 1 ден или

20°C–25°C (стайна температура): флаконите се размразяват за 1 час, или

37°C (например на водна баня, като се използва асептична техника или затопяне на флаконите в ръката): флаконите трябва да бъдат размразени за 10 минути и да не се оставят при тази температура за повече от 10 минути или докато не се размразят напълно. Температурата не трябва да превишава 37°C.

Преди употреба продуктът трябва да достигне 20–30°C.

Сглобяване на устройството

EVICEL трябва да се прилага само посредством означеното с CE-маркировка устройство за приложение на EVICEL и със спомагателни крайници към устройството. Листовки с

подробни инструкции за употребата на EVICEL с устройството за приложение и с допълнително предлаганите спомагателни накрайници са предоставени в опаковката на устройството за приложение и на спомагателните накрайници. Спомагателните накрайници трябва да се използват само от лица, специално обучени да извършват лапароскопски, лапароскопски асистиран или открити хирургични интервенции.

Изтеглете съдържанието на двата флакона в устройството за приложение, като следвате инструкциите за употреба в опаковката на устройството. И двете спринцовки трябва да се пълнят с еднакви обеми и да не съдържат въздушни мехурчета. При подготовката за приложение на EVICEL не се използват игли.

Капково приложение

Като държите накрайника на апликатора възможно най-близо до повърхността на тъканта, но без да докосвате тъканта по време на приложението, нанасяйте отделни капки върху участъка, подлежащ на лечение. Ако накрайникът на апликатора се блокира, накрайникът на катетъра може да се подрязва с по 0,5 cm.

Приложение като спрей

За да се избегне рискът от потенциална животозастрашаваща въздушна или газова емболия, EVICEL трябва да се прилага само като спрей с CO₂ под налягане (вж. таблицата по-долу).

Регулаторът за налягането трябва да се използва съгласно инструкциите на производителя.

Свържете късата тръба на устройството за приложение към мъжкия накрайник тип Луер на дългата газова тръба. Свържете женския накрайник тип Луер на газовата тръба (с бактериостатичен филтър 0,2 µm) към регулатора за налягането.

Когато прилагате EVICEL с помощта на спрей-устройство, трябва да осигурите налягането и разстоянието от тъканта да са в рамките на препоръчаните от притежателя на разрешението за употреба на този продукт, както е представено в следната таблица:

Хирургия	Използвано спрей-устройство	Използвани накрайници на апликатора	Използван регулатор за налягането	Препоръчано разстояние от таргетната тъкан	Препоръчано налягане при нанасяне като спрей
Открита хирургия	EVICEL апликатор	6 cm гъвкав накрайник	Omrix регулатор за налягането	10-15 cm	20-25 psi (1,4-1,7 бара)
		35 cm твърд накрайник			
		45 cm гъвкав накрайник			
Лапароскопски процедури		35 cm твърд накрайник		4-10 cm	15-20 psi (1,0-1,4 бара)
		45 cm гъвкав накрайник			20 psi (1,4 бара)

След това продуктът трябва да се приложи като спрей върху повърхността на тъканта с кратки впръсквания (0,1-0,2 ml), за да се образува тънък, равномерен слой. EVICEL образува прозрачен филм над участъка на приложението.

При употребата на EVICEL чрез спрей-устройство трябва да бъдат следени промените в кръвното налягане, пулса, кислородната сатурация и крайния експираторен CO₂, тъй като съществува възможност за настъпване на газова емболия.

Когато с този продукт се използват спомагателни накрайници, трябва да се съблюдават инструкциите за използване на тези накрайници.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Omrrix Biopharmaceuticals N.V.
Leonardo Da Vinci Laan 15
B-1831 Diegem
Белгия
Тел.:+ 32 2 746 30 00
Факс:+ 32 2 746 30 01

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 06 октомври 2008 г.
Дата на последно подновяване: 23 август 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Човешки фибриноген и човешки тромбин:
Omxix Biopharmaceuticals Ltd.
Plasma Fractionation Institute (Omxix-PFI)
MDA Blood Bank
Sheba Hospital
Ramat Gan 5262000
POB 888, Kiryat Ono 5510801
Israel

