

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

EVICEL szövetragasztó oldat

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A hatóanyagok a következők:

	1 ml injekciós üveg	2 ml injekciós üveg	5 ml injekciós üveg
<b>1. komponens</b> Főként fibrinogént és fibronektint tartalmazó humán alvadási fehérje*	50 – 90 mg	100 – 180 mg	250 – 450 mg
<b>2. komponens</b> Humán trombin	800 – 1200 NE	1600 – 2400 NE	4000 – 6000 NE

\* A fehérje teljes mennyisége 80 – 120 mg/ml

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Szövetragasztó oldatok.

Átlátszó vagy enyhén opaleszkáló oldatok.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Az EVICEL a sebészi beavatkozás során támogató kezelésként a vérzéscsillapítás javítására javallott felnőtteknél, amikor a standard sebészi technikák nem elegendők (lásd 5.1 pont).

Ezenkívül az EVICEL az érsebészeti beavatkozásoknál a varratok vérzéscsillapításának támogatására, valamint a dura mater lezárásakor a varratvonal tömítésére is javallott felnőtteknél.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

Az EVICEL-t kizárólag tapasztalt sebészek alkalmazhatják, akik az EVICEL használatára vonatkozó képzésben részesültek.

#### Adagolás

Az EVICEL alkalmazandó mennyiségét és az alkalmazás gyakoriságát mindig a beteg klinikai szükségleteihez kell igazítani.

Az alkalmazandó dózist többek között – de nem kizárólag – az alábbi változók befolyásolják: a sebészi beavatkozás típusa, a terület mérete és a kívánt alkalmazás módja, valamint az alkalmazások száma. A készítmény alkalmazását a kezelőorvosnak egyénileg kell meghatározni. Az érsebészeti műtétekre vonatkozó kontrollós klinikai vizsgálatokban alkalmazott egyedi adag legfeljebb 4 ml volt; a dura mater lezárásakor a varratvonal tömítésére használt legfeljebb 8 ml volt, míg a retroperitoneális vagy intraabdominális műtéteknél alkalmazott egyedi adag legfeljebb 10 ml volt. Néhány beavatkozás (pl. májtrauma) esetén azonban nagyobb mennyiségekre lehet szükség.

A kiválasztott anatómiai helyen vagy a célfelületen a készítmény kezdeti térfogatának elegendőnek kell lennie ahhoz, hogy teljesen befedje a kiválasztott alkalmazási területet. Szükség esetén az alkalmazás megismételhető.

#### Az alkalmazás módja

Az Evicel sérült területen való alkalmazásra való.

A gyógyszer alkalmazás előtti elkészítésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban. A készítményt csak az utasítások szerint és az ehhez a készítményhez ajánlott eszközökkel lehet beadni (lásd 6.6 pont).

Az EVICEL felvitele előtt a seb felületét standard technikákkal meg kell szárítani (pl. kompresszek, törülők, szívóeszközök szakaszos alkalmazásával).

A potenciálisan életveszélyes lég- vagy gázembólia elkerülése érdekében az EVICEL-t csak nyomás alatt lévő CO<sub>2</sub> gáz alkalmazásával lehet permetezni. A permet alkalmazásához lásd a 4.4 és a 6.6 pontot a szükséges nyomást és a szövetből való távolságot érintő konkrét permetezési ajánlásokra vonatkozóan, a sebészeti eljárások és a felvitelre használt hegy típusa szerint.

#### Gyermekek és serdülők

A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8 és az 5.1 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

### **4.3 Ellenjavallatok**

Az EVICEL intravaszkulárisan nem alkalmazható.

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Az EVICEL nem használható permetezésre endoszkópos eljárások során. A laparoszkópiával kapcsolatban lásd a 4.4 pontot.

Az EVICEL-t tilos használni a dura mater varratvonalának lezárására, ha összevarrás után 2 mm-nél nagyobb hézagok maradnak.

Az EVICEL-t tilos ragasztóként használni a dura foltok rögzítésére.

