

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

EVICEL solutions pour colle

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Les substances actives sont les suivantes :

	Flacon de 1 ml	Flacon de 2 ml	Flacon de 5 ml
Composant 1 Protéine humaine coagulable contenant principalement du fibrinogène et de la fibronectine *	50 – 90 mg	100 – 180 mg	250 – 450 mg
Composant 2 Thrombine humaine	800 – 1 200 UI	1 600 – 2 400 UI	4 000 – 6 000 UI

* La quantité totale de protéine est de 80 - 120 mg/ml

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solutions pour colle.

Solutions transparentes ou légèrement opalescentes.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

EVICEL est indiqué chez l'adulte comme traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase quand les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes (voir rubrique 5.1).

EVICEL est également indiqué chez l'adulte comme renforcement de suture afin d'assurer l'hémostase en chirurgie vasculaire, et l'étanchéité de la ligne de suture lors de la fermeture de la dure-mère.

4.2 Posologie et mode d'administration

L'utilisation d'EVICEL est réservée aux chirurgiens expérimentés qui ont été formés à l'utilisation d'EVICEL.

Posologie

Le volume d'EVICEL à appliquer et la fréquence d'application doivent toujours être adaptés aux besoins cliniques sous-jacents du patient.

La dose à appliquer dépend de différents facteurs, dont notamment mais non exclusivement, le type d'intervention chirurgicale, l'étendue de la surface à traiter et le mode d'application envisagé, ainsi que le nombre d'applications.

L'application du produit doit être adaptée à chaque individu par le médecin traitant. Lors des essais cliniques contrôlés en chirurgie vasculaire, la dose individuelle utilisée allait jusqu'à 4 ml ; pour

assurer l'étanchéité de la ligne de suture lors de la fermeture de la dure-mère, des doses allant jusqu'à 8 ml ont été utilisées, tandis qu'en chirurgie rétro-péritonéale ou intra-abdominale la dose individuelle pouvait atteindre 10 ml. Cependant, pour certaines procédures (p.ex. un traumatisme hépatique) des quantités plus importantes peuvent être nécessaires.

Le volume initial de produit à appliquer sur un site anatomique donné ou sur une surface cible doit être suffisant pour couvrir entièrement le site d'application prévu. L'application peut être répétée si nécessaire.

Mode d'administration

EVICEL est destiné à être utilisé par voie épilésionnelle.

Pour les instructions concernant la préparation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6. Le produit doit être administré uniquement selon les instructions et à l'aide des dispositifs recommandés pour ce produit (voir rubrique 6.6).

Avant d'appliquer EVICEL, la surface de la plaie doit être séchée par des techniques classiques (par ex. application intermittente de compresses, tampons, utilisation de dispositifs d'aspiration).

Afin d'éviter tout risque potentiel d'embolie gazeuse ou d'aéro-embolie mettant en jeu le pronostic vital, EVICEL doit être vaporisé uniquement à l'aide de CO₂ sous pression. Pour l'application par vaporisation, voir les rubriques 4.4 et 6.6 pour les recommandations spécifiques concernant la pression et la distance à respecter par rapport au tissu, selon le type d'intervention chirurgicale, ainsi que la longueur de l'embout d'applicateur.

Population pédiatrique

Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8 et 5.1 mais aucune recommandation ne peut être faite concernant une posologie.

4.3 Contre-indications

EVICEL ne doit pas être appliqué en intravasculaire.

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

La vaporisation d'EVICEL ne doit pas être utilisée dans les procédures endoscopiques. Pour la laparoscopie, voir la rubrique 4.4.

S'il persiste des déhiscences de plus de 2 mm après la suture des berges de la dure-mère, EVICEL ne doit pas être utilisé pour assurer l'étanchéité de la ligne de suture.

EVICEL ne doit pas être utilisé comme colle pour la fixation de patchs pour dure-mère.

EVICEL ne doit pas être utilisé comme colle si la dure-mère ne peut être suturée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

EVICEL est destiné à être utilisé par voie épilésionnelle uniquement. Il ne doit pas être appliqué par voie intravasculaire.

Des complications thromboemboliques mettant en jeu le pronostic vital peuvent se produire si le produit est involontairement utilisé en intravasculaire.

Des embolies gazeuses mettant en jeu le pronostic vital se sont produites lors de la vaporisation d'EVICEL à l'aide d'un régulateur de pression.

Ce phénomène semble lié à l'utilisation du vaporisateur à des pressions supérieures à celles recommandées et/ou à une distance proche de la surface des tissus.

La vaporisation d'EVICEL ne doit être utilisée que s'il est possible d'évaluer avec précision la distance de vaporisation, particulièrement lors d'une procédure laparoscopique. La distance et la pression de vaporisation du CO₂ doivent être comprises dans les limites recommandées par le fabricant (voir le tableau de la rubrique 6.6 pour la pression et la distance).

Lors de la vaporisation d'EVICEL, les modifications de pression sanguine, de fréquence cardiaque, de saturation en oxygène et de CO₂ télé-expiratoire doivent être étroitement surveillées en raison du risque de survenue d'une embolie gazeuse.

En cas d'ajout d'un embout à l'extrémité du dispositif, les instructions d'utilisation de cet embout doivent être respectées.

Avant d'administrer EVICEL, il faut veiller à ce que les parties du corps en dehors de la surface d'application souhaitée soient suffisamment protégées (couvertes) pour éviter une adhésion des tissus au niveau de sites non désirés.

EVICEL doit être appliqué en une fine couche. Une couche de produit trop épaisse risque de nuire à l'efficacité du produit et au processus de cicatrisation de la lésion.

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes pour étayer l'usage de ce produit comme adhésif tissulaire, dans le traitement des saignements par application via un endoscope souple ou lors d'anastomoses gastro-intestinales.

Comme pour tout produit d'origine protéique, des réactions allergiques d'hypersensibilité sont possibles. Les signes de réaction d'hypersensibilité comprennent éruptions cutanées, urticaire généralisée, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie. Si ces symptômes apparaissent, l'administration doit être interrompue immédiatement.

En cas de choc, les traitements médicaux habituels seront appliqués.

L'utilisation concomitante d'EVICEL avec des implants en matières synthétiques ou patches pour dure-mère afin d'assurer l'étanchéité de la ligne de suture durale n'a pas été évaluée dans des études cliniques.

L'utilisation d'EVICEL chez des patients recevant une radiothérapie dans les 7 jours suivant l'intervention chirurgicale n'a pas été évaluée. L'effet de la radiothérapie sur l'efficacité de la colle de fibrine, lorsqu'elle est utilisée pour assurer l'étanchéité de la ligne de suture après fermeture de la dure-mère, n'est pas connu.

