

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

EVICEL vævsklæber, opløsninger

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

De aktive stoffer er følgende:

	1 ml hætteglas	2 ml hætteglas	5 ml hætteglas
Komponent 1 Humant koagulerbart protein indeholdende hovedsageligt fibrinogen og fibronektin *	50-90 mg	100-180 mg	250-450 mg
Komponent 2 Humant trombin	800-1.200 IE	1.600-2.400 IE	4.000-6.000 IE

* Den samlede mængde protein er 80-120 mg/ml

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Vævsklæber, opløsninger.
Klare eller let opaliserende opløsninger.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

EVICEL er indiceret hos voksne som understøttende behandling under kirurgiske indgreb til forbedring af hæmostase, hvor de gængse kirurgiske metoder ikke er tilstrækkelige (se pkt. 5.1).

EVICEL er også indiceret hos voksne som suturunderstøttelse af hæmostase ved karkirurgi og til forsegling af suturlinjen ved lukning af dura mater.

4.2 Dosering og administration

EVICEL må kun anvendes af erfarne kirurger, der er blevet uddannet i brugen af EVICEL.

Dosering

Applikationshyppigheden og den mængde EVICEL, der skal påføres, bør altid være i overensstemmelse med det grundlæggende kliniske behov hos den pågældende patient.

Den dosis, der skal anvendes, bestemmes af variabler, herunder, men ikke begrænset til, typen af det kirurgiske indgreb, områdets størrelse og den påtænkte applikationsmåde samt antallet af applikationer.

Applikationen af produktet tilpasses individuelt af den behandlende læge. I kontrollerede kliniske forsøg inden for karkirurgi har de individuelle doser været op til 4 ml, til forsegling af suturlinjen ved lukning af dura mater blev doser op til 8 ml anvendt, mens individuel dosis i retroperitoneal eller intraabdominal kirurgi har været op til 10 ml. Ved nogle indgreb (f.eks. levertraume) kan der være behov for større mængder.

Den mængde af produktet, der initialt skal appliceres på et valgt anatomisk sted eller en valgt måloverflade, skal være tilstrækkelig til at dække det påtænkte applikationsområde fuldstændigt. Applikationen kan om nødvendigt gentages.

Administration

EVICEL er til anvendelse på læsioner.

For instruktioner i klargøring af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6. Lægemidlet må kun administreres i henhold til instruktionerne og ved brug af de anordninger, som anbefales for dette lægemiddel (se pkt. 6.6).

Forud for applikation af EVICEL skal sårets overfladeareal tørres ved brug af standardteknikker (f.eks. intermitterende applikation af kompresser, tamponer, brug af sugestyr).

For at undgå risikoen for potentielt livstruende luft- eller gasemboli må EVICEL kun påsprøjtes ved brug af CO₂-gas under tryk. For spray-applikationer, se pkt. 4.4 og 6.6 for specifikke anbefalinger vedrørende påkrævet tryk og afstand til væv i forhold til det kirurgiske indgreb samt længde af applikationsspids.

Pædiatrisk population

De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

4.3 Kontraindikationer

EVICEL må ikke anvendes intravaskulært.

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

EVICEL må ikke appliceres med spray ved endoskopiske indgreb. Vedrørende laparoskopi, se pkt. 4.4.

EVICEL må ikke anvendes til forsegling af suturlinjen i dura mater, hvis der er mellemrum på over 2 mm efter suturering.

EVICEL må ikke anvendes som lim til fiksering af durale *patches*.

EVICEL må ikke anvendes som vævsklæber, når dura mater ikke kan sutureres.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

EVICEL er kun til anvendelse på læsioner. Det må ikke anvendes intravaskulært.

Der kan opstå livstruende tromboemboliske komplikationer, hvis produktet utilsigtet anvendes intravaskulært.

Livstruende luft- eller gasemboli er forekommet ved brug af spray-anordninger, der har trykregulator, til at administrere EVICEL.

Denne forekomst synes at være relateret til brugen af spray-anordningen ved højere end anbefalede tryk og/eller i umiddelbar nærhed af vævsoverfladen.

Spray-applikation af EVICEL må kun anvendes, hvis det er muligt nøjagtigt at bedømme spray-afstanden, især under laparoskopi. Spray-afstanden fra vævet og CO₂-trykket skal være inden for de intervaller, som producenten anbefaler (se tabel i pkt. 6.6 for tryk og afstand).

Ved sprayapplikation af EVICEL bør ændringer i blodtryk, puls, iltmætning og slut-tidal-CO₂ monitoreres på grund af muligheden for forekomst af gasemboli.

Ved anvendelse af spidser til administration af dette lægemiddel, skal brugsanvisningen for spidserne følges.

Før EVICEL påføres, skal det sikres, at områder af kroppen udenfor det ønskede applikationsområde er tilstrækkeligt beskyttet (dækket) til at forhindre vævsadhæsion på uønskede steder.

EVICEL skal påføres som et tyndt lag. Overdreven koageltykkelse kan interferere negativt med produktets effektivitet og sårhelingsprocessen.

Der foreligger ikke tilstrækkelige data til at understøtte brug af denne vævsklæber til behandling af blødning eller til gastrointestinal anastomose ved applikation gennem et fleksibelt endoskop.

Som ved alle proteinprodukter kan der forekomme allergilignende overfølsomhedsreaktioner. Tegn på overfølsomhedsreaktioner kan være nældefeber, generaliseret urticaria, trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning, hypotension og anafylaksi. Hvis disse symptomer opstår, skal administrationen straks afbrydes.

I tilfælde af shock skal standardbehandling af shock iværksættes.

Samtidig anvendelse af EVICEL til forsegling af den durale suturlinje og implantater fra syntetiske materialer eller durale *patches* er ikke blevet evalueret i kliniske studier.

Anvendelse af EVICEL hos patienter, der gennemgår strålebehandling inden for 7 dage efter operation, er ikke blevet evalueret. Det vides ikke, om strålebehandling vil kunne påvirke effektiviteten af fibrinklæberen ved forsegling af suturlinjen i forbindelse med lukning af dura mater.

Komplet hæmostase bør opnås før påføring af EVICEL til forsegling af den durale suturlinje.

Anvendelse af EVICEL som vævsklæber ved transfenoidale og otoneurokirurgiske indgreb er ikke undersøgt.