Az EVICEL-t tilos tömítőanyagként használni, ha a dura mater összevarrása nem lehetséges.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Az EVICEL kizárólag sérült területen való alkalmazásra való. Intravaszkulárisan tilos alkalmazni.

#### Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

A készítmény véletlen intravaszkuláris alkalmazása esetén életveszélyes thromboembóliás szövődmények alakulhatnak ki.

Életveszélyes lég- vagy gázembólia jött létre az EVICEL nyomásszabályozóval ellátott spray-vel történő adagolása során. Úgy tűnik, ez az esemény a spray-nek a szövet felületének közeli szomszédságában, és/vagy a javasoltnál magasabb nyomáson való használatával hozható összefüggésbe.

Az EVICEL spray csak akkor alkalmazható, ha a permetezési távolságot pontosan meg lehet ítélni, különösen laparoszkópia során. A spray szövetből számított távolságának és a CO<sub>2</sub> nyomásának a gyártó által ajánlott tartományokon belül kell lennie (lásd a 6.6 pontban szereplő táblázatot a nyomásra és a távolságra vonatkozóan).

Gázembólia kialakulásának lehetősége miatt az EVICEL permetezése közben a vérnyomás, a pulzus, az oxigénszaturáció és a kilégzésvégi CO<sub>2</sub> változását figyelni kell.

Ha kiegészítő fejekkel használja a terméket, kövesse a fejek használati utasítását.

Az EVICEL alkalmazása előtt ügyelni kell arra, hogy a test kívánt alkalmazási területén kívül eső részeit megfelelően védjék (lefedjék) annak érdekében, hogy megelőzzék a szövetek nemkívánatos helyeken kialakuló összetapadását.

Az EVICEL-t vékony rétegben kell alkalmazni. A túlzottan vastag alvadék negatívan befolyásolhatja a készítmény hatásosságát és a sebgyógyulási folyamatot.

Nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok, amelyek alátámasztják a készítmény szövetragasztás során, flexibilis endoszkópon keresztül történő, vérzések kezelésére vagy gyomor-bélrendszeri anasztomózisokban történő alkalmazását.

A többi fehérjekészítményhez hasonlóan allergiás típusú túlérzékenységi reakciók fordulhatnak elő. A túlérzékenységi reakciók jelei közé tartozik a csalánkiütés, a generalizált csalánkiütés, a mellkasi szorító érzés, a zihálás, az alacsony vérnyomás és az anafilaxia. Ha ezek a tünetek jelentkeznek, az oldat alkalmazását azonnal abba kell hagyni.

Ha sokk alakul ki, a sokk esetén alkalmazandó standard orvosi kezelést kell alkalmazni.

Az EVICEL szintetikus anyagokból készült implantátumokkal vagy dura foltokkal történő egyidejű használatát durális varratvonal-tömítésre még nem értékelték klinikai vizsgálatokban.

Az EVICEL használatát a műtétet követő 7 napon belül sugárterápiában részesülő betegek esetén még nem értékelték. Nem ismert, hogy a sugárterápia befolyásolhatja-e a fibrin szövetragasztó hatékonyságát, amennyiben a varratvonal tömítésére használják a dura mater lezárása során.

Teljes hemosztázisra van szükség az EVICEL alkalmazása előtt a durális varratvonal lezárására.

Az EVICEL szövetragasztóként való használatát még nem vizsgálták transzfenoidális és otoneurologiai sebészeti eljárások során.

Az emberi vérből vagy plazmából készült gyógyszerek használatából eredő fertőzések megelőzését szolgáló standard intézkedések közé tartozik a donorok kiválasztása, minden egyes adott vérmennyiség és plazmapool szűrése a fertőzések meghatározott markereire vonatkozóan, valamint hatékony gyártási lépések beiktatása a vírusok inaktiválására/eltávolítására. Ennek ellenére az emberi vérből vagy plazmából készült gyógyszerek alkalmazásakor nem lehet teljesen kizárni a fertőző ágensek átvitelének lehetőségét. Ez az ismeretlen vagy újonnan megjelenő vírusokra és más kórokozókra is értendő.