Une hémostase complète doit être obtenue avant l'application d'EVICEL pour assurer l'étanchéité de la ligne de suture durale.

L'utilisation d'EVICEL comme colle dans les chirurgies par voie transphénoïdale et les procédures oto-neurochirurgicales n'a pas été étudiée.

Les mesures habituelles visant à prévenir les infections liées à l'utilisation de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comportent la sélection des donneurs, le dépistage de marqueurs spécifiques d'infections dans les dons individuels et les pools de plasma ainsi que la mise en œuvre

dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination des virus. Malgré ces mesures, la possibilité de transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclue lors de l'administration de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain. Ceci s'applique également à des virus inconnus ou émergents et à d'autres agents pathogènes.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces pour les virus enveloppés tels que le VIH, les virus des hépatites C et B, et pour le virus non enveloppé de l'hépatite A. Les mesures prises peuvent être d'une efficacité limitée vis-à-vis des virus non enveloppés, comme le parvovirus B19. Une infection par parvovirus B19 peut être grave chez les femmes enceintes (infection fœtale) et chez les individus présentant une immunodéficience ou une érythroïèse accrue (p.ex. anémie hémolytique).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

De même que pour les produits analogues ou les solutions de thrombine, le produit peut être dénaturé par l'exposition à des solutions contenant de l'alcool, de l'iode ou des métaux lourds (ex : solutions antiseptiques). Ces substances doivent être éliminées autant que possible avant l'application du produit.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

La sécurité d'emploi des colles/hémostatiques à base de fibrine pour une utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement chez l'être humain n'a pas été établie dans le cadre d'essais cliniques contrôlés. Les études expérimentales chez l'animal sont insuffisantes pour évaluer la sécurité du produit en ce qui concerne la reproduction, le développement de l'embryon ou du fœtus, le déroulement de la grossesse et le développement péri- et post-natal. Le produit ne doit donc pas être administré aux femmes enceintes ou qui allaitent à moins d'une nécessité absolue.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'apparition de réactions allergiques ou d'hypersensibilité (telles qu'angio-œdème, brûlures et démangeaisons au site d'application, bronchospasmes, frissons, rougeurs, urticaire généralisée, céphalées, éruptions cutanées, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, fourmillements, vomissements, respiration sifflante) peut survenir dans de rares cas chez des patients traités avec des hémostatiques/colles à base de fibrine. Dans certains cas isolés, ces réactions ont évolué vers une anaphylaxie sévère. Ces réactions peuvent être observées surtout si la préparation est appliquée de façon répétée ou administrée à des patients dont l'hypersensibilité aux composants du produit est connue.

La présence d'anticorps contre les hémostatiques/colles à base de fibrine peut être constatée en de rares occasions.

Une injection intravasculaire accidentelle est susceptible d'entraîner un incident thromboembolique et une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), ainsi que d'induire un risque de réaction anaphylactique (voir la rubrique 4.4).

Des embolies gazeuses mettant en jeu le pronostic vital se sont produites lors de la vaporisation d'EVICEL à l'aide d'un régulateur de pression. Ce phénomène semble lié à l'utilisation du

vaporisateur avec des pressions supérieures aux pressions recommandées et/ou à une vaporisation à une distance proche de la surface des tissus.

Pour la sécurité vis-à-vis d'agents transmissibles, voir la rubrique 4.4.

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau présenté ci-dessous répond aux critères de la classification MedDRA des classes de systèmes d'organes (CSO et termes préférentiels).

Les fréquences ont été évaluées d'après la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Terme préférentiel	Fréquence
<i>Réactions indésirables rapportées dans les études sur les interventions rétro-péritonéales et intra-abdominales</i>		
Infections et infestations	Abcès abdominal	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Coagulopathie	Fréquent
<i>Réactions indésirables rapportées dans l'étude sur la chirurgie vasculaire</i>		
Infections et infestations	Infection du greffon, infection par staphylocoque	Peu fréquent
Affections vasculaires	Hématome	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème périphérique	Peu fréquent
Investigations	Baisse du taux d'hémoglobine	Peu fréquent
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Hémorragie au site d'incision Occlusion du greffon vasculaire Plaie Hématome post-opératoire Complication cicatricielle post-opératoire	Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent
<i>Réactions indésirables rapportées dans les études de neurochirurgie</i>		
Infections et infestations	Méningite	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Pseudo-méningocèle Hypotension intracrânienne (perte de liquide céphalo-rachidien [LCR]) Rhinorrhée de LCR Maux de tête Hydrocéphalie Hygroma sous-dural	Peu fréquent Fréquent Fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent
Affections vasculaires	Hématome	Peu fréquent

Description des effets indésirables sélectionnés

Taux d'effets indésirables rapportés dans les études sur les interventions rétro-péritonéales et intra-abdominales

Chez 135 patients subissant une intervention rétro-péritonéale ou intra-abdominale (67 patients traités par EVICEL et 68 patients du groupe contrôle), aucun effet indésirable n'a été considéré par les investigateurs comme ayant un lien de causalité avec le traitement faisant l'objet de l'étude. Cependant, 3 effets indésirables graves (EIG) (un abcès abdominal dans le groupe EVICEL et un abcès abdominal et un abcès pelvien dans le groupe contrôle) ont été considérés par le promoteur comme susceptibles d'avoir un lien de causalité avec le traitement de l'étude.

Dans une étude menée auprès d'une population pédiatrique de 40 patients (20 patients traités par EVICEL et 20 patients du groupe contrôle), deux effets indésirables (fièvre et coagulopathie) ont été considérés par l'investigateur comme susceptibles d'avoir un lien de causalité possible avec EVICEL.

Réactions indésirables – chirurgie vasculaire

Dans une étude contrôlée sur 147 patients subissant une greffe vasculaire (75 patients traités par EVICEL et 72 patients du groupe contrôle), un effet indésirable de thrombose/occlusion du greffon a été signalé chez 16 patients au total au cours de l'étude. Ces événements étaient répartis de manière uniforme entre les groupes de traitement, 8 cas ayant été signalés dans le groupe traité avec EVICEL et 8 cas dans le groupe contrôle.

Une étude de sécurité non interventionnelle post-autorisation a été menée sur 300 patients subissant une intervention de chirurgie vasculaire au cours de laquelle EVICEL a été utilisé. La surveillance de la tolérance a été axée sur des effets indésirables spécifiques, tels que perméabilité des greffons, événements thrombotiques et saignements. Aucun effet indésirable n'a été rapporté au cours de l'étude.