Standardforholdsreglerne til forebyggelse af infektioner forårsaget af brugen af lægemidler fremstillet af blod eller plasma fra mennesker omfatter: udvælgelse af donorer, screening af de enkelte donationer og plasmareserver for infektionsmarkører samt effektive fremstillingstrin til inaktivering/fjernelse af virus. På trods af dette kan risikoen for overførsel af infektiøse stoffer ikke helt udelukkes, når der anvendes lægemidler fremstillet af humant blod eller plasma. Dette gælder også ukendte eller nyopdagede virus og andre patogener.

Forholdsreglerne anses som effektive for kappeklædte virus som hiv, hepatitis C-virus og hepatitis B-virus samt for den ikke-kappeklædte hepatitis A-virus. Forholdsreglerne kan være af begrænset værdi mod ikke-kappeklædte virus som parvovirus B19. En parvovirus B19-infektion kan være alvorlig for gravide (infektion hos fostret) og for personer med immundefekt eller forøget erythropoiese (f.eks. hæmolytisk anæmi).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Ligesom det er tilfældet med sammenlignelige produkter eller trombinopløsninger, kan produktet blive denatureret efter udsættelse for opløsninger, der indeholder alkohol, jod eller tungmetaller (f.eks. antiseptiske opløsninger). Sådanne stoffer bør så vidt muligt fjernes, før produktet påføres.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Sikkerheden ved fibrinklæbere/hæmostatika hos mennesker under graviditet eller under amning er ikke påvist i kontrollerede kliniske forsøg. Eksperimentelle dyreforsøg er utilstrækkelige til at vurdere sikkerheden med hensyn til forplantning, embryoets eller fostrets udvikling, svangerskabets forløb samt peri- og postnatale udvikling. Derfor bør produktet kun anvendes til gravide og ammende kvinder på tvingende indikation.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Overfølsomhed eller allergiske reaktioner (der kan omfatte angioødem, svie og stikken på applikations-området, bronkospasme, kulderystelser, rødmen i ansigtet, generaliseret urticaria, hovedpine, nældefeber, hypotension, apati, kvalme, rastløshed, takykardi (hurtig hjerterytme), trykken i brystet, prikken, opkastning, hiven efter vejret) kan forekomme i sjældne tilfælde hos patienter behandlet med fibrinklæbere/hæmostatika. I enkeltstående tilfælde har disse reaktioner udviklet sig til svær anafylaksi. Sådanne reaktioner kan især forekomme, hvis præparatet anvendes gentagne gange eller anvendes til patienter, der er overfølsomme over for bestanddele i produktet.

Dannelse af antistoffer over for komponenter i fibrinklæber/hæmostatika kan forekomme i sjældne tilfælde.

Der kan forekomme tromboemboliske hændelser og dissemineret intravaskulær koagulation (DIC), hvis præparatet utilsigtet gives intravaskulært, ligesom der er risiko for en anafylaktisk reaktion (se pkt. 4.4).

Livstruende luft- eller gasemboli er forekommet ved brug af spray-anordninger, der har trykregulator, til at administrere EVICEL. Dette synes at være relateret til brugen af spray-anordning ved et højere tryk end det anbefalede og/eller i umiddelbar nærhed af vævsoverfladen.

Se pkt. 4.4 vedrørende sikkerhed i forbindelse med overførbare agenser.

Tabel over bivirkninger

Nedenstående tabel viser bivirkninger efter MedDRA-systemorganklassifikation (systemorganklasse og foretrukken term).

Hypigheder er blevet evalueret i henhold til følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

MedDRA-systemets organklasser	Foretrukken term	Hypighed
<i>Bivirkninger rapporteret i forbindelse med retroperitoneal eller intraabdominal kirurgi studier</i>		
Infektioner og parasitære sygdomme	Abdominal absces	Almindelig

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi	Almindelig
Blod og lymfesystem	Koagulopati	Almindelig
<i>Bivirkninger rapporteret i forbindelse med vaskulær kirurgi studie</i>		
Infektioner og parasitære sygdomme	Graftinfektion, stafylokokinfektion	Ikke almindelig
Vaskulære sygdomme	Hæmatom	Ikke almindelig
Almene lidelser og reaktioner på indgivelsesstedet	Perifert ødem	Ikke almindelig
Undersøgelser	Hæmoglobinfald	Ikke almindelig
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Blødning fra incisionsstedet Vaskulær graftokklusion Sår Hæmatom efter behandling Post-operativ sårkomplikation	Ikke almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig
<i>Bivirkninger rapporteret i forbindelse med neurokirurgi studier</i>		
Infektioner og parasitære sygdomme	Meningitis	Ikke almindelig
Nervesystemet	Pseudomeningocele Intrakranielt hypotension (lækage af cerebrospinalvæske) Cerebrospinalvæske-rinoré Hovedpine Hydrocefalus Subduralt hygrom	Ikke almindelig Almindelig Almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig
Vaskulære sygdomme	Hæmatom	Ikke almindelig

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Bivirkningshyppigheder i retroperitoneal eller intraabdominal kirurgi studier

Blandt 135 patienter, der gennemgik retroperitoneal og intraabdominal kirurgi (67 patienter behandlet med EVICEL og 68 i kontrolgruppen) blev ingen uønskede hændelser anset for at have en årsagssammenhæng med forsøgsbehandlingen ifølge investigatorens vurderinger. 3 alvorlige uønskede hændelser (en abdominal absces i EVICEL-gruppen og en abdominal og en bækkenabsces i kontrolgruppen) blev anset for muligvis at være relateret til forsøgsbehandlingen ifølge den medicinske gennemgang, der blev foretaget af sponsor.

I et studie i en pædiatrisk population, med deltagelse af 40 patienter (20 patienter behandlet med EVICEL og 20 i kontrolgruppen), blev to bivirkninger (pyrexi og koagulopati) vurderet som muligvis relateret til EVICEL af investigatoren.

Bivirkninger - karkirurgi

I et kontrolleret studie med deltagelse af 147 patienter (75 behandlet med EVICEL og 72 i kontrolgruppen), der fik foretaget kartransplantation, blev der rapporteret om i alt 16 forsøgspersoner, der havde haft en uønsket hændelse i form af trombose/okklusion i studieperioden. Hændelserne var jævnt fordelt på behandlingsgrupperne med 8 i både EVICEL-gruppen og kontrolgrupperne.