Az alkalmazott intézkedések hatékonyak minősülnek a burkos vírusok, mint például a HIV, a hepatitis C vírus és a hepatitis B vírus, valamint a nem burkos hepatitis A vírus ellen. Az alkalmazott intézkedések korlátozott értékűek lehetnek a nem burkos vírusok, például a B19 parvovírus ellen. A B19 parvovírussal történő fertőződés súlyos lehet állapotos nők (magzati fertőzés), valamint olyan személyek esetében, akiknél immunhiány vagy fokozott eritropoézis (pl. hemolitikus anémia) áll fenn.

## 4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A hasonló készítményekhez, illetve trombinoldatokhoz hasonlóan ez a készítmény is denaturálódhat, ha alkoholt, jódot vagy nehézfémeket tartalmazó oldatokkal (pl. antiszeptikus oldatok) érintkezik. Az ilyen anyagokat a készítmény alkalmazása előtt mindenképpen el kell távolítani.

## 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

A fibrin szövetragasztó/vérzéscsillapító készítmények biztonságosságát a humán terhesség vagy szoptatás során nem igazolták kontrollált klinikai vizsgálatok keretében. Az állatkísérletek nem elegendők a szaporodással, az embrió vagy a magzat fejlődésével, a terhesség lefolyásával, illetve a születés körüli időszakban és azt követően zajló fejlődéssel kapcsolatos biztonságosság igazolásához. A készítmény ezért kizárólag akkor alkalmazható állapotos vagy szoptató nőknél, ha arra egyértelműen szükség van.

## 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem releváns.

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

### A biztonságossági profil összefoglalása

Túlérzékenység vagy allergiás reakciók (amelyek a következők lehetnek: angioödéma, égő és szúró érzés a beadás helyén, hörgőgörcs, borzongás, kipirulás, generalizált csalánkiütés, fejfájás, csalánkiütés, alacsony vérnyomás, levertség, émelygés, nyugtalanság, gyors szívverés, szorító érzés a mellkasban, fülszűrés, hányás, zihálás) fordulhatnak elő ritka esetben a fibrin szövetragasztókkal/hemosztatikumokkal kezelt betegeknél. Néhány elszigetelt esetben a reakciók súlyos anafilaxiás -t váltottak ki. Ezek a reakciók különösen akkor alakulhatnak ki, ha a készítményt ismételt alkalommal használják, vagy olyan betegeknél használják, akik ismertül túlérzékenyek a készítmény összetevőivel szemben.

A fibrin szövetragasztók/hemosztatikumok összetevőivel szembeni ellenanyag-termelés ritkán fordul elő.

A véletlen intravaszkuláris injekció thromboembóliás eseményekhez és disszeminált intravaszkuláris koagulációhoz (DIC), valamint anafilaxiás reakciókhoz (lásd a 4.4 pontot) vezethet.

Életveszélyes lég- vagy gázembólia fordult elő az olyan permetező eszközök alkalmazása esetén, amelyek nyomásszabályozó segítségével adagolják az EVICEL-t. Úgy tűnik, ez az esemény a permetező eszköznek az ajánlottnál magasabb nyomáson és/vagy a szövet felületének közvetlen közelében történő használatával kapcsolatos.

Az átvihető ágensekkel kapcsolatos biztonsággal kapcsolatban a lásd 4.4 pontot.

### A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázat a MedDRA szervrendszer besorolását (szervrendszer csoportosítás és preferált kifejezés szint) követi.

A gyakoriság osztályozása a következő egyezményes módon történt: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