Réactions indésirables - Neurochirurgie

Dans une étude contrôlée sur 139 patients subissant des interventions de neurochirurgie non urgentes (89 patients traités par EVICEL et 50 patients dans le groupe contrôle), 7 patients au total traités par EVICEL ont présenté neuf effets indésirables qui ont été considérés comme possiblement liés au produit de l'étude. Ces effets comprenaient : hypotension intracrânienne (perte de LCR), rhinorrhée de LCR, méningite, maux de tête, hydrocéphalie, hygroma sous-dural, et hématome.

L'incidence de la perte de LCR et l'incidence des infections du site opératoire ont été surveillées en tant que paramètres de sécurité dans l'étude. Trente jours après l'intervention, l'incidence des infections du site opératoire était similaire entre les deux groupes de traitement. Les pertes de LCR post-opératoires se sont produites dans les 30 jours suivants le traitement chez 4 patients sur 89 (4,5 %) traités par EVICEL (deux cas de perte de LCR avec mauvaise cicatrisation des plaies et deux cas de rhinorrhée) et chez 1 patient sur 50 (2,0 %) traité avec des sutures supplémentaires.

Chez les patients pédiatriques, 1 patient sur 26 (3,8 %) traité par EVICEL a présenté un effet indésirable grave de pseudo-méningocèle, évalué par le promoteur comme potentiellement lié à EVICEL. Dans le groupe témoin, 4 patients sur 14 (28,6 %) ont présenté une pseudo-méningocèle. (Veuillez consulter la rubrique 5.1 pour la description de l'étude).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hémostatiques locaux, associations, code ATC : B02BC30

Mécanisme d'action

Le système d'adhésion de la fibrine déclenche la phase finale de la coagulation sanguine physiologique. La conversion du fibrinogène en fibrine se produit par fractionnement du fibrinogène en monomères de fibrine et en fibrinopeptides. Les monomères de fibrine s'agrègent et forment un caillot fibrineux. Le facteur XIIIa, qui est activé à partir du facteur XIII par la thrombine, stabilise la fibrine en réseau. Des ions calcium sont nécessaires à la conversion du fibrinogène et à la formation du réseau de fibrine. Au cours de la cicatrisation de la lésion, la plasmine induit une augmentation de l'activité fibrinolytique et de la décomposition de la fibrine en ses produits de dégradation.

Efficacité et sécurité clinique

Des études cliniques démontrant l'hémostase et le rôle de renforcement de suture ont été réalisées chez 147 patients au total (75 patients du groupe EVICEL, 72 patients du groupe contrôle) ayant subi une intervention chirurgicale vasculaire avec greffon PTFE et chez 135 patients au total (66 patients du groupe EVICEL, 69 patients du groupe contrôle) ayant subi une intervention chirurgicale rétropéritonéale ou intra-abdominale.

L'efficacité d'EVICEL pour assurer l'étanchéité de la ligne de suture lors de la fermeture de la dure-mère a été démontrée chez 139 patients (89 patients traités par EVICEL et 50 patients du groupe contrôle) subissant des procédures de craniotomie/craniectomie.

Population pédiatrique

Les données pédiatriques suivantes sont disponibles pour étayer l'efficacité et la sécurité d'EVICEL dans cette population : parmi les 135 patients ayant subi une chirurgie rétropéritonéale ou intra-abdominale, qui ont été inclus dans l'étude contrôlée menée avec EVICEL, 4 patients pédiatriques ont été traités par EVICEL. Deux d'entre eux étaient des enfants âgés de 2 et 5 ans et 2 étaient des adolescents de 16 ans.

Une étude clinique pédiatrique randomisée, contrôlée, évaluant la sécurité et l'efficacité d'EVICEL, en complément de l'hémostase, dans le cadre des hémorragies des tissus mous ou des organes parenchymateux, a été réalisée auprès de 40 patients (20 patients traités par EVICEL et 20 patients du groupe contrôle). L'âge des patients était compris entre 11 mois et 17 ans. Les données issues de cette étude étaient cohérentes avec les résultats d'une précédente étude sur les interventions rétropéritonéales et intra-abdominales, qui avait démontré une efficacité hémostatique non inférieure d'EVICEL.

De plus, une étude clinique pédiatrique randomisée, contrôlée, évaluant la sécurité d'emploi et l'efficacité d'EVICEL en complément utilisé pour l'étanchéité de la ligne de suture dans la fermeture de la dure-mère afin de fournir une fermeture intra-opérative étanche a été menée sur 40 patients (26 traités par EVICEL et 14 témoins) subissant une craniotomie ou craniectomie. La tranche d'âge des patients dans l'étude allait de 7 mois à 17 ans. Les données issues de cette étude sont cohérentes avec le profil de sécurité connu d'EVICEL chez les patients adultes (voir également la rubrique 4.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

EVICEL est destiné à une utilisation par voie épilésionnelle uniquement. L'administration intravasculaire est contre-indiquée. En conséquence, aucune étude pharmacocinétique par voie intravasculaire n'a été réalisée chez l'homme.

Des études ont été menées chez le lapin pour évaluer l'absorption et l'élimination de la thrombine par application sur la section de foie après hépatectomie partielle. L'utilisation de la thrombine marquée à l'iode 125 a permis de montrer qu'il se produit une lente absorption de peptides biologiquement inactifs provenant de la dégradation de la thrombine, avec une concentration maximale (C_{max}) plasmatique apparaissant 6 à 8 heures après et ne représentant que 1 à 2 % de la dose appliquée.

Les colles/hémostatiques à base de fibrine sont métabolisées de la même manière que la fibrine endogène par fibrinolyse et phagocytose.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études de mutagenicité réalisées sur des bactéries ont été négatives pour la thrombine seule, le composant biologique actif (contenant du fibrinogène, du citrate, de la glycine, de l'acide tranéxamique et du chlorhydrate d'arginine), le TnBP seul et le Triton X-100 seul, pour toutes les concentrations testées. Toutes les concentrations de l'association de TnBP et de Triton X-100 testées étaient également négatives dans les essais réalisés pour rechercher l'effet mutagène sur les cellules de mammifères, ainsi que l'induction d'aberrations chromosomiques et de micronoyaux.

Après application locale, l'absorption de la thrombine dans le plasma est lente et consiste principalement en des produits de dégradation de la thrombine qui sont éliminés.

Aucun effet toxicologique dû au solvant et au détergent (TnBP et Triton X-100) utilisés au cours de la procédure d'inactivation virale n'est attendu, dans la mesure où les taux résiduels sont inférieurs à 5 µg/ml.