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

- **Официално освобождаване на партиди**

Съгласно чл. 114 от Директива 2001/83/ЕО официалното освобождаване на партидите се извършва от държавна лаборатория или лаборатория, определена за тази цел.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и всички последващи актуализации, публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

• Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум

Съгласно Решението на Европейската комисия за процедурата ЕМЕА/Н/С/000898/A20/0018 да намали риска от потенциална животозастрашаваща газова емболия, когато продуктът се прилага като спрей с по-голямо от препоръчаното налягане и/или в непосредствена близост до повърхността на тъканта, ПРУ трябва да осигури следното:

- когато EVICEL се прилага като спрей чрез газ под налягане, газът трябва да е въглероден диоксид, тъй като по-голямата разтворимост на въглеродния диоксид в кръвта намалява риска от емболия.
- EVICEL не се впръсква чрез ендоскоп, когато препоръчаното минимално безопасно разстояние от тъканта не може да се спазва.
- налягането на регулаторите не трябва да надвишава максимално налягане от 1,7 бара при впръскване на EVICEL и те трябва да имат етикети, на които са вписани препоръчаните налягане и разстояние.

ПРУ трябва да осигури на всички потребители на този продукт, прилаган като спрей, предоставянето на:

- етикети за регулатора за налягането, които информират за точното налягане и разстояние при открити и лапароскопски процедури
- предупредителна карта, която информира за точното налягане и разстояние за прилагане като спрей за открити и лапароскопски процедури
- етикет с инструкции за употреба за поставяне върху въздушния маркуч на устройството. Ако етикетът е приложен като част от лекарствения продукт, той трябва да бъде включен в продуктовата информация чрез процедура за промяна

ПРУ трябва да осигури всички медицински специалисти във всяка страна членка, където се продава EVICEL, да получат обучителен пакет с цел увеличаване на информираността по отношение на риска от животозастрашаваща газова емболия, ако продуктът се прилага неправилно като спрей и да даде насоки как да се управлява този риск:

- **Обучителният пакет** трябва да съдържа:
 - Кратка характеристика на продукта
 - Точката, озаглавена „Следната информация е предназначена само за медицински специалисти” от последната листовка.
 - Обучителен материал за медицинския специалист

- **Обучителният материал за медицинския специалист** трябва да информира за
 - риска от животозастрашаваща газова емболия, ако продуктът се прилага неправилно като спрей
 - употребата само на CO₂ под налягане
 - ограничението за открита и лапароскопска хирургия - да се спазва минималното разстояние при впръскване:- открита хирургия – минимум 10 cm
 - лапароскопска хирургия – минимум 4 cm, ако разстоянието може да се прецени точно
 - точното налягане и разстояние от тъканта в зависимост от вида на хирургията (открита или лапароскопска)
 - изискването за подсушаване на раната със стандартни техники (напр. периодично поставяне на компреси, тампони, използване на аспириращи устройства) преди употреба на продукта
 - изискването за непосредствено проследяване на кръвното налягане, честотата на пулса, кислородната сатурация и крайния експираторен CO₂, при употреба на продукта като спрей, за настъпване на газова емболия.
 - кой(и) регулатор(и) трябва да се използва, съгласно препоръките на производителя и инструкциите за употреба в КХП

Точното съдържание и формат на обучителния материал и обучителната програма, включително средствата за комуникация, начини за разпространение и всички други аспекти на програмата трябва да бъдат съгласувани с Националния компетентен орган.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EVICEL разтвори за тъканно лепило
човешки фибриноген, човешки тромбин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Активните вещества са, както следва:

Компонент 1: 1 флакон, съдържащ 1 ml човешки съсирващ се протеин (50–90 mg/ml)

Компонент 2: 1 флакон, съдържащ 1 ml човешки тромбин (800–1 200 IU/ml).

Активните вещества са както следва:

Компонент 1: 1 флакон, съдържащ 2 ml човешки съсирващ се протеин (50–90 mg/ml)

Компонент 2: 1 флакон, съдържащ 2 ml човешки тромбин (800–1 200 IU/ml).