Et ikke-interventionelt sikkerhedsstudie blev gennemført efter udstedelse af markedsføringstilladelse og omfattede 300 patienter, der gennemgik karkirurgi, under hvilken EVICEL blev anvendt. Sikkerhedsmonitoreringen fokuserede på specifikke bivirkninger som graftens åbenhed, trombotiske hændelser og blødningshændelser. Ingen bivirkninger blev rapporteret under studiet.

Bivirkninger - neurokirurgi

I et kontrolleret studie omfattende 139 patienter, der gennemgik elektive, neurokirurgiske indgreb (89 behandlet med EVICEL og 50 kontroller), oplevede i alt 7 forsøgspersoner behandlet med EVICEL ni bivirkninger, der blev betragtet som muligt relaterede til studielægemidlet. Disse omfattede intrakranielt hypotension (CSF-lækage), CFS-rinoré, meningitis, hovedpine, hydrocefalus, subduralt hygrom og hæmatom.

Incidensen af CSF-lækage og incidensen af infektioner på operationsstedet (SSI) blev overvåget som endepunkter i sikkerhedsstudier. 30 dage postoperativt var incidensen af SSI den samme i de to behandlingsgrupper. Postoperativ CSF-lækage forekom inden for 30 dage efter behandlingen hos 4/89 (4,5 %) forsøgspersoner behandlet med EVICEL (to tilfælde af CSF-lækage med nedsat sårheling og to tilfælde af rinoré) og hos 1/50 (2,0 %) forsøgspersoner behandlet med yderligere suturer.

Blandt pædiatriske patienter behandlet med EVICEL oplevede 1/26 patienter (3,8 %) en alvorlig bivirkning i form af pseudomeningocele, der blev vurderet af sponsor som muligvis relateret til EVICEL. I kontrolgruppen oplevede 4/14 patienter (28,6 %) pseudomeningocele (se pkt. 5.1 for beskrivelse af studiet).

Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af risk/benefit-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: hæmostatica til lokal brug, kombinationer, ATC-kode: B02BC30

Virkningsmekanisme

FibrinadhæSIONssystemet initierer den sidste fase af den fysiologiske blodkoagulation. Fibrinogen omdannes til fibrin ved spaltning af fibrinogen til fibrinmonomerer og fibrinopeptider.

Fibrinmonomererne aggregerer og danner en fibrinprop. Faktor XIIIa, som aktiveres fra faktor XIII af trombin, tværbinder fibrin. Calciumioner er nødvendige for både omdannelse af fibrinogen og tværbinding af fibrin. I løbet af sårhelingsprocessen induceres øget fibrinolytisk aktivitet af plasmin, og en nedbrydning af fibrin til fibrinnedbrydningsprodukter initieres.

Klinisk virkning og sikkerhed

Kliniske studier, der har påvist hæmostase og suturunderstøttelse, er udført med i alt 147 patienter (75 med EVICEL, 72 med kontrol), der fik foretaget karkirurgi med PTFE-transplantater, og i alt 135 patienter (66 med EVICEL, 69 med kontrol), der fik foretaget retroperitoneal og intraabdominal kirurgi.

EVICELs effektivitet til forsegling af suturlinjen ved lukning af dura mater blev vist hos 139 patienter (89 behandlet med EVICEL og 50 kontroller), der gennemgik kraniotomi/kraniektomi-indgreb.

Pædiatrisk population

Følgende pædiatriske data er tilgængelige til understøtning af EVICELs virkning og sikkerhed i denne population:

Ud af 135 patienter, der fik foretaget retroperitoneal og intra-abdominal kirurgi, og som var inkluderet i det kontrollerede studie med EVICEL, blev 4 pædiatriske patienter behandlet med EVICEL. 2 af disse var børn på 2 og 5 år, og 2 var unge på 16 år.

Der blev gennemført et pædiatrisk, randomiseret, kontrolleret klinisk studie, der evaluerede sikkerheden og effektiviteten af EVICEL som et supplement til hæmostase i blødt væv eller parenkymal organblødning hos 40 patienter (20 behandlet med EVICEL og 20 i kontrolgruppen). Patienternes aldersspænd var fra 11 måneder til 17 år. Data fra dette studie var i overensstemmelse med resultaterne fra det tidligere studie med retroperitoneal og intra-abdominal kirurgi, hvor ikke-inferiør hæmostatisk effekt af EVICEL blev demonstreret.

Derudover blev der gennemført et pædiatrisk, randomiseret, kontrolleret klinisk studie, der evaluerede sikkerheden og effektiviteten af EVICEL som et supplement til sikring af en vandtæt forsegling intraoperativt når anvendt til forsegling af suturlinjen ved lukning af dura mater hos 40 patienter (26 behandlet med EVICEL og 14 i kontrolgruppen), der gennemgik kraniotomi/kraniektomi-indgreb. Patienternes aldersspænd var fra 7 måneder til 17 år. Data fra dette studie er i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil af EVICEL hos voksne patienter (se også pkt. 4.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

EVICEL er udelukkende beregnet til anvendelse på læsioner. Intravaskulær administration er kontraindiceret. Som følge heraf er der ikke foretaget intravaskulære farmakokinetiske forsøg med mennesker.

Der er udført forsøg med kaniner for at vurdere absorptionen og eliminationen af trombin påført resektionsfladen af leveren efter partiel hepatektomi. Ved hjælp af ^{125}I -trombin blev det påvist, at der skete en langsom absorption af biologisk inaktive peptider, som opstod ved nedbrydningen af trombin, og at C_{\max} i plasma blev opnået efter 6-8 timer. Ved C_{\max} udgjorde plasmakonzentrationen kun 1-2% af den påførte dosis.

Fibrinklæbere/hæmostatika metaboliseres på samme måde som endogent fibrin ved fibrinolyse og fagocytose.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Studier udført med bakterier til bestemmelse af mutagenicitet var negative hvad angår trombin alene, den biologisk aktive komponent (indeholdende fibrinogen, citrat, glycin, tranexamsyre og argininhydrochlorid), TnBP alene og Triton X-100 alene ved alle testede koncentrationer. Alle koncentrationer af kombinationen af TnBP og Triton X-100 testede også negativt i analyser udført for at bestemme mutagenicitet for pattedyr, kromosomafvigelser og induktion af mikronuclei.