Des études de neurotoxicité réalisées avec EVICEL ont confirmé qu'une administration subdurale chez le lapin n'était associée à aucune preuve de neurotoxicité. L'observation des manifestations neurocomportementales pendant 14 ± 1 jours n'a montré aucun résultat anormal. Aucun signe macroscopique majeur d'intolérance locale ni aucun résultat macroscopique lié au traitement n'ont été observés. L'analyse du liquide céphalo-rachidien n'a révélé aucun signe important d'inflammation.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Flacon de fibrinogène humain

Chlorhydrate d'arginine

Glycine

Chlorure de sodium

Citrate de sodium

Chlorure de calcium

Eau pour préparations injectables

Flacon de thrombine humaine

Chlorure de calcium

Albumine humaine

Mannitol

Acétate de sodium

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Pendant les 2 ans de durée de conservation, après décongélation, les flacons non ouverts peuvent être conservés entre 2 °C et 8 °C et à l'abri de la lumière jusqu'à 30 jours. Les flacons peuvent être conservés à température ambiante pendant 24 heures. À la fin de cette période, le produit doit être utilisé ou jeté.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au congélateur à une température de -18 °C ou inférieure. Ne pas recongeler.
Conserver les flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Les flacons doivent être entreposés en position verticale.

Pour les conditions de conservation du médicament après décongélation, voir rubrique 6.3. La nouvelle date de péremption entre 2 °C et 8 °C doit figurer sur l'emballage mais ne doit pas dépasser la date de péremption imprimée par le fabricant sur l'emballage et l'étiquette. À la fin de cette période, le produit doit être utilisé ou jeté.

Une fois prélevé dans le dispositif d'application, le produit doit être utilisé immédiatement.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

EVICEL est fourni en emballage contenant deux flacons distincts (verre de type I) munis de bouchons en caoutchouc (type I), contenant chacun 1 ml, 2 ml ou 5 ml de solution de fibrinogène humain et de thrombine humaine respectivement.

Un dispositif d'application et des embouts appropriés sont fournis séparément.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les instructions d'utilisation sont également décrites dans la partie de la notice destinée aux professionnels de santé.

Les solutions sont transparentes ou légèrement opalescentes. Les solutions troubles ou qui présentent des dépôts ne doivent pas être utilisées.

▪ Décongélation

Les flacons doivent être décongelés de l'une des manières suivantes :
à 2 °C-8 °C (au réfrigérateur) : les flacons décongèlent en 1 jour ; ou
à 20 °C-25 °C (à température ambiante) : les flacons décongèlent en 1 heure ; ou
à 37 °C (p. ex. au bain-marie, en utilisant une technique aseptique, ou en réchauffant les flacons dans la main) : les flacons devraient être décongelés en 10 minutes et ne doivent pas être laissés à cette température pendant plus de 10 minutes ou jusqu'à ce qu'ils soient entièrement décongelés. La température ne doit pas dépasser 37 °C.

Avant utilisation, le produit doit être amené à une température comprise entre 20 °C et 30 °C.

Assemblage du dispositif

EVICEL ne doit être appliqué qu'en utilisant le dispositif d'application EVICEL marqué CE, avec recours optionnel à des embouts ajoutés au dispositif. Des notices contenant des instructions détaillées pour l'utilisation d'EVICEL conjointement avec le dispositif d'application et un embout optionnel sont fournies dans l'emballage contenant le dispositif d'application et l'embout. Les embouts doivent être utilisés seulement par des personnes formées aux procédures chirurgicales par laparoscopie, assistées par laparoscopie ou à ciel ouvert.

Prélever le contenu des deux flacons dans le dispositif d'application en suivant les instructions d'utilisation jointes dans l'emballage du dispositif. Les deux seringues doivent être remplies avec des volumes égaux et ne doivent pas contenir de bulles d'air. La préparation d'EVICEL pour son administration ne nécessite pas d'aiguilles.

▪ **Application goutte à goutte**

En maintenant le bout de l'applicateur aussi près que possible de la surface tissulaire, mais sans toucher le tissu pendant l'application, déposer des gouttes individuelles sur la surface à traiter. Si le bout de l'applicateur se bouche, l'extrémité du cathéter peut être coupée par incréments de 0,5 cm.

▪ **Application par vaporisation**

Pour éviter le risque potentiel d'embolie gazeuse mettant en jeu le pronostic vital, EVICEL doit être vaporisé en utilisant du CO₂ sous pression uniquement (voir tableau ci-dessous).

Le régulateur de pression doit être utilisé conformément aux instructions du fabricant.

Relier le tube court du dispositif d'application à l'extrémité mâle Luer-Lock du long tube de raccordement au gaz. Relier l'extrémité femelle Luer-Lock du tube de raccordement au gaz (muni de son filtre bactériostatique de 0,2 µm) à un régulateur de pression.

Lors de l'application d'EVICEL à l'aide d'un dispositif de vaporisation, il convient de s'assurer que la pression et la distance de vaporisation par rapport au tissu respectent les limites recommandées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de ce produit, ainsi qu'indiquées dans le tableau suivant:

Intervention chirurgicale	Vaporisateur à utiliser	Embouts à utiliser	Régulateur de pression à utiliser	Distance recommandée par rapport au tissu	Pression de vaporisation recommandée
Chirurgie à ciel ouvert	Dispositif d'application EVICEL	Embout flexible de 6 cm	Régulateur de pression Omrix	10–15 cm	20-25 psi/ 1,4-1,7 bar
		Embout rigide de 35 cm			
		Embout flexible de 45 cm			
Procédures laparoscopiques		Embout rigide de 35 cm		4-10 cm	15-20 psi/ 1,0-1,4 bar
		Embout flexible de 45 cm			20 psi/ 1,4 bar

Le produit doit ensuite être vaporisé sur la surface du tissu par de courts jets (0,1 à 0,2 ml) pour former une fine couche uniforme. EVICEL forme une pellicule transparente sur la zone d'application.

Lors de la vaporisation d'EVICEL, les modifications de pression sanguine, de fréquence cardiaque, de saturation en oxygène et de CO₂ télé-expiratoire doivent être étroitement surveillées en raison du risque de survenue d'une embolie gazeuse.

En cas d'utilisation d'un embout ajouté au dispositif d'application du produit, les instructions d'utilisation de l'embout doivent être respectées.