<b>MedDRA rendszer szerinti szervrendszerenkénti csoportosítás</b>	<b>Preferált kifejezés</b>	<b>Gyakoriság</b>
<i>Mellékhatások a retroperitoneális és intra-abdominális sebészeti vizsgálatok során</i>		
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Hasi tályog,	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Pyrexia	Gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Coagulopathia	Gyakori
<i>Mellékhatások – érsebészeti vizsgálatok alapján</i>		
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Graft fertőzés, Staphylococcus fertőzés	Nem gyakori
Érrendszeri rendellenességek	Haematoma	Nem gyakori
Általános rendellenességek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Perifériás ödéma	Nem gyakori
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei	Csökkent hemoglobin	Nem gyakori
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	A bemetszés helyén jelentkező bevérzés Vaszkuláris graft okklúzió Seb Beavatkozás utáni haematoma Posztoperatív sebszövődmények	Nem gyakori Nem gyakori Nem gyakori Nem gyakori
<i>Mellékhatások idegsebészeti vizsgálatok során</i>		
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Meningitisz	Nem gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Pseudomeningocele Intracranialis hypotensio (cerebrospinalis folyadék szívárgás)  Cerebrospinalis folyadék rhinorrhoea Fejfájás Vízfejűség Subdurális higróma	Nem gyakori Gyakori  Gyakori  Nem gyakori Nem gyakori Nem gyakori
Érrendszeri rendellenességek	Haematoma	Nem gyakori

#### Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

##### *A mellékhatások gyakorisága a retroperitoneális és intra-abdominális sebészeti vizsgálatokban*

135, retroperitoneális és intraabdominális sebészeti beavatkozáson átesett betegnél (67, EVICEL-lel kezelt és 68 kontroll) a vizsgáló megítélése szerint semmilyen mellékhatás nem állhatott ok-okozati kapcsolatban a vizsgált kezeléssel. Azonban 3 súlyos mellékhatásról (SAE) (egy hasi tályog az EVICEL-csoportban valamint egy hasi és egy medencei tályog a kontroll csoportban) a szponzor úgy vélte, hogy összefüggésben állhatott a vizsgált kezeléssel.

Egy 40 gyermekgyógyászati populációba tartozó beteg beválasztásával végzett vizsgálatban (amelyben 20 beteget kezeltek EVICEL-lel és 20 beteg tartozott a kontrollcsoportba) a vizsgáló szerint 2 mellékhatás (pyrexia és coagulopathia) állt feltehetőleg kapcsolatban az EVICEL-lel.

#### Mellékhatások – érsebészeti beavatkozások

Egy kontrollált, 147 érrendszeri átültetési eljárásokon áteső beteg részvételével végzett vizsgálatban (75-öt EVICEL-lel kezeltek, 72 volt kontroll), a vizsgálat időtartama alatt összesen 16 betegnél jelentettek mellékhatásként graft trombózist/elzáródást. Ezek az események a kezelési csoportokban egyenletesen oszlottak meg – az EVICEL-lel kezelt csoportban és a kontroll csoportban egyaránt 8 következett be.

Egy beavatkozással nem járó, engedélyezés utáni biztonságossági vizsgálatra került sor, amelyben 300 olyan, érműtéten átesett beteg vett részt, akiket EVICEL-lel kezeltek. A biztonságossági monitorozás a graft átjárhatóságával, trombózis és vérzéses eseményekkel kapcsolatos konkrét mellékhatásokra koncentrált. A vizsgálat alatt nem számoltak be mellékhatásokról.

#### Mellékhatások – Idegsebészeti beavatkozások

Egy kontrollált vizsgálatban, amelyben 139, elektív idegsebészeti eljárással kezelt beteg vett részt (89 EVICEL-lel kezelt és 50 kontroll), összesen 7 EVICEL-lel kezelt betegnél fordult elő kilenc, a vizsgálati készítménnyel esetlegesen összefüggésben lévő mellékhatás. Ezek közé tartozott az intrakraniális hypotensio (CSF szivárgás), a CSF rhinorrhoea, a meningitisz, a fejfájás, a vízfejűség, a subdurális higróma és a haematoma.

A CSF szivárgás és a műtéti terület fertőződésének előfordulását monitorozták a vizsgálat biztonsági végpontjaként. A műtét után 30 nappal a műtéti terület fertőződésének előfordulása hasonló volt a két kezelési csoportnál. Posztoperatív CSF szivárgás a kezelést követő 30 napon belül 4/89 (4,5 %) EVICEL-lel kezelt betegnél (két esetben CSF szivárgás sebgyógyulási zavarral és két esetben orrfolyás), valamint 1/50 (2,0 %), egyéb varratokkal kezelt betegeknek fordult elő.