Активните вещества са както следва:

Компонент 1: 1 флакон, съдържащ 5 ml човешки съсирващ се протеин (50–90 mg/ml)

Компонент 2: 1 флакон, съдържащ 5 ml човешки тромбин (800–1 200 IU/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

човешки фибриноген: аргининовхидрохлорид, глицин, натриев хлорид, натриев цитрат, калциев хлорид, вода за инжекции

човешки тромбин: калциев хлорид, човешки албумин, манитол, натриев ацетат, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Разтвори за тъканно лепило

1 флакон, съдържащ 1 ml човешки съсирващ се протеин

1 флакон, съдържащ 1 ml човешки тромбин

1 флакон, съдържащ 2 ml човешки съсирващ се протеин

1 флакон, съдържащ 2 ml човешки тромбин .

1 флакон, съдържащ 5 ml човешки съсирващ се протеин

1 флакон, съдържащ 5 ml човешки тромбин.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За прилагане върху лезия.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се прилага вътресъдово.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява изправено положение.
След размразяване да не се замразява отново.
Да се съхранява в оригиналната опаковка при -18°C или по-малко, за да се предпази от светлина. След размразяването неотворените флакони да се съхраняват в картонената опаковка при $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ до 30 дни, като се започва от:

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

EVICEL разтвори за тъканно лепило
човешки фибриноген:
Компонент 1: Човешки съсирващ се протеин 50–90 mg/ml

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

За прилагане върху лезия.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml
2 ml
5 ml

6. ДРУГО

За употреба като продукт от две съставки с помощта на приложеното устройство.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

EVICEL разтвори за тъканно лепило
човешки тромбин:
Компонент 2: Човешки тромбин 800–1 200 IU/ml

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

За прилагане върху лезия.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml
2 ml
5 ml

6. ДРУГО

За употреба като продукт от две съставки с помощта на приложеното устройство.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

EVICEL разтвори за тъканно лепило човешки фибриноген (human fibrinogen) човешки тромбин (human thrombin)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява EVICEL и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате EVICEL
3. Как да използвате EVICEL
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате EVICEL
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява EVICEL и за какво се използва

EVICEL е човешко фибриново тъканно лепило, което се доставя в опаковка, съдържаща два отделни флакона, всеки от които съдържа по 1 ml, 2 ml или 5 ml разтвор (съответно човешки фибриноген и човешки тромбин).

Устройството за приложение и съответните спомагателни крайници се доставят отделно.

Фибриногенът е концентрат на съсирващ се протеин, а тромбинът е ензим, който причинява слепване на съсирващия се протеин. Поради това, когато двата компонента се смесят заедно, те се съсирват веднага.

EVICEL се прилага при възрастни по време на хирургични операции за намаляване на кръвенето по време на и след операция.

EVICEL може да се използва и в съдовата хирургия, както и при операции върху задната абдоминална стена. EVICEL може да се използва и като поддържащо средство при водонепроницаемо затваряне на мозъчните обвивки (дура матер) в неврохирургията, когато други хирургични техники са с недостатъчен ефект.

Той се прилага на капки или като спрей върху срязаната тъкан, където образува тънък слой, който запечатва тъканта и/или спира кръвенето.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате EVICEL

Не използвайте EVICEL

- Ако сте алергични към продукти от човешка кръв или към някоя от останалите съставки

на това лекарство (изброени в точка б). Признаците на алергични реакции включват уртикария, обрив, стягане в гърдите, хрипове, спадане на кръвното налягане и затруднено дишане. Ако тези симптоми се появят, приложението трябва да бъде преустановено незабавно.

EVICEL не трябва да се прилага интраваскуларно.

- EVICEL не трябва да се използва в ендоскопската хирургия. За лапароскопия вижте препоръките по-долу.
- EVICEL не трябва да се употребява за запечатване на сутурна линия в дура матер, ако след зашиването има отваряне, по-голямо от 2 mm.
- EVICEL не трябва да се използва като лепило за фиксиране на дурални планки.
- EVICEL не трябва да се използва като лепило, когато дура матер не може да бъде защитена.