▪ **Élimination**

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 6 octobre 2008
Date de dernier renouvellement : 23 août 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Web de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DES SUBSTANCES ACTIVES D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DES SUBSTANCES ACTIVES D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant du principe actif d'origine biologique

Fibrinogène humain et thrombine humaine :
Omrix Biopharmaceuticals Ltd.
Plasma Fractionation Institute (Omrix-PFI)
MDA Blood Bank
Sheba Hospital
Ramat Gan 5262000
POB 888
Kiryat Ono 5510801
Israël

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

- **Libération officielle des lots**

Conformément à l'article 114 de la Directive 2001/83/CE, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire d'État ou un laboratoire désigné à cet effet.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises de pharmacovigilance décrites dans le PGR présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence Européenne des Médicaments,

- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Conformément à la décision de la Commission européenne sur la procédure EMEA/H/C/000898/A20/0018 pour atténuer le risque d'embolie gazeuse pouvant mettre en jeu le pronostic vital si le produit est vaporisé à une pression supérieure à celle qui est recommandée et/ou à proximité de la surface tissulaire, le titulaire de l'AMM doit s'assurer que :

- lorsqu'EVICEL est vaporisé au moyen d'un gaz sous pression, le gaz doit être du CO₂ car sa plus grande solubilité dans le sang réduit le risque d'embolie ;
- EVICEL n'est pas vaporisé via un endoscope lorsque la distance de sécurité minimale recommandée par rapport au tissu ne peut pas être respectée ;
- les régulateurs de pression limitent la pression maximale à 1,7 bar pour vaporiser EVICEL et comportent des étiquettes mentionnant la pression et la distance recommandées.

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer que tous les utilisateurs de l'application de ce produit par vaporisation aient reçu :

- des étiquettes pour le régulateur de pression qui mentionnent les pressions et les distances correctes à utiliser lors des procédures à ciel ouvert et laparoscopiques ;
- une fiche d'avertissement qui mentionne les pressions et les distances correctes à utiliser pour l'application par vaporisation lors des procédures à ciel ouvert et laparoscopiques ;
- une étiquette, à placer sur le tuyau d'air du dispositif, qui fournit les instructions d'utilisation. Si l'étiquette est fournie dans le cadre du médicament, elle doit être intégrée dans les informations sur le produit via une procédure de modification.

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer que, dans chaque État membre où EVICEL est commercialisé, tous les professionnels de la santé qui utilisent EVICEL aient reçu des documents de formation visant à sensibiliser au risque d'embolie gazeuse mettant en jeu le pronostic vital si le produit est vaporisé de manière incorrecte et doit donner des directives sur la manière de gérer ce risque :

- **Les documents de formation** doivent comprendre :
 - le Résumé des caractéristiques du produit,
 - la rubrique intitulée « Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux médecins ou aux professionnels de la santé » de la dernière notice ;
 - les documents de formation destinés aux professionnels de la santé.
- **Les documents de formation destinés aux professionnels de la santé** donneront des informations sur les éléments suivants :
 - risque d'embolie gazeuse mettant en jeu le pronostic vital si le produit est vaporisé de manière incorrecte ;
 - utilisation de CO₂ sous pression uniquement ;
 - restriction à la chirurgie à ciel ouvert et laparoscopique, la distance de vaporisation minimale doit être respectée :
 - chirurgie à ciel ouvert : minimum 10 cm,
 - chirurgie laparoscopique : minimum 4 cm si la distance de vaporisation peut être mesurée avec précision ;
 - la pression et la distance de vaporisation correcte en fonction de type de chirurgie (à ciel ouvert ou laparoscopique) ;

- l'obligation de sécher la plaie à l'aide de techniques standards (par exemple, application intermittente de compresses, tampons, utilisation de dispositifs d'aspiration) avant d'utiliser le produit ;
- l'obligation de surveiller étroitement la tension artérielle, le pouls, la saturation en oxygène et de CO₂ en fin d'expiration lors de la vaporisation du produit, pour prévenir une embolie gazeuse ;
- quel(s) régulateur(s) doi(ven)t être utilisé(s), conformément aux recommandations du fabricant et aux instructions d'utilisation figurant sur le RCP.

Le contenu et le format exacts des documents et du programme de formation, y compris les supports de communication, les modalités de diffusion et tous les autres aspects du programme, doivent être convenus avec l'autorité nationale compétente.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

EVICEL solutions pour colle
fibrinogène humain, thrombine humaine

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Les substances actives sont les suivantes :

Composant 1 : 1 flacon contenant 1 ml de protéine humaine coagulable (50–90 mg/ml)

Composant 2 : 1 flacon contenant 1 ml de thrombine humaine (800–1 200 UI/ml).

Les substances actives sont les suivantes :

Composant 1 : 1 flacon contenant 2 ml de protéine humaine coagulable (50–90 mg/ml)

Composant 2 : 1 flacon contenant 2 ml de thrombine humaine (800–1 200 UI/ml).

Les substances actives sont les suivantes :

Composant 1 : 1 flacon contenant 5 ml de protéine humaine coagulable (50–90 mg/ml)

Composant 2 : 1 flacon contenant 5 ml de thrombine humaine (800–1 200 UI/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Fibrinogène humain : chlorhydrate d'arginine, glycine, chlorure de sodium, citrate de sodium, chlorure de calcium, eau pour préparations injectables.

Thrombine humaine : chlorure de calcium, albumine humaine, mannitol, acétate de sodium, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solutions pour colle

1 flacon contenant 1 ml de protéine humaine coagulable

1 flacon contenant 1 ml de thrombine humaine

1 flacon contenant 2 ml de protéine humaine coagulable

1 flacon contenant 2 ml de thrombine humaine

1 flacon contenant 5 ml de protéine humaine coagulable

1 flacon contenant 5 ml de thrombine humaine

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour voie épilésionnelle. Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas appliquer en intravasculaire

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Tenir en position verticale.

Ne pas recongeler une fois décongelé.

Conserver dans l'emballage extérieur à une température de -18 °C ou inférieure, à l'abri de la lumière.

Après décongélation, conserver les flacons non ouverts dans l'emballage extérieur entre 2 °C et 8 °C jusqu'à 30 jours à partir du :

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

<code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.>

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:

SN:

NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

EVICEL solutions pour colle
fibrinogène humain :

Composant 1 : protéine humaine coagulable 50 – 90 mg/ml

2. MODE D'ADMINISTRATION

Pour voie épilésionnelle.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 ml
2 ml
5 ml

6. AUTRE

À utiliser en tant que produit à deux composants avec le dispositif fourni.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

EVICEL solutions pour colle
thrombine humaine :
Composant 2 : thrombine humaine 800–1 200 UI/ml

2. MODE D'ADMINISTRATION

Pour voie épilésionnelle.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 ml
2 ml
5 ml

6. AUTRES

À utiliser en tant que produit à deux composants avec le dispositif fourni.