Gyermekgyógyászati betegeknek 1/26 EVICEL-lel kezelt betegnél (3,8%) pseudomeningocele súlyos nemkívánatos eseményt tapasztaltak, amelyet a szopnzor az EVICEL-lel valószínűleg összefüggésbe hozható mellékhatásként értékelt. A kontrollcsoportban 4/14 betegnél (28,6%) fordult elő pseudomeningocele (a vizsgálat leírását lásd az 5.1 pontban).

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

Nem jelentettek túlادagolással kapcsolatos esetet.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: helyi vérzéscsillapítók, kombinációk, ATC-kód: B02BC30

### Hatásmechanizmus

A fibrin adhéziós rendszer a fiziológias véralvadás utolsó szakaszát indítja el. A fibrinogén fibrinné alakulása azáltal következik be, hogy a fibrinogén fibrin monomerekre és fibrinopeptidekre bomlik. A fibrin monomerek aggregálódnak, és fibrinalvadékokat képeznek. A XIII. faktorból a trombin hatására aktiválódó XIIIa. faktor keresztkötéseket alakít ki a fibrinszálak között. Mind a fibrinogén átalakulásához, mind pedig a fibrinszálak keresztkötéseinek kialakításához kalcium ionokra van szükség. A sebgyógyulás előrehaladtával a plazmin fokozott fibrinolitikus tevékenységet indukál, és megkezdődik a fibrin bomlástermékeivé történő lebontása.

### Klinikai hatásosság és biztonságosság

A vérzéscsillapítást és varratmogatást demonstráló klinikai vizsgálatokat összesen 147 beteg részvételével végezték, akiken PFTE graftos érsebészeti beavatkozást végeztek (75-öt EVICEL-lel kezelték, 72 volt a kontroll), illetve összesen 135 olyan beteg részvételével, akiknél retroperitoneális és intra-abdominális sebészeti beavatkozást végeztek (66-ot EVICEL-lel kezelték, 69 volt a kontroll).

Az EVICEL hatékonyságát a varratvonal-tömítés céljára a dura mater lezárása során 139, kraniotómiás/kraniektómiás eljárással kezelt betegnél igazolták (89 EVICEL-lel kezelt és 50 kontroll beteg részvételével).

### Gyermekek és serdülők

A következő gyermekgyógyászati adatok állnak rendelkezésre ahhoz, hogy az EVICEL hatásosságát és biztonságosságát alátámassza ennél a populációnál.

Az EVICEL kontrollált vizsgálatába bevont, retroperitoneális és intra-abdominális sebészeti beavatkozáson átesett 135 betegből 4 gyermek-, illetve serdülőkorú beteget kezelték EVICEL-lel. Közülük 2 gyermekkorú volt (2 és 5 éves), 2 pedig 16 éves serdülő.

Gyermek- és serdülőkorú betegek körében, a légyszövet haemostasisára vagy a parenchymás szerv vérzésére kiegészítő kezeléseként alkalmazott EVICEL biztonságosságát és hatásosságát vizsgáló randomizált, kontrollált vizsgálatot végeztek 40 beteg részvételével (20 beteget kezelték EVICEL-lel és 20 beteg tartozott a kontrollcsoportba). A betegek életkora 11 hónap és 17 év között volt. Az ebből a vizsgálatból származó adatok összhangban vannak a korábbi, retroperitoneális és intra-abdominális sebészeti beavatkozáson átesett betegek körében végzett vizsgálat eredményeivel, ami az EVICEL nem rosszabb vérzéscsillapítási hatásosságát igazolta (noninferioritás).