Absorption af trombin i plasma efter lokal applikation er langsom og består hovedsageligt af nedbrydningsprodukter fra trombinet, som elimineres.

Der forventes ingen toksikologisk effekt som følge af de opløsningsmiddel-/rensemiddelreagenser (TnBP og Triton X-100), der anvendes i virusinaktiveringsprocessen, eftersom restniveauerne er mindre end 5 µg/ml.

Neurotoksicitetsstudier udført med EVICEL har bekræftet, at subdural administration til kaniner ikke var forbundet med tegn på neurotoksicitet. Neuroadfærdsmæssige observationer i 14 ± 1 dage viste ingen anormale resultater. Der blev ikke observeret betydelige makroskopiske tegn på lokal intolerance og heller ingen behandlingsrelaterede makroskopiske resultater. Analyse af cerebrospinalvæske viste ingen betydelige tegn på inflammation.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Hætteglas med humant fibrinogen

Argininhydrochlorid

Glycin

Natriumchlorid

Natriumcitrat

Calciumchlorid

Vand til injektionsvæsker

Hætteglas med humant trombin

Calciumchlorid

Humant albumin

Mannitol

Natriumacetat

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligneligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Inden for opbevaringstiden på 2 år kan uåbnede hætteglas efter optøning opbevares ved 2 °C - 8 °C og beskyttet mod lys i op til 30 dage. Hætteglassene kan opbevares ved stuetemperatur i op til 24 timer. Ved afslutningen af denne periode skal produktet anvendes eller kasseres.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i dybfryser ved eller under -18°C. Må ikke nedfryses igen.

Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Hætteglassene skal opbevares i opretstående stilling.

For opbevaringsbetingelser efter optøning af lægemidlet, se pkt. 6.3. Den nye udløbsdato under opbevaring ved 2 °C – 8 °C skal noteres på kartonen, men den må ikke overskride den udløbsdato, som fremstilleren har trykt på kartonen og etiketten. Ved udløbet af denne periode skal præparatet anvendes eller kasseres.

Produktet skal anvendes straks, når det er opsøgt i applikatoren.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

EVICEL leveres i en pakning indeholdende to separate hætteglas (glastype I) med gummiprop (type I), der hver indeholder 1 ml, 2 ml eller 5 ml opløsning af henholdsvis humant fibrinogen og humant trombin.

En applikator og passende, tilhørende spidser leveres separat.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse og anden håndtering.

Reglerne for brug er også beskrevet i den del af indlægssedlen, der er henvendt til sundhedspersonale. Opløsningerne er klare eller let opaliserende. Anvend ikke opløsninger, der er uklare eller har udfældninger.

Optøning

Hætteglassene skal optøs på en af følgende måder:

2 °C - 8 °C (køleskab): hætteglassene tør op i løbet af 1 dag, eller

20 °C - 25 °C (stuetemperatur): hætteglassene tør op i løbet af 1 time, eller

37 °C (f.eks. vandbad, ved hjælp af aseptisk teknik eller ved at opvarme hætteglassene i hånden):

hætteglassene skal optøs i løbet af 10 minutter og må ikke efterlades ved denne temperatur i mere end 10 minutter eller højst, indtil de er fuldt optøet. Temperaturen må ikke overstige 37 °C.

Før brug skal produktets temperatur være 20-30°C.

Samling af apparat

EVICEL må kun påføres ved hjælp af den CE-mærkede EVICEL-applikator og valgfri brug af spidser, der er ekstraudstyr til applikatoren. Foldere med indgående vejledning i brugen af EVICEL sammen med applikatoren og valgfrie tilhørende spidser leveres sammen med pakningen med applikatoren og tilhørende spidser. De tilhørende spidser bør kun anvendes af personer med fornøden uddannelse i laparoskopiske, laparoskopisk assisterede eller åbne kirurgiske procedurer.

Opsug indholdet af de to hætteglasser i applikatoren i overensstemmelse med brugsanvisningen i pakningen med applikatoren. De to sprøjter skal fyldes med lige store mængder og må ikke indeholde luftbobler. Der anvendes ikke kanyler i klargøringen af EVICEL til applikation.

Dråbeapplikation

Idet applikatorspidsen holdes så tæt som muligt på vævsoverfladen, men uden at berøre vævet under påføringen, påføres enkeltdråber på det område, der skal behandles. Hvis applikatorspidsen tilstoppes, kan kateterspidsen skæres tilbage med 0,5 cm ad gangen.

Sprayapplikation

For at undgå risiko for potentielt livstruende luft- eller gasemboli må EVICEL kun sprayes på ved hjælp af CO₂-gas under tryk (se nedenstående skema).

Trykregulatoren skal anvendes i overensstemmelse med fremstillernes vejledning.

Forbind den korte slange på applikatoren til den ende af den lange luftslange med han-luer-lock. Tilslut gasslangens hun-luer-lock (med det 0,2 µm bakteriostatiske filter) til trykregulatoren.

Når EVICEL appliceres med en spray-anordning, skal det sikres, at trykket og afstanden fra vævet er indenfor de intervaller, som indehaveren af markedsføringstilladelsen anbefaler, og som angives i følgende tabel.

Operation	Spray-sæt, der skal anvendes	Applikatorspidser, der skal anvendes	Trykregulator, der skal anvendes	Anbefalet afstand fra behandlingskrævende væv	Anbefalet spray-tryk
Åben kirurgi	EVICEL applikator - anordning	6 cm fleksibel spids	Omrix trykregulator	10-15 cm	20-25 psi (1,4-1,7 bar)
		35 cm stiv spids			

		45 cm fleksibel spids			
Laparoskopisk indgreb		35 cm stiv spids		4-10 cm	15-20 psi (1,0-1,4 bar)
		45 cm fleksibel spids			20 psi (1,4 bar)

Produktet skal derefter sprayes på væsoverfladen med korte stød (0,1-0,2 ml), så der dannes et tyndt, jævnt lag. EVICEL danner en gennemsigtig film over applikationsområdet.

Ved påføring af EVICEL bør ændringer i blodtryk, puls, iltmætning og slut-tidal CO₂ monitoreres på grund af muligheden for forekomst af gasembolisme.

Ved anvendelse af spidser til administration af dette lægemiddel, skal brugsanvisningen for spidserne følges.