B. NOTICE

Notice : Information du patient

EVICEL solutions pour colle

fibrinogène humain
thrombine humaine

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier(ère). Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce qu'EVICEL et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser EVICEL
3. Comment utiliser EVICEL
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver EVICEL
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'EVICEL et dans quel cas est-il utilisé ?

EVICEL est une colle à base de fibrine humaine, qui est fournie dans un emballage contenant deux flacons distincts, chacun contenant 1 ml, 2 ml ou 5 ml de solution (fibrinogène humain et thrombine humaine respectivement).

Un dispositif d'application et des embouts appropriés sont fournis séparément.

Le fibrinogène est un concentré de protéine coagulable, et la thrombine est une enzyme qui induit l'agrégation de cette protéine coagulable. Ainsi, lorsque les deux composants sont mélangés, ils coagulent instantanément.

EVICEL est appliqué chez l'adulte durant les interventions chirurgicales pour réduire les saignements et suintements pendant et après l'opération.

EVICEL peut être utilisé en chirurgie des vaisseaux sanguins et en chirurgie sur des sites situés sur la paroi abdominale postérieure. EVICEL peut également être utilisé pour assurer l'étanchéité des fermetures des enveloppes cérébrales (dure-mère) lors d'une intervention de neurochirurgie si les autres techniques chirurgicales sont insuffisantes.

Il est appliqué goutte à goutte ou vaporisé sur le tissu lésé, où il forme une fine couche qui obture le tissu et arrête le saignement.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser EVICEL

N'utilisez jamais EVICEL

- Si vous êtes allergique (hypersensible) aux produits à base de sang humain ou à l'un des autres

composants d'EVICEL (listés à la rubrique 6). Les signes de réactions allergiques sont : urticaire, éruptions cutanées, oppression thoracique, respiration sifflante, baisse de la pression sanguine et difficultés à respirer. Si ces symptômes apparaissent, l'administration doit être interrompue immédiatement.

- EVICEL ne doit pas être appliqué par voie intravasculaire.
- EVICEL ne doit pas être utilisé en chirurgie endoscopique. Pour la laparoscopie, voir les recommandations ci-dessous.
- S'il persiste un espace entre les berges de la dure-mère de plus de 2 mm après la suture, EVICEL ne doit pas être utilisé pour assurer l'étanchéité de la ligne de suture.
- EVICEL ne doit pas être utilisé comme colle pour la fixation de patches de dure mère.
- EVICEL ne doit pas être utilisé comme colle si la dure-mère ne peut être suturée.

Avertissements et précautions

- Afin d'éviter le risque potentiel d'embolie gazeuse ou d'aéro-embolie mettant en jeu le pronostic vital, EVICEL ne doit être vaporisé qu'avec du CO₂ sous pression.
- Avant d'appliquer EVICEL, la surface de la plaie doit être séchée par des techniques classiques (par ex. application intermittente de compresses, tampons, utilisation de dispositifs d'aspiration).
- Si EVICEL est appliqué au cours d'une intervention chirurgicale, le chirurgien doit s'assurer qu'il est appliqué uniquement à la surface du tissu. EVICEL ne doit être injecté ni dans le tissu ni dans les vaisseaux sanguins parce qu'il provoquerait la formation de caillots qui pourraient être fatals.
- L'utilisation d'EVICEL n'a pas fait l'objet d'étude dans les procédures suivantes et aucune information ne peut donc attester de son éventuelle efficacité dans ces cas :
 - collage de tissus l'un à l'autre
 - intervention chirurgicale au niveau du cerveau ou de la moelle épinière à l'exception de l'utilisation pour assurer l'étanchéité de la fermeture des enveloppes cérébrales (dure-mère)
 - contrôle des saignements dans l'estomac ou les intestins en appliquant le produit via un endoscope (tube)
 - assurer l'étanchéité des réparations chirurgicales au niveau des intestins
 - assurer l'étanchéité dans les chirurgies par voie transphénoïdale et les procédures oto-neurochirurgicales
- L'effet de la radiothérapie sur l'efficacité de la colle à base de fibrine lorsqu'elle est utilisée pour assurer l'étanchéité de la ligne de suture lors d'une intervention de neurochirurgie n'est pas connu.
- L'utilisation d'EVICEL lors d'une intervention de neurochirurgie chez les patients qui sont également traités avec des implants ou avec des patches pour dure-mère n'a pas été évaluée dans des études cliniques.
- Le saignement doit être contrôlé avant l'application d'EVICEL pour assurer l'étanchéité de la ligne de suture durale.
- EVICEL sera appliqué en fine couche. Un caillot trop épais risque de nuire à l'efficacité du produit et au processus de cicatrisation de la lésion.

Des embolies gazeuses mettant en jeu le pronostic vital se sont produites lors de la vaporisation d'EVICEL au moyen d'un régulateur de pression. Ce phénomène semble être lié à l'utilisation du vaporisateur avec des pressions supérieures aux pressions recommandées et/ou à une vaporisation à proximité étroite de la surface des tissus. La vaporisation d'EVICEL ne doit être utilisée que s'il est possible d'évaluer avec précision la distance de vaporisation, particulièrement lors d'une procédure laparoscopique. La distance et la pression de vaporisation doivent être comprises dans les limites recommandées par le fabricant (voir le tableau à la rubrique Instructions d'utilisation). Lors de la vaporisation d'EVICEL, les modifications de pression sanguine, de fréquence

cardiaque, de saturation en oxygène et de CO₂ télé-expiratoire doivent être étroitement surveillées en raison du risque de survenue d'une embolie gazeuse. Les dispositifs de vaporisation et les embouts sont fournis avec des instructions d'utilisation et des recommandations concernant les limites de pression et de distance de vaporisation qui doivent être strictement respectées.

- Les zones proches doivent être protégées de sorte qu'EVICEL ne soit appliqué que sur la surface à traiter.
- Comme avec tout médicament à base de protéines, des réactions allergiques de type hypersensibilité sont possibles. Les signes de telles réactions comprennent urticaire, éruption cutanée, oppression thoracique, respiration sifflante, baisse de la pression artérielle et anaphylaxie. Si ces symptômes apparaissent, l'administration doit être interrompue immédiatement.
- Quand des médicaments sont préparés à partir de sang ou de plasma humain, certaines mesures sont mises en place pour prévenir la transmission d'infections aux patients. Celles-ci comprennent une sélection soigneuse des donneurs de sang ou de plasma, pour s'assurer que ceux qui présentent un risque d'être porteurs d'infections soient exclus, ainsi qu'une recherche de signes de présence de virus ou d'infection dans chaque don de sang et dans les pools de plasma. Les fabricants de ces produits incluent également dans le traitement du sang et du plasma des étapes permettant d'inactiver ou d'éliminer les virus. Malgré ces mesures, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclu. Ceci s'applique également à des virus inconnus ou émergents ou à d'autres types d'infections.