Ezenkívül, egy gyermekgyógyászati, randomizált, kontrollós klinikai vizsgálatot végeztek az EVICEL biztonságosságának és hatásosságának értékelésére, amikor kiegészítő anyagként használták a dura-mater lezárás varratvonal-tömítésére az intraoperatív vízmentes lezárás biztosítása érdekében, 40 beteg (26 EVICEL-lel kezelt és 14 kontroll) esetében, akiknél kraniotómiát vagy kraniektómiát végeztek. A vizsgálatban részt vevő betegek életkora 7 hónap és 17 év között volt. E vizsgálat adatai összhangban vannak az EVICEL felnőtt betegeknél megismert biztonsági profiljával (lásd még a 4.2 pontot).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Az EVICEL kizárólag a sérült területen alkalmazható. Az intravaszkuláris alkalmazás ellenjavallt. Ennek következtében embereknél nem végeztek intravaszkuláris farmakokinetikai vizsgálatokat.

Nyulakkal végeztek vizsgálatokat a trombin felszívódásának és eliminációjának értékelésére, amikor azt a részleges májeltávolítás eredményeként a májon kialakuló feltárt felületen alkalmazták. <sup>125</sup>I-trombin alkalmazásával igazolást nyert, hogy a trombin lebomlása eredményeként keletkező biológiailag inaktív peptidok lassú felszívódása megy végbe, és a plazmában 6-8 óra elteltével alakult ki a maximális koncentráció (C<sub>max</sub>). A C<sub>max</sub> szinten a plazmakoncentráció az alkalmazott adagnak csupán 1–2 %-át tette ki.

A fibrin szövetragasztó/vérzéscsillapító készítmények ugyanúgy metabolizálódnak, mint az endogén fibrin: fibrinolízis és fagocitózis útján.



### 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A mutagenitás meghatározása érdekében baktériumokon végzett vizsgálatok az összes tesztelt koncentráció mellett negatív eredményt hoztak az önmagában alkalmazott trombin, a biológiailag aktív összetevő (amely fibrinogént, citrátot, glicint, tranexámsavat és arginin-hidrokloridot tartalmazott), az önmagában alkalmazott TnBP és az önmagában alkalmazott Triton X-100 esetében. A TnBP és a Triton X-100 kombinációja is valamennyi koncentrációban negatív eredményt hozott az emlőssejtekre gyakorolt mutagén hatás, a kromoszóma aberrációk és a mikronukleusz-indukció meghatározása céljából végzett vizsgálatok során.

Helyi alkalmazást követően a trombin plazmába történő felszívódása lassú, és elsősorban a trombin lebomlási termékeit jelenti, amelyek kiválasztódnak.

A vírusinaktiváló eljárás során alkalmazott oldószerek és felületaktív reagensek (TnBP és Triton X-100) miatt semmilyen toxikológiai hatás nem várható, mivel a maradványkoncentrációk nem érik el az 5 µg/ml-t.

Az EVICEL-lel végzett neurotoxicitási vizsgálatok megerősítették, hogy nyulaknál a szubdurális alkalmazáshoz a neurotoxicitás semmilyen nyilvánvaló jele nem társult. A  $14 \pm 1$  napig végzett neurobehaviorális megfigyelések semmilyen rendellenes eredményt nem hoztak. A helyi intolerancia semmilyen komolyabb makroszkópos jelét és semmilyen, a kezeléssel összefüggő makroszkópos eredményt nem figyeltek meg. A cerebroszpinális folyadék elemzése semmilyen komolyabb, gyulladásra utaló jelet nem tárt fel.

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

### 6.1 Segédanyagok felsorolása

#### Humán fibrinogént tartalmazó injekciós üveg

Arginin-hidroklorid

Glicin

Nátrium-klorid

Nátrium-citrát

Kalcium-klorid

Injekcióhoz való víz

#### Humán trombint tartalmazó injekciós üveg:

Kalcium-klorid

Humán albumin

Mannit

Nátrium-acetát

Injekcióhoz való víz

### 6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

### 6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

A 2 éves lejárati időn belül felengedés után a fel nem bontott injekciós üvegek 2 °C – 8 °C -on és fénytől védve, legfeljebb 30 napig tárolhatók. Az injekciós üvegek szobahőmérsékleten legfeljebb 24 órán át stabilak. Ezen időszak végéig a készítményt fel kell használni, vagy ki kell dobni.