Destruktion

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 6.oktober 2008
Dato for seneste fornyelse: 23. august 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DE BIOLOGISK AKTIVE STOFFER
OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE
AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DE BIOLOGISK AKTIVE STOFFER OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

- **Officiel batchfrigivelse**

I overensstemmelse med artikel 114 i direktiv 2001/83/EF skal den officielle batchfrigivelse foretages af et statslaboratorium eller af et laboratorium, der er udpeget til dette formål.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD liste) som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes

- På anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- Når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der modtages nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis datoerne for fremsendelse af en PSUR og opdateringen af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

I overensstemmelse med Europa-Kommissionens afgørelse af denne procedure (EMA/H/C/000898/A20/0018) om at mindske risikoen for potentielt livstruende luft/gasemboli, hvis produktet sprayes hurtigere end det anbefalede tryk og/eller tæt på vævsoverfladen, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen sikre, at:

- Når EVICEL sprayes under tryk, skal gassen være CO₂, fordi CO₂'s større opløselighed i blodet reducerer risikoen for emboli
- EVICEL ikke sprayes ved hjælp af et endoskop, hvis den anbefalede minimumsafstand fra vævet ikke kan overholdes
- Trykregulatorer ikke overstiger det maksimale tryk på 1,7 bar for sprayning af EVICEL og indeholder mærkater med angivelse af det anbefalede tryk og den anbefalede afstand.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle brugere, der sprayer/applicerer dette produkt, er forsynet med:

- mærkater til trykregulatoren, der informerer om de korrekte tryk og afstande i åbne og laparoskopiske indgreb
- et advarselskort, der informerer om de korrekte tryk og afstande for spray-applikation i åbne og laparoskopiske indgreb
- en mærkeseddel, der skal anbringes på apparatets luftslange, og hvoraf brugsanvisningen fremgår. Hvis mærkesedlen leveres som en del af lægemidlet, skal den inkorporeres i produktinformationen via en variationsprocedure.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alt sundhedspersonale, som anvender Evicele, i enhver medlemsstat, hvor Evicele markedsføres, forsynes med en informationspakke, der har til formål at øge opmærksomheden omkring risikoen for livstruende gasemboli, hvis produktet sprayes forkert, og der giver vejledning om håndtering af denne risiko:

- **Informationspakken** skal indeholde:
 - Produktresuméet
 - Afsnittet med titlen "Nedenstående oplysninger er kun beregnet til læger og sundhedspersonale" i den seneste indlægsseddel
 - Undervisningsmateriale til sundhedspersonale
- **Undervisningsmateriale til sundhedspersonale** skal informere om
 - risiko for livstruende gasemboli, hvis produktet sprayes forkert
 - udelukkende brug af CO₂ under tryk
 - begrænsning til åben og laparoskopisk kirurgi, minimum-spray-afstande skal overholdes:
 - åben kirurgi – minimum 10 cm
 - laparoskopisk kirurgi – minimum 4 cm, hvis spray-afstanden kan bedømmes nøjagtigt
 - korrekt tryk og afstand til væv afhængigt af operationstype (åben eller laparoskopisk)
 - krav om at tørre såret ved brug af standardteknikker (f.eks. intermitterende applikation af kompres, tamponerbrug af sugeanordninger), før produktet anvendes
 - krav om tæt monitorering af blodtryk, puls, iltmætning og slut-tidal-CO₂ under sprayning af produktet for forekomst af gasemboli

- hvilke(n) regulator(er), der skal anvendes, i overensstemmelse med producentens anbefalinger og brugsanvisningen i produktresumeeet

Undervisningsmaterialets og undervisningsprogrammets præcise indhold og form, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og andre aspekter af programmet skal aftales med den kompetente nationale myndighed.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTONÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

EVICEL vævsklæber, opløsninger
humant fibrinogen, humant trombin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

De aktive stoffer er følgende:

Komponent 1: 1 hætteglas indeholdende 1 ml humant koagulerbart protein (50-90 mg/ml)

Komponent 2: 1 hætteglas indeholdende 1 ml humant trombin (800-1.200 IE/ml).

De aktive stoffer er følgende:

Komponent 1: 1 hætteglas indeholdende 2 ml humant koagulerbart protein (50-90 mg/ml)

Komponent 2: 1 hætteglas indeholdende 2 ml humant trombin (800-1.200 IE/ml).

De aktive stoffer er følgende:

Komponent 1: 1 hætteglas indeholdende 5 ml humant koagulerbart protein (50-90 mg/ml)

Komponent 2: 1 hætteglas indeholdende 5 ml humant trombin (800-1.200 IE/ml).

3 LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Humant fibrinogen: arginin hydrochlorid, glycin, natriumchlorid, natriumcitrat, calciumchlorid, vand til injektionsvæsker.

Humant trombin: calciumchlorid, humant albumin, mannitol, natriumacetat, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Vævsklæber, opløsninger

1 hætteglas indeholdende 1 ml humant koagulerbart protein

1 hætteglas indeholdende 1 ml humant trombin

1 hætteglas indeholdende 2 ml humant koagulerbart protein

1 hætteglas indeholdende 2 ml humant trombin

1 hætteglas indeholdende 5 ml humant koagulerbart protein

1 hætteglas indeholdende 5 ml humant trombin

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til anvendelse på læsioner.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må ikke anvendes intravaskulært.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares opretstående.
Må ikke nedfryses igen efter optøning.
Opbevares ved -18°C eller koldere og i den ydre karton for at beskytte mod lys. Efter optøning kan uåbnede hætteglas opbevares i den ydre karton ved 2 °C – 8 °C i op til 30 dage fra den:

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Fritaget for krav om blindeskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:

SN:

NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

EVICEL vævsklæber, opløsninger
humant fibrinogen:

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

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Til anvendelse på læsioner.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 ml
2 ml
5 ml

6. ANDET

Anvendes som tokomponentprodukt med den medfølgende anordning.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

EVICEL vævsklæber, opløsninger
humant trombin:
Komponent 2: Humant trombin 800-1.200 IE/ml

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Til anvendelse på læsioner.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 ml
2 ml
5 ml

6. ANDET

Anvendes som tokomponentprodukt med den medfølgende anordning.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

EVICEL vævsklæber, opløsninger

humant fibrinogen, humant trombin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du bliver behandlet med dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse af EVICEL
2. Det skal du vide, før du bliver behandlet med EVICEL
3. Sådan bruges EVICEL
4. Bivirkninger
5. Opbevaring af EVICEL
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse af EVICEL

EVICEL er en vævsklæber med fibrin fra mennesker. Det leveres i en pakning med to hætteglas, der hver indeholder 1 ml, 2 ml eller 5 ml opløsning (henholdsvis humant fibrinogen og humant trombin).