Les mesures prises lors de la fabrication du fibrinogène et de la thrombine sont considérées comme efficaces contre les virus à enveloppe lipidique, comme le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), les virus de l'hépatite B et de l'hépatite C et le virus non-enveloppé de l'hépatite A. Les mesures prises peuvent être d'une efficacité limitée vis-à-vis du parvovirus B19. Une infection par le parvovirus B19 peut être grave chez les femmes enceintes (infection fœtale) et chez les personnes dont le système immunitaire est déprimé ou qui présentent certains types d'anémie (par exemple la drépanocytose ou anémie hémolytique).

Les professionnels de santé noteront le nom et le numéro de lot du médicament, afin de retrouver toute source éventuelle d'infection.

Enfants et adolescents

Des données pédiatriques sont disponibles pour étayer l'efficacité et la sécurité d'EVICEL dans cette population.

Autres médicaments et EVICEL

Informez votre médecin ou pharmacien, si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

Grossesse et allaitement

Il n'existe pas suffisamment d'informations pour savoir si des risques particuliers sont associés à l'utilisation d'EVICEL pendant la grossesse ou pendant l'allaitement. Toutefois, EVICEL étant utilisé durant une intervention chirurgicale, si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, vous devez discuter de l'ensemble des risques de l'opération avec votre médecin.

3. Comment utiliser EVICEL ?

Votre médecin traitant vous administrera EVICEL au cours de l'intervention chirurgicale. Pendant votre opération, votre médecin appliquera EVICEL goutte à goutte ou le vaporisera sur les tissus à traiter en utilisant un dispositif d'application. Ce dispositif permet d'administrer simultanément des quantités égales des deux composants d'EVICEL et d'en assurer le mélange à parts égales, ce qui est important pour obtenir l'effet optimal de la colle.

La quantité d'EVICEL appliquée dépendra de la surface de tissus à traiter au cours de l'opération. Le médicament sera appliqué en très petites quantités, goutte à goutte sur les tissus ou vaporisé par petits jets (0,1-0,2 ml) afin d'obtenir une fine couche uniforme. Si l'application d'une couche unique d'EVICEL ne permet pas d'arrêter l'hémorragie, il est possible d'en appliquer une deuxième.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables suivants qui sont survenus lors d'essais cliniques semblent être liés à l'utilisation d'EVICEL.

Effets indésirables les plus graves

- Liquides sortant de votre blessure ou du nez (perte de LCR/rhinorrhée de LCR). Ces effets étaient fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10).
 - Maux de tête, nausées et vomissements (dus à un hygroma sous-dural, c'est-à-dire une accumulation de LCR dans l'espace sous-dural). Cet effet était peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100).
 - Fièvre, ou constipation prolongée, flatulence (due à un abcès abdominal). Cet effet était fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10).
 - Accumulation de liquide céphalo-rachidien entre les tissus entourant la couche durale en raison d'une fuite du liquide qui entoure normalement le cerveau (pseudo-méningocèle). Cet effet était peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100).
 - Engourdissement ou douleur aux extrémités, changement de couleur de la peau (dus à une occlusion du greffon ou à une thrombose)
- Cette réaction a été peu fréquente (susceptible d'affecter jusqu'à 1 personne sur 100).

Si vous ressentez l'un des symptômes mentionnés ci-dessus, ou tout autre symptôme lié à l'intervention chirurgicale, veuillez immédiatement en informer votre médecin ou chirurgien. Si vous ne vous sentez pas bien, informez immédiatement votre médecin, même si vos symptômes sont différents de ceux décrits ci-dessus.

Autres effets indésirables

D'autres effets indésirables fréquents (c'est-à-dire susceptibles d'affecter jusqu'à 1 personne sur 10) qui ont été rapportés au cours des essais cliniques avec EVICEL comprenaient la fièvre et les troubles de la coagulation. Tous ces effets étaient fréquents.

Les effets indésirables peu fréquents (c'est-à-dire susceptibles d'affecter jusqu'à 1 personne sur 100) au cours des essais cliniques avec EVICEL comprenaient la méningite, une accumulation de liquide céphalo-rachidien dans les cavités du cerveau (hydrocéphalie), une infection, une accumulation de sang (hématome), un gonflement, une diminution du taux d'hémoglobine et des complications des plaies post-opératoires (y compris saignement ou infection).

EVICEL est une colle à base de fibrine. Ce type de colle en général peut, dans de rares cas (jusqu'à 1 patient sur 1 000), provoquer une réaction allergique. Si vous développez une réaction allergique, vous pouvez présenter un ou plusieurs des symptômes suivants : éruptions cutanées, urticaire ou urtications (piqûres d'ortie), oppression thoracique, frissons, bouffées de chaleur, maux de tête, pression sanguine faible, léthargie, nausées, agitation, augmentation du rythme cardiaque,

picotements, vomissements ou respiration sifflante. Aucune réaction allergique n'a été rapportée jusqu'à présent chez les patients traités par EVICEL.

Il existe également une possibilité théorique que vous développiez des anticorps dirigés contre les protéines contenues dans EVICEL, qui pourraient éventuellement interférer avec la coagulation sanguine. La fréquence du type d'événement n'est pas connue (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Déclaration des effets secondaires

Si vous présentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier(ère). Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables vous contribuez à fournir plus d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver EVICEL ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

Les flacons doivent être entreposés en position verticale.

À conserver au congélateur à une température de -18 °C ou inférieure.

Conserver les flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. Ne pas recongeler.

Après décongélation, les flacons non ouverts peuvent être conservés entre 2 °C et 8 °C et à l'abri de la lumière jusqu'à 30 jours, sans être recongelés durant cette période. La nouvelle date de péremption entre 2 °C et 8 °C doit figurer sur l'emballage mais ne doit pas dépasser la date de péremption imprimée par le fabricant sur l'emballage et l'étiquette. À la fin de cette période, le produit doit être utilisé ou jeté.

Le fibrinogène et la thrombine sont stables à température ambiante pendant 24 heures. Ne pas réfrigérer EVICEL une fois qu'il a atteint la température ambiante.