## 6.4 Különleges tárolási előírások

Mélyhűtőben -18 °C-on vagy annál alacsonyabb hőmérsékleten tárolandó. Nem fagyasztható le újra. A fénytől való védelem érdekében az injekciós üvegeket tartsa a dobozában. Az injekciós üvegeket függőleges helyzetben kell tárolni.

A gyógyszer felengedés utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban. A 2 °C – 8 °C-os tárolásra vonatkozó új lejáratidőt fel kell jegyezni a dobozra, de az nem haladhatja meg a gyártó által a dobozon és a címkén feltüntetett lejáratidőt. A fenti időszak végéig a készítményt fel kell használni, vagy ki kell dobni.

Az applikátor készülékbe való felszívás után a terméket azonnal fel kell használni.

## 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Az EVICEL két különálló, (I. típusú) gumidugós injekciós üveget (I. üvegtípus) tartalmazó csomagban kapható; mindkét injekciós üveg 1 ml, 2 ml vagy 5 ml humán fibrinogénből, illetve humán trombinből álló oldatot tartalmaz.

Külön mellékelve található az alkalmazást szolgáló készülék, illetve a megfelelő kiegészítő fejek. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A felhasználásra vonatkozó útmutatások az egészségügyi szakembereknek szóló tájékoztató részben is szerepelnek.

Az oldatok átlátszók vagy enyhén opálosak. A zavaros vagy üledékes oldatokat nem szabad felhasználni.

### Felengedés

Az injekciós üvegeket az alábbi módszerek egyikének alkalmazásával kell felengedni: **2 °C - 8 °C** hűtő): az injekciós üvegek 1 nap alatt felengednek, vagy **20 °C – 25 °C** (szobahőmérséklet): az injekciós üvegek 1 óra alatt felengednek, vagy **37 °C** (pl. vízfürdő, antiszeptikus technikát alkalmazva, vagy az injekciós üvegeket kézzel melegítve): az injekciós üvegeket 10 perc alatt kell felengedni és 10 percnél tovább, illetve a teljes felengedésig tilos ezen a hőmérsékleten hagyni. A hőmérséklet nem haladhatja meg a 37 °C-ot.

**Használat előtt a készítménynek 20 – 30 °C-os hőmérsékletet kell elérnie.**

### Az eszköz összeszerelése

Az EVICEL-t csak a CE-jelöléssel ellátott EVICEL adagolóeszközzel szabad alkalmazni, a készülékhez mellékelte hegyek tetszőleges használatával. Az EVICEL-nek az adagolóeszközzel és opcionális tartozékvegeivel való alkalmazásához szükséges részletes útmutatást nyújtó betegtájékoztatók az adagolóeszköznek és opcionális tartozékvegeinek a csomagolásában találhatóak. Az adagoló fejeket kizárólag a laparoszkópos, laparoszkóppal támogatott, illetve nyílt műtéti eljárásokban megfelelően képzett személy használhatja.

A készülék csomagolásában található használati utasításokat követve a két injekciós üveg tartalmát az applikátor készülékbe kell juttatni. Mindkét fecskendő ugyanolyan mennyiséggel kell feltölteni, és nem tartalmazhatnak légbuborékokat. Az EVICEL alkalmazásra való előkészítéséhez türe nincs szükség.

## Csepegtetési alkalmazás

Az applikátor hegyét a szövetfelülethez lehető legközelebb tartva – de az alkalmazás során a szövetet nem érintve – különálló cseppeket kell a kezelendő felületre juttatni. Ha a készülék feje eltömődik, a katéter csúcsát 0,5 centiméterenként vissza lehet vágni.

## Permetezési alkalmazás

A potenciálisan életveszélyes lég- vagy gázembólia kockázatának elkerülése érdekében az EVICEL csak nyomás alatt álló CO<sub>2</sub> gáz használatával permetezhető (lásd az alábbi táblázatot).

A nyomásszabályozót a gyártó utasításainak megfelelően kell alkalmazni.