Предупреждения и предпазни мерки

- За да се избегне рискът от потенциално фатална въздушна или газова емболия, EVICEL трябва да се пръска само посредством CO₂ под налягане.
- Преди да се приложи EVICEL, повърхностният участък на раната трябва да се подсуши със стандартни техники (като например периодично поставяне на компреси, тампони, използване на аспирационни устройства).
- Когато EVICEL се използва в хирургията, хирургът трябва да осигури неговото приложение само върху повърхността на тъканта. EVICEL не трябва да се инжектира в тъканта или кръвоносните съдове, тъй като ще причини съсирване, което може да бъде фатално.
- Употребата на EVICEL не е проучена при следните процедури, поради което няма информация за неговата ефективност при тези процедури:
 - залепване на тъкани една към друга
 - мозъчна и гръбначномозъчна хирургия, с изключение като поддържащо средство при водонепроницаемо затваряне на мозъчните обвивки (дура матер)
 - овладяване на кървене в стомаха или червата чрез прилагане на продукта посредством ендоскоп (тръба)
 - запечатване на хирургически корекции на червата
 - запечатване при трансфеноидални и отоневрохирургични процедури
- Не е известно дали лъчелечение би могло да повлияе върху ефективността на фибриновото лепило, когато се използва за запечатване на сутурна линия в неврохирургията.
- Употребата на EVICEL в неврохирургията при пациенти, които са лекувани с импланти или дурални планки, не е било оценено в клинични проучвания.
- Кървенето следва да бъде овладяно преди употребата на EVICEL за запечатване на дуралната сутурна линия.
- EVICEL ще бъде приложен като тънък слой. Прекалено голямата дебелина на съсирека може да повлияе отрицателно върху ефикасността на продукта и процеса на зарастване на раната.

При прилагането на EVICEL чрез спрей-устройство с регулатор за налягането може да се развие животозастрашаваща въздушна или газова емболия. Това събитие изглежда е свързано с използването на спрей-устройството при налягане по-високо от препоръчителното и/или в непосредствена близост до тъканната повърхност. EVICEL, прилаган като спрей, трябва да се използва само ако е възможно точно да се прецени разстоянието при прилагане на спрея, особено при лапароскопия. Разстоянието между спрей-устройството и тъканта и налягането на спрей-устройството трябва да са в рамките на препоръчаните от производителя (вижте

таблицата в точка „Инструкции за употреба“). При употребата на EVICEL като спрей трябва да бъдат следени промените в кръвното налягане, пулса, кислородната сатурация и крайния експираторен CO₂, тъй като съществува възможност за настъпване на въздушна или газова емболия. Спрей-устройствата и спомагателните накрайници са снабдени с инструкции за употреба с препоръки за необходимото налягане и разстояние от тъканта, които трябва внимателно да се спазват.

- Намиращите се в близост места трябва да бъдат защитени, за да е сигурно, че EVICEL се прилага само на мястото, за което е предназначен.
- Както при всички белтъчни продукти, възможни са алергичен тип реакции на свръхчувствителност. Признаците включват обриви, стягане в гърдите, хрипове, спадане на кръвното налягане и анафилаксия. При настъпване на тези симптоми приложението трябва да бъде преустановено незабавно.
- При лекарства, произведени от човешка кръв или плазма, трябва да се спазват определени мерки, за да се предотврати предаването на инфекции към пациентите. Те включват внимателен подбор на донори на кръв или плазма, за да се осигури изключване на такива с риск от пренасяне на инфекция, както и изследване на всяко кръводаряване или запас от плазма за признаци на вируси/инфекции. Производителите на тези продукти включват и стъпки в обработката на кръвта и плазмата, които могат да деактивират или отстранят вирусите. Въпреки тези мерки, когато се прилагат лекарствени продукти, приготвени от човешка кръв или плазма, не може да се изключи напълно възможността за пренасяне на инфекция. Това важи и за всички неизвестни или появяващи се вируси, или други видове инфекции.