En applikator og tilhørende spidser leveres separat.

Fibrinogen er et koncentrat af koagulerbart protein og trombin er et enzym der får koagulerbart protein til at størkne. Når de to stoffer i hætteglassene blandes, størkner de derfor med det samme.

EVICEL påføres hos voksne for at dæmpe blødninger og siveblødning under og efter operationer.

EVICEL kan anvendes ved karkirurgi og ved operationer, der udføres i området mellem tarmen og den bageste bugvæg. EVICEL kan også anvendes som støtte til vandtæt lukning af hjernehinden (dura mater) under neurokirurgi, når andre kirurgiske teknikker er utilstrækkelige.

Det dryppes eller sprayes på snitfladen af væv, hvor det danner et tyndt lag, der forsegler vævet og/eller stopper blødningen.

2. Det skal du vide, før du bliver behandlet med EVICEL

Brug ikke EVICEL

- Hvis du er overfølsom (allergisk) over for medicin, der er fremstillet af blod fra mennesker, eller over for et af de øvrige indholdsstoffer i EVICEL (angivet i punkt 6). Nældefeber, udslæt, trykken i brystet, hiven efter vejret, blodtryksfald og vejrtrækningsproblemer kan være tegn på overfølsomhedsreaktioner. Hvis disse symptomer opstår, skal påføringen straks afbrydes.
- EVICEL må ikke anvendes intravaskulært.
- EVICEL må ikke anvendes ved endoskopisk kirurgi. Se nedenfor vedrørende laparoskopi.

- EVICEL må ikke anvendes til forsegling af suturlinjen i dura mater, hvis der er mellemrum på over 2 mm efter suturering.
- EVICEL må ikke bruges som lim til fiksering af durale *patches*.
- EVICEL må ikke bruges som vævsklæber, når dura mater ikke kan sutureres.

Advarsler og forsigtighedsregler

- For at undgå risikoen for en mulig dødelig luft- eller gasemboli (luftbobler i blodet) må EVICEL kun sprayes på ved brug af CO₂-gas.
- Forud for applikation af EVICEL skal sårets overflade tørres med standardteknikker (f.eks. intermitterende applikation af kompresser, tamponer brug af sugeanordninger).
- Når EVICEL påføres under kirurgiske indgreb, skal kirurgen sikre, at det kun påføres vævsoverfladen. EVICEL må ikke sprøjtes ind i væv eller blodkar, da dette kan forårsage blodpropper, som kan være dødelige.
- Anvendelsen af EVICEL er ikke blevet undersøgt i følgende procedurer, og der er derfor ingen oplysninger, der viser om det er effektivt ved disse procedurer:
 - til sammenføjning af væv
 - til kirurgi i hjernen og rygmarven undtagen til støtte af vandtæt lukning af hjernehinden (dura mater)
 - til kontrol af blødninger i maven eller tarmene, hvor produktet anvendes ved hjælp af endoskopi (rør)
 - til forsegling af kirurgiske reparationer i tarmene.
 - til forsegling ved transfenoidale og otoneurokirurgiske indgreb
- Det vides ikke, om strålebehandling kan påvirke fibrinvævsklæberens effektivitet, når den anvendes til forsegling af suturlinjen under neurokirurgi
- Anvendelse af EVICEL under neurokirurgi hos patienter, der også bliver behandlet med implantater eller durale *patches*, er ikke undersøgt i kliniske studier
- Blødningen bør være under kontrol, inden EVICEL anvendes til at forsegle den durale suturlinje
- EVICEL påføres som et tyndt lag. Overdreven koageltykkelse kan interferere negativt på produktets effektivitet og sårhelingsprocessen.

Livstruende luft- eller gasemboli er forekommet ved brug af spray-anordninger, der har trykregulator, til at administrere EVICEL. Denne forekomst synes at være relateret til brugen af spray-anordningen ved højere tryk end anbefalet og/eller i umiddelbar nærhed af vævsoverfladen. Påføring af EVICEL med spray må kun anvendes, hvis det er muligt nøjagtigt at bedømme spray-afstanden, særlig under laparoskopi. Spray-afstanden til vævet og trykket skal være inden for de intervaller, som producenten anbefaler (se tabellen under punktet Brugsanvisning). Ved påføring af EVICEL bør ændringer i blodtryk, puls, iltmætning og slut-tidal CO₂ monitoreres på grund af muligheden for forekomst af luft- eller gasembolisme. Vejledningerne for spray-anordninger og tilhørende spidser giver anbefalinger for trykinterval og afstand til vævsoverflade, og skal følges omhyggeligt.

- De omgivende områder skal beskyttes for at sikre, at der kun påføres EVICEL på den overflade, der skal behandles.
- Som ved al medicin, der indeholder proteiner, kan der forekomme allergiske overfølsomhedsreaktioner. Tegn på sådanne reaktioner kan være nældefeber, udslæt, sammensnøret bryst, hiven efter vejret, blodtryksfald og anafylaksi. Hvis disse symptomer opstår, skal anvendelsen straks afbrydes.

- Når medicin bliver fremstillet af blod eller plasma fra mennesker, tages der visse forholdsregler for at forhindre, at patienterne får overført infektioner. Disse omfatter omhyggelig udvælgelse af blod- og plasmadonorer for at sikre, at personer med risiko for at have infektioner udelukkes, samt test af alle donationer og plasmareserver for tegn på virus/infektioner. I forbindelse med behandlingen af blod og plasma sørger fremstilleren af disse produkter for, at virus bliver inaktiveret eller fjernet. På trods af disse forholdsregler kan risikoen for at overføre infektion ikke udelukkes fuldt ud, når der anvendes medicin, som er fremstillet af blod eller plasma fra mennesker. Dette gælder også eventuelle ukendte eller nyopdagede virus eller andre typer infektioner.