Une fois prélevés dans le dispositif d'application, ils doivent être utilisés immédiatement. Jeter le produit inutilisé au bout de 24 heures à température ambiante.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient EVICEL

Les substances actives sont les suivantes :

Composant 1 : protéine humaine coagulable contenant principalement du fibrinogène et de la fibronectine (50 – 90 mg/ml)

Composant 2 : thrombine humaine (800 – 1 200 UI/ml)

Les autres composants sont :

Composant 1 : chlorhydrate d'arginine, glycine, chlorure de sodium, citrate de sodium, chlorure de calcium et eau pour préparations injectables.

Composant 2 : chlorure de calcium, albumine humaine, mannitol, acétate de sodium et eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce qu'EVICEL et contenu de l'emballage extérieur

Présentations

EVICEL est une colle à base de fibrine humaine, qui est fournie dans un emballage contenant deux flacons en verre distincts. Chaque flacon contient 1 ml, 2 ml ou 5 ml de solution de fibrinogène humain et thrombine humaine respectivement.

EVICEL est disponible sous les présentations suivantes : 2 x 1 ml, 2 x 2 ml et 2 x 5 ml. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans tous les pays.

Un dispositif d'application et des embouts appropriés sont fournis séparément.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant:

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

INSTRUCTIONS POUR L'EMPLOI

À lire avant d'ouvrir l'emballage

EVICEL est présenté en emballages stériles ; il est donc important d'utiliser *exclusivement* des emballages intacts, qui n'ont pas été ouverts (une post-stérilisation n'est pas possible).

Conservation

La durée de conservation approuvée pour EVICEL est de 2 ans à une température ≤ -18 °C. Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

Pendant les 2 ans de durée de conservation, après décongélation, les flacons non ouverts peuvent être conservés entre 2 °C et 8 °C (au réfrigérateur) et à l'abri de la lumière jusqu'à 30 jours. La date du début de la conservation au réfrigérateur doit être marquée sur l'emballage à l'endroit prévu à cet effet. Ne pas recongeler. Les composants fibrinogène et thrombine sont stables à température ambiante pendant maximum 24 heures, mais une fois prélevés dans le dispositif d'application, ils doivent être utilisés immédiatement.

Les flacons doivent être entreposés en position verticale.

Ne pas utiliser après la date de péremption mentionnée sur l'emballage et l'étiquette.

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

Le dispositif d'application doit être conservé à température ambiante, séparément du fibrinogène et de la thrombine.

▪ **Décongélation**

Les flacons doivent être décongelés de l'une des manières suivantes :

à 2 °C-8 °C (au réfrigérateur) : les flacons décongèlent en 1 jour ;

à 20 °C-25 °C (à température ambiante) : les flacons décongèlent en 1 heure ;

à 37 °C (p. ex. au bain-marie, en utilisant une technique aseptique, ou en réchauffant les flacons dans la main) : les flacons devraient être décongelés en 10 minutes et ne doivent pas être laissés à cette température pendant plus de 10 minutes ou jusqu'à ce qu'ils soient entièrement décongelés. La température ne doit pas dépasser 37 °C.

Avant utilisation, le produit doit être amené à une température comprise entre 20 °C et 30 °C.

▪ **Préparation**

EVICEL ne doit être appliqué qu'en utilisant le dispositif d'application EVICEL marqué CE, avec recours optionnel à un embout ajouté au dispositif. Des notices contenant des instructions détaillées pour l'utilisation d'EVICEL conjointement avec le dispositif d'application et un embout optionnel sont fournies dans l'emballage contenant le dispositif d'application et l'embout. Les embouts doivent être utilisés seulement par des personnes formées aux techniques opératoires de chirurgie à ciel ouvert, assistée par laparoscopie ou laparoscopique. Le produit doit être strictement reconstitué et administré conformément aux instructions et uniquement avec les dispositifs recommandés pour ce produit.

Pour éviter tout risque potentiel d'embolie gazeuse ou d'aéro-embolie mettant en jeu le pronostic vital, EVICEL ne doit être vaporisé qu'en utilisant du CO₂ sous pression.

Les solutions sont transparentes ou légèrement opalescentes. Ne pas utiliser de solutions troubles ou qui présentent des dépôts. Prélever le contenu des deux flacons dans le dispositif d'application en suivant les instructions d'utilisation jointes dans l'emballage du dispositif. Les deux seringues doivent être remplies avec des volumes égaux et ne doivent pas contenir de bulles d'air. La préparation d'EVICEL pour son administration ne nécessite pas d'aiguilles.

Avant d'appliquer EVICEL, la surface de la plaie doit être séchée par des techniques classiques (par ex. application intermittente de compresses, tampons, utilisation de dispositifs d'aspiration).

- **Application goutte à goutte**

En maintenant le bout de l'applicateur aussi près que possible de la surface tissulaire, mais sans toucher le tissu pendant l'application, déposer des gouttes individuelles sur la surface à traiter. Si le bout de l'applicateur se bouche, l'extrémité du cathéter peut être coupée par incréments de 0,5 cm.

- **Application par vaporisation**

EVICEL doit être vaporisé en utilisant uniquement du CO₂ sous pression.

Relier le tube court du dispositif d'application à l'extrémité mâle Luer-Lock du long tube de raccordement au gaz. Relier l'extrémité femelle Luer-Lock du tube de raccordement au gaz (muni de son filtre bactériostatique de 0,2 µm) à un régulateur de pression. Le régulateur de pression doit être utilisé conformément aux instructions du fabricant.

Lors de l'application d'EVICEL à l'aide d'un dispositif de vaporisation, assurez-vous d'utiliser une pression et une distance de vaporisation dans les limites recommandées par le fabricant:

Intervention chirurgicale	Vaporisateur à utiliser	Embouts à utiliser	Régulateur de pression à utiliser	Distance recommandée	Pression de vaporisation recommandée
Chirurgie à ciel ouvert	Dispositif d'application EVICEL	Embout flexible de 6 cm	Régulateur de pression Omrix	10–15 cm	20-25 psi/ 1,4-1,7 bar
		Embout rigide de 35 cm			
		Embout flexible de 45 cm			
Procédures laparoscopiques		Embout rigide de 35 cm		4-10 cm	15-20 psi/ 1,0-1,4 bar
		Embout flexible de 45 cm			20 psi/ 1,4 bar

Le produit doit ensuite être vaporisé sur la surface du tissu par de courts jets (0,1 à 0,2 ml) pour former une fine couche uniforme. EVICEL forme une pellicule transparente sur la zone d'application.

Lors de la vaporisation d'EVICEL, les modifications de pression sanguine, de fréquence cardiaque, de saturation en oxygène et de CO₂ télé-expiratoire doivent être étroitement surveillées en raison du risque de survenue d'une embolie gazeuse.

- **Élimination**

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.