Взетите мерки при производството на фибриноген и тромбин, се приемат за ефективни при вируси с липидна обвивка като човешкия имунодефицитен вирус (ХИВ), вируса на хепатит В, вируса на хепатит С и необвития вирус на хепатит А. Взетите мерки могат да имат ограничена стойност срещу парвовирус В19. Инфекцията с парвовирус В19 може да бъде сериозна за бременни жени (инфекция на плода) и за индивиди с потисната имунна система или с някакъв вид анемия (напр. сърповидноклетъчна или хемолитична анемия).

Медицинските специалисти записват името и партидният номер на лекарствения продукт, за да може да се проследи всеки възможен източник на инфекция.

Деца и юноши

Налични са данни при деца в подкрепа на ефикасността и безопасността на EVICEL в тази група.

Други лекарства и EVICEL

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Бременност и кърмене

Липсват достатъчно данни, за да се знае дали някакви особени рискове са свързани с употребата на EVICEL по време на бременността и кърменето. Въпреки това, тъй като EVICEL се използва по време на хирургична операция, ако сте бременна или кърмите, трябва да обсъдите всички рискове на операцията с Вашия лекар.

3. Как да използвате EVICEL

Лекарят ще приложи EVICEL по време на операция. По време на операцията, като използва устройството за приложение, Вашият лекар ще накапе или приложи като спрей EVICEL върху кървящата тъкан. Това устройство позволява равни количества от двата компонента на EVICEL

да бъдат прилагани едновременно и осигурява тяхното равномерно размесване, което е важно за постигане на оптималния ефект на тъканното лепило.

Количеството EVICEL, което ще бъде приложено, зависи от повърхността на третираната по време на операцията тъкан. Продуктът ще бъде приложен на капки в много малки количества или като спрей чрез кратки пръскания (0,1-0,2 ml), за да се образува тънък и равномерен слой. В случай че нанасянето на един слой EVICEL не спре кървенето напълно, може да бъде приложен втори слой.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Следните нежелани реакции, появили се по време на клинични изпитвания, се считат за свързани с употребата на EVICEL:

Най-сериозни нежелани реакции

– Изтичане на водниста течност от раната или носа (изтичане на ГМТ/ринорея на ГМТ). По честота тези реакции са чести (може да засегнат до 1 на 10 души).

– Главоболие, гадене и повръщане (поради субдурален хигром, който представлява натрупване на гръбначномозъчна течност (ГМТ) в субдуралното пространство). По честота тази реакция е нечеста (може да засегне до 1 на 100 души).

– Висока температура или продължителен запек, подуване на корема (поради абдоминален абсцес). По честота тази реакция е честа (може да засегне до 1 на 10 души).

– Натрупване на гръбначномозъчна течност (ГМТ) между тъканите около твърдата мозъчна обвивка, поради изтичане на течността, която нормално обгражда мозъка (псевдоменингоцеле). По честота тази реакция е нечеста (може да засегне до 1 на 100 души).

– Изтръпване или болка в крайниците, промяна в цвета на кожата (поради запушване на присадката или тромбоза)

По честота тази реакция е нечеста (може да засегне до 1 на 100 души).

Ако получите някой от споменатите по-горе симптоми или някакви други симптоми, свързани с Вашата операция, моля, незабавно се обадете на Вашия лекар или хирург. Ако не се чувствате добре, незабавно уведомете Вашия лекар, дори когато симптомите са различни от току-що описаните.

Други нежелани реакции

Други нежелани реакции, които са съобщавани в клинични изпитвания с EVICEL като чести, (т.е. може да засегнат до 1 на 10 души) включват треска и затруднено кръвосъсирване.

Нежеланите реакции, които при клиничните изпитвания с EVICEL са нечести (т.е. може да засегнат до 1 на 100 души), включват менингит, натрупване на ГМТ в мозъчните кухини (хидроцефалия), инфекция, натрупване на кръв (хематом), оток, намален хемоглобин и следоперативни раневи усложнения (включително кървене или инфекция).