De forholdsregler, der tages ved fremstillingen af EVICEL's to aktive stoffer (fibrinogen og trombin) anses for at være effektive mod virus med en såkaldt lipidkappe. Det kan f.eks. være hiv (humant immundefektvirus), hepatitis B-virus og hepatitis C-virus og den ikke-kappeklædte virus, hepatitis A. Forholdsreglerne kan være af begrænset værdi mod parvovirus B19. En parvovirus B19-infektion kan være alvorlig for gravide kvinder (infektion hos fostret) og for personer med svækket immunsystem eller visse former for anæmi (f.eks. seglcellesygdom eller hæmolytisk anæmi).

Sundhedspersonalet noterer navn og batchnummer på medicinen for at kunne spore mulige infektionskilder.

Børn og unge

Der er tilgængelige data for børn og unge til understøtning af EVICELs virkning og sikkerhed i denne population.

Brug af anden medicin sammen med EVICEL

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Graviditet og amning

Der foreligger ikke tilstrækkelig information til at vide, om der er eventuelle særlige risici forbundet med brugen af EVICEL under graviditet eller amning. Eftersom EVICEL anvendes under en operation, bør du imidlertid drøfte de overordnede risici ved operationen med lægen, hvis du er gravid eller ammer.

3. Sådan bruges EVICEL

Den læge, der behandler dig, anvender EVICEL under operationen. Under det kirurgiske indgreb påfører lægen EVICEL på hudløst væv som dråber eller med spray ved hjælp af en applikator. Applikatoren gør det muligt at påføre lige store mængder af de to komponenter af EVICEL på samme tid og sikrer, at de blandes ligeligt, hvilket er vigtigt for, at vævsklæberens kan have optimal effekt.

Den mængde EVICEL, som påføres, afhænger af den vævsoverflade, der skal behandles under operationen. Produktet skal dryppes på vævsoverfladen i meget små mængder eller sprayes på i korte stød (0,1-0,2 ml), så der dannes et tyndt, jævnt lag. Hvis et enkelt lag EVICEL ikke stopper blødningen helt, kan der påføres et lag mere.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Følgende bivirkninger, som forekom i kliniske studier, ansås for at være forbundet med brugen af EVICEL:

Alvorligste bivirkninger

- Vandig væske, der kommer ud af dit sår eller næsen (sivning af cerebrospinalvæske fra sår/ud gennem næsen). Hyppigheden af bivirkningerne var almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer).
- Hovedpine, kvalme og opkastning (grundet subduralt hygrom, som er ophobning af cerebrospinalvæske (hjernevæske) under den hårde hjernehinde). Hyppigheden af bivirkningerne var ikke almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer).
- Feber, længerevarende forstoppelse, luft i maven (på grund af byld i maven). Hyppigheden af bivirkningerne var almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer).
- Ansamling af cerebrospinalvæske mellem vævene omkring dura mater på grund af lækage af den væske, der normalt omgiver hjernen (pseudomeningocele). Hyppigheden af denne bivirkning var ikke almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer).
- Følelsesløshed eller smerter i lemmerne, ændring i hudfarve (på grund af tilstopning af stent eller blodprop). Hyppigheden af denne bivirkning var ikke almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer).

Hvis du oplever nogen af de ovenfor nævnte symptomer eller nogen andre symptomer relateret til din operation, skal du kontakte din læge eller kirurgen med det samme. Hvis du føler dig utilpas, så fortæl det straks til lægen, også selvom dine symptomer er forskellige fra dem, der lige er blevet beskrevet.

Andre bivirkninger

Andre bivirkninger, der blev rapporteret som almindelige i de kliniske forsøg med EVICEL (dvs. kan påvirke op til 1 ud af 10 mennesker), omfattede feber og problemer med blodstørkning. Hyppigheden af disse bivirkninger var almindelig.

Bivirkninger, der var ikke almindelige i de kliniske forsøg med EVICEL (dvs. kan påvirke op til 1 ud af 100 mennesker), omfattede meningitis, ophobning af cerebrospinalvæske i hjernen (hydrocefalus, ”vand i hovedet”), infektion, ophobning af blod (hæmatom), hævelse, nedsat hæmoglobin og sårkomplikationer efter operationen (inklusive blødning eller infektion).

EVICEL er en fibrinklæber. Generelt kan fibrinklæbere i sjældne tilfælde (op til 1 ud af 1.000 patienter) forårsage en allergisk reaktion. Ved en allergisk reaktion kan du få et eller flere af følgende symptomer: hududslæt, nældefeber eller papler, trykken i brystet, kulderystelser, rødmen i ansigtet, hovedpine, lavt blodtryk, apati, kvalme, rastløshed, hurtig puls, prikken, opkastning eller hiven efter vejret. Der er indtil nu ikke set allergiske reaktioner hos patienter, som har fået behandling med EVICEL.

Der er også en teoretisk risiko for, at du kan udvikle antistoffer mod proteinerne i EVICEL, hvilket kan påvirke den måde, blodet størkner på. Hyppigheden af denne bivirkning er ikke kendt (kan ikke vurderes ud fra forhåndenværende data).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring af EVICEL

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten samt på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Hætteglassene skal opbevares i opretstående stilling.

Opbevares i dybfryser ved -18 °C eller koldere. Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte dem mod lys. Må ikke nedfryses igen.

Efter optøning kan uåbnede hætteglas opbevares ved 2 °C – 8 °C i op til 30 dage, hvis de beskyttes mod lys og ikke nedfryses igen i denne periode. Den nye udløbsdato under opbevaring ved 2 °C – 8 °C skal noteres på kartonen, men den må ikke overskride den udløbsdato, som fremstilleren har trykt på kartonen og etiketten. Ved udløbet af denne periode skal præparatet anvendes eller kasseres.

Fibrinogen- og trombinkomponenterne er stabile ved stuetemperatur i op til 24 timer. EVICEL må ikke nedkøles igen, efter at lægemidlet har opnået stuetemperatur.

Skal anvendes straks, når det er opsøget i applikatoren. Kassér ubrugt lægemiddel efter 24 timer ved stuetemperatur.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

EVICEL indeholder

Aktive stoffer:

Komponent 1: Humant koagulerbart protein indeholder hovedsageligt fibrinogen og fibronectin (50-90 mg/ml)

Komponent 2: Humant trombin (800-1.200 IE/ml)

Øvrige indholdsstoffer:

Komponent 1: argininhydrochlorid, glycin, natriumchlorid, natriumcitrat, calciumchlorid og vand til injektionsvæsker.