EVICEL е фибриново тъканно лепило. Като цяло фибриновите тъканни лепила могат в редки случаи (до 1 пациент на 1 000 души) да причинят алергична реакция. Ако получите алергична реакция, може да имате един или повече от следните симптоми: кожен обрив, уртикария (уртикария), стягане в гърдите, втрисане, зачервяване на лицето, главоболие, ниско кръвно налягане, летаргия, гадене, безпокойство, повишена сърдечна честота, изтръпване, повръщане или хрипове. При пациентите, лекувани с EVICEL, досега не са съобщавани алергични реакции.

Също така има теоретична възможност да развиете антитела към протеините на EVICEL, които евентуално могат да повлияят на кръвосъсирването. Честотата на вида събитие не е известна (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате EVICEL

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета, както и на картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Флаконите трябва да се съхраняват в изправено положение.

Съхранявайте във фризер при -18°C или по-ниска температура. Флаконите да се съхраняват във външната опаковка, за да се предпазят от светлина. Да не се замразява отново.

След размразяването неотворените флакони могат да се съхраняват при 2°C - 8°C и защитени от светлина до 30 дни, без да се замразяват отново през този период. Новата дата на годност при 2°C - 8°C трябва да бъде отбелязана на картонената опаковка, но не трябва да превишава датата на годност, записана от производителя на опаковката и етикета. В края на този период, продуктът трябва да се използва или изхвърли.

Компонентите фибриноген и тромбин са стабилни при стайна температура до 24 часа. Не замразявайте EVICEL след като достигне стайна температура.

След като се изтеглят в устройството за приложение, трябва да бъдат използвани веднага. Изхвърлете неизползвания продукт след 24 часа на стайна температура.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа EVICEL

Активните вещества са:

Компонент 1: Човешки съсирващ се протеин, съдържащ основно фибриноген и фибронектин (50–90 mg/ml)

Компонент 2: Човешки тромбин (800–1 200 IU/ml)

Другите съставки са:

Компонент 1: аргининов хидрохлорид, глицин, натриев хлорид, натриев цитрат, калциев хлорид и вода за инжекции.

Компонент 2: калциев хлорид, човешки албумин, манитол, натриев ацетат и вода за инжекции.

Как изглежда EVICEL и какво съдържа опаковката

Видове опаковки

EVICEL е човешко фибриново тъканно лепило, което се доставя в опаковка с два отделни стъклени флакона. Всеки флакон съдържа 1 ml, 2 ml или 5 ml разтвор съответно на човешки фибриноген и човешки тромбин.

EVICEL се предлага в следните видове опаковки: 2 x 1 ml, 2 x 2 ml, and 2 x 5 ml. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба във всички страни.

Устройството за приложение и съответните спомагателни крайници се доставят отделно.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Omrix Biopharmaceuticals N.V.
Leonardo Da Vinci Laan 15
B-1831 Diegem
Белгия
Тел.:+ 32 2 746 30 00
Факс:+32 2 746 30 01

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство може да се намери в уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

Тази листовка може да се намери на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата на всички езици от ЕС/ЕИЗ.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти.

ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА

Прочетете това, преди да отворите опаковката

EVICEL се доставя в стерилни опаковки и поради това е важно да използвате *само* неповредени опаковки, които не са били отворени (не е възможно да се стерилизират след това).

Съхранение

Одобреният срок на годност на EVICEL е 2-годишно съхранение при $\leq -18^{\circ}\text{C}$. Не използвайте след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка.

По време на 2-годишния срок на годност, след размразяване, неотворените флакони могат да се съхраняват при $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ (в хладилник) и защитени от светлина, до 30 дни. Датата, на която е започнало съхранението в хладилника, трябва да бъде отбелязана на картонената опаковка на предназначения за това място. Да не се замразява отново. Съставките фибриноген и тромбин са стабилни при стайна температура до 24 часа, но когато бъдат изтеглени в устройството за приложение, трябва да бъдат използвани веднага.

Флаконите трябва да се съхраняват в изправено положение.

Не използвайте след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Устройството за приложение трябва да се съхранява при стайна температура, отделно от фибриногена и тромбина.

Размразяване

Флаконите трябва да бъдат размразени по един от следните начини:

$2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ (хладилник): флаконите се размразяват за 1 ден,

$20^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$ (стайна температура): флаконите се размразяват за 1 час,

37°C (например на водна баня, като се използва асептична техника или затопляне на флаконите в ръката): флаконите трябва да бъдат размразени за 10 минути и да не се оставят при тази температура за повече от 10 минути или докато не се размразят напълно. Температурата не трябва да превишава 37°C .

Преди употреба продуктът трябва да достигне $20^{\circ}\text{C} - 30^{\circ}\text{C}$.

Приготвяне

EVICEL трябва да се прилага само посредством означеното с SE-маркировка устройство за приложение на EVICEL и със спомагателен накрайник към устройството. Листовки с подробни инструкции за употребата на EVICEL с устройството за приложение и с допълнително предлаганите спомагателни накрайници са предоставени в опаковката на устройството за приложение и на спомагателните накрайници. Спомагателните накрайници трябва да се използват само от лица, специално обучени да извършват лапароскопски, лапароскопски асистиранни или открити хирургични интервенции. Продуктът трябва да се приготвя и прилага само съгласно инструкциите и с устройствата, препоръчани за този продукт.

За да се избегне рискът от потенциално животозастрашаваща въздушна или газова емболия, EVICEL трябва да се прилага като спрей само посредством CO_2 под налягане.

Разтворите трябва да са бистри или леко опалесциращи. Не използвайте разтвори, които са мътни или имат утайка. Изтеглете съдържанието на двата флакона в устройството за приложение, като следвате инструкциите за употреба в опаковката на устройството. И двете

спринцовки трябва да се напълнят с еднакви обеми и да не съдържат въздушни мехурчета. При подготовката за приложение на EVICEL не се използват игли.

Преди да се приложи EVICEL, повърхността на раната трябва да се подсуши със стандартни техники (като например периодично поставяне на компреси, тампони, използване на аспириращи устройства).

Капково приложение

Като държите накрайника на апликатора възможно най-близо до повърхността на тъканта, но без да докосвате тъканта по време на приложението, нанасяйте отделните капки върху участъка, подлежащ на лечение. Ако накрайникът на апликатора се блокира, накрайникът на катетъра може да се подреже с 0,5 cm.

Приложение като спрей

EVICEL трябва да се прилага като спрей само посредством CO₂ под налягане.

Свържете късата тръба на устройството за приложение към мъжкия накрайник тип Луерна дългата газова тръба. Свържете женския накрайник тип Луерна газовата тръба (с бактериостатичен филтър 0,2 µm) към регулатора за налягането. Регулаторът за налягането трябва да се използва съгласно инструкциите на производителя.

Когато прилагате EVICEL с помощта на спрей, използвайте налягане и разстояние от тъканта в рамките на препоръчаните от производителя.

Хирургия	Използвано спрей-устройство	Използвани накрайници на апликатора	Използван регулатор за налягането	Разстояние от таргетната тъкан	Налягане при нанасяне като спрей
Открита хирургия	EVICEL апликатор	6 cm гъвкав накрайник	Omrix регулатор за налягането	10-15 cm	20-25 psi (1,4-1,7 бара)
		35 cm твърд накрайник			
45 cm гъвкав накрайник		4-10 cm		15-20 psi (1,0-1,4 бара)	
Лапароскопски процедури				35 cm твърд накрайник	20 psi (1,4 бара)
		45 cm гъвкав накрайник			

След това продуктът трябва да се приложи като спрей върху повърхността на тъканта с кратки пръскания (0,1 – 0,2 ml), за да се образува тънък, равномерен слой. EVICEL образува прозрачен филм над участъка на приложението.

При употребата на EVICEL чрез спрей трябва да бъдат следени промените в кръвното налягане, пулса, кислородната сатурация и крайния експираторен CO₂, тъй като съществува възможност за настъпване на газова емболия.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.