Komponent 2: calciumchlorid, humant albumin, mannitol, natriumacetat og vand til injektionsvæsker.

EVICELS udseende og pakningsstørrelse

Pakningsstørrelser

EVICEL er en vævsklæber med humant fibrin, som leveres i en pakning indeholdende to separate hætteglas. Hvert hætteglas indeholder 1 ml, 2 ml eller 5 ml opløsning af henholdsvis humant fibrinogen og humant trombin.

EVICEL fås i følgende pakningsstørrelser: 2 x 1 ml, 2 x 2 ml og 2 x 5 ml. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i alle lande.

En applikator og tilhørende spidser leveres separat.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Omrix Biopharmaceuticals N.V.

Leonardo Da Vinci Laan 15

B-1831 Diegem

Belgien

Tlf.: + 32 2 746 30 00

Fax: + 32 2 746 30 01

Denne indlægsseddel blev senest ændret i

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Nedenstående oplysninger er kun til læger og sundhedspersonale:

INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

Læs dette, før du åbner pakningen

EVICEL leveres i sterile pakninger, og det er derfor vigtigt *kun* at anvende ubeskadigede pakninger, som ikke har været åbnet (sterilisering efter åbning er ikke muligt).

Opbevaring

Den godkendte opbevaringstid for EVICEL er 2 år ved temperaturer $\leq -18^{\circ}\text{C}$. Må ikke anvendes efter den udløbsdato, der står på pakningen.

Inden for opbevaringstiden på 2 år kan uåbnede hætteglas efter optøning opbevares ved $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ (i køleskab) og beskyttet mod lys i op til 30 dage. Datoen for påbegyndelse af opbevaring i køleskab skal noteres på pakningen i det relevante felt. Må ikke nedfryses igen. Fibrinogen- og trombinkomponenterne er stabile ved stuetemperatur i op til 24 timer, men når de er opsuget i påføringsanordningen, skal de anvendes straks.

Hætteglassene skal opbevares i opretstående stilling.

Må ikke anvendes efter den udløbsdato, der står på pakningen og på etiketten.

Opbevares utilgængeligt for børn.

Applikatoren skal opbevares ved stuetemperatur, adskilt fra fibrinogen og trombin.

Optøning

Hætteglassene skal optøs på en af følgende måder:

$2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ (køleskab): hætteglassene tør op i løbet af 1 dag

$20^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$ (stuetemperatur): hætteglassene tør op i løbet af 1 time

37°C (f.eks. vandbad, ved hjælp af aseptisk teknik eller ved at opvarme hætteglassene i hånden): hætteglassene skal optøs i løbet af 10 minutter og må ikke efterlades ved denne temperatur i mere end 10 minutter eller højst, indtil de er fuldt optøet. Temperaturen må ikke overstige 37°C .

Før brug skal produktets temperatur nå op på $20^{\circ}\text{C} - 30^{\circ}\text{C}$.

Klargøring

EVICEL må kun påføres ved hjælp af den CE-mærkede EVICEL-applikator og valgfri brug af en spids, der er ekstraudstyr til applikatoren. Foldere med indgående vejledning i brugen af EVICEL sammen med applikatoren og de valgfrie tilhørende spidser leveres sammen med pakningen med applikatoren og ekstraudstyret. De tilhørende spidser bør kun anvendes af personer med fornøden uddannelse i laparoskopiske, laparoskopisk assisterede eller åbne kirurgiske procedurer. Produktet må kun rekonstitueres og påføres i henhold til instruktionerne og med de anordninger, der anbefales for dette produkt.

For at undgå risikoen for potentielt livstruende luft- eller gasemboli må EVICEL kun sprayes ved brug af CO_2 under tryk.

Opløsningerne bør være klare eller let opaliserende. Anvend ikke opløsninger, der er uklare eller har aflejringer. Opsug indholdet af de to hætteglas i applikatoren i overensstemmelse med brugsanvisningen i pakningen med applikatoren. De to sprøjter skal fyldes med lige store mængder og må ikke indeholde luftbobler. Der anvendes ikke kanyler i klargøringen af EVICEL til applikation.

Forud for påføring af EVICEL skal sårets overfladeareal tørres ved brug af standardteknikker (f.eks. intermitterende applikation af kompresser, tamponer, brug af sugaanordninger).

Dråbeapplikation

Idet applikatorspidsen holdes så tæt som muligt på vævsoverfladen, men uden at berøre vævet under påføringen, påføres enkeltdråber på det område, der skal behandles. Hvis applikatorspidsen tilstoppes, kan kateterspidsen skæres tilbage med 0,5 cm ad gangen.

Sprayapplikation

EVICEL må kun sprayes på ved hjælp af CO₂ under tryk.

Forbind den korte slange på applikatoren til den ende af den lange luftslange med han-luerlock. Tilslut gasslangens hun-luerlock (med det 0,2 µm bakteriostatiske filter) til trykregulatoren. Trykregulatoren skal anvendes i overensstemmelse med producentens vejledning.

Ved applikation af EVICEL ved brug af en spray-anordning skal man sørge for at anvende et tryk og en afstand fra vævet, der er inden for de områder, der anbefales af producenten:

Operation	Spray-sæt, der skal anvendes	Applikator-spids, der skal anvendes	Trykregulator, der skal anvendes	Afstand fra behandlingskrævende væv	Spray-tryk
Åbenkirurgi	EVICEL applikator-anordning	6 cm fleksibel spids	Omrix trykregulator	10-15 cm	20-25 psi (1,4-1,7 bar)
		35 cm stiv spids			
		45 cm fleksibel spids			
Laparoskopisk indgreb		35 cm stiv spids		4-10 cm	15-20 psi (1,0-1,4 bar)
45 cm fleksibel spids	20 psi (1,4 bar)				

Produktet skal derefter sprayes på vævsoverfladen med korte stød (0,1-0,2 ml), så der dannes et tyndt, jævnt lag. EVICEL danner en gennemsigtig film over applikationsområdet.

Ved sprayapplikation af EVICEL bør ændringer i blodtryk, puls, iltmætning og slut-tidal CO₂ monitoreres på grund af muligheden for forekomst af gasembolisme.

Destruktion

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.