Csatlakoztassa az applikátor készülék rövid csövét a hosszú gázcső Luer-záras csatlakozódugójához! Csatlakoztassa a gázcső (0,2 µm-es bakteriosztatikus szűrővel ellátott) furatos Luer-záras csatlakozóját a nyomásszabályozóhoz.

Ha az EVICEL-t permetező eszköz segítségével használja, gondoskodjon arról, hogy az alkalmazott nyomás és a szövetből mért távolság a fogalomba hozatali engedély jogosultja által erre a termékre ajánlott tartományokon belül legyen, amint az az alábbi táblázatban szerepel:

Sebészeti eljárás	Alkalmazható permetező ököszlet	Alkalmazandó applikátorhegy	Alkalmazandó nyomásszabályozó	Ajánlott távolság a célszövetből	Ajánlott permetező nyomás
Nyílt sebészeti eljárás	EVICEL applikátor eszköz	6 cm-es hajlékony hegy	Omrix nyomásszabályozó	10 – 15 cm	20 – 25 psi (1,4 – 1,7 bar)
		35 cm-es merev hegy			
		45 cm-es hajlékony hegy			
Laparoszkópos eljárások	EVICEL applikátor eszköz	35 cm-es merev hegy	Omrix nyomásszabályozó	4–10 cm	15 – 20 psi (1,0 – 1,4 bar)
		45 cm-es hajlékony hegy			20 psi (1,4 bar)

A készítményt rövid fecskendezések sorozatával (0,1–0,2 ml) kell a szövetfelületre permetezni, hogy vékony, egyenletes réteget alkosson. Az EVICEL az alkalmazási területen átlátszó filmbevonatot képez.

Gázembólia kialakulásának lehetősége miatt az EVICEL permetezése közben a vérnyomás, a pulzus, az oxigénszaturáció és a kilégzésvégi CO<sub>2</sub> változásait figyelni kell.

Ha kiegészítő fejekkel használja a terméket, kövesse a fejek használati utasítását.

## Ártalmatlanítás

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2008. október 06.  
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. augusztus 23.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAGOK GYÁRTÓJA  
ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ  
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT  
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY  
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY  
KORLÁTOZÁSOK**

**A. A BIOLÓGIAILAG AKTÍV HATÓANYAGOK GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Humán fibrinogén és humán trombin:  
Omrix Biopharmaceuticals Ltd.  
Plasma Fractionation Institute (Omrix-PFI)  
MDA Blood Bank  
Sheba Hospital  
Ramat Gan 5262000  
POB 888  
Kiryat Ono 5510801  
Izrael

A gyártási tételek végfelfeladásáért felelős gyártó neve és címe

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

**B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

- **Gyártási tételek hivatalos végfelfeladás**

A gyártási tétel hivatalos végfelfeladás: az Európai Parlament és Tanács 2001/83/EK irányelvének 114. cikke értelmében a gyártási tétel hivatalos végfelfeladását egy állami laboratórium vagy egy erre a célra kijelölt laboratórium végezheti.

**C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

**D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv a következő esetekben nyújtandó be:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

Az Európai Bizottság ezen EMEA/H/C/000898/A20/0018 eljárásra vonatkozó döntése értelmében a potenciálisan életveszélyes légembólia kockázatának mérséklése érdekében, amikor a terméket a javasoltnál nagyobb nyomáson és/vagy a szövet felületének közelében permetezik, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy

- amikor az EVICEL-t nyomás alatt álló gáz alkalmazásával permetezik, akkor a gáznak széndioxid gáznak kell lennie, mivel a széndioxid jobb oldhatósága a vérben csökkenti az embólia kockázatát.
- Az EVICEL nem permetezhető endoszkóppal, ha a szövetből mért javasolt minimális biztonsági távolság nincs meg.
- Az EVICEL permetezéséhez a nyomásszabályozók nem léphetik túl az 1,7 bár nyomást, és tartalmazniuk kell a javasolt nyomást és távolságot feltüntető címkét.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) köteles biztosítani, hogy ezen termék permetező alkalmazás minden felhasználója kézhez kapjon

- címkéket a nyomásszabályozóhoz, amelyek tájékoztatnak a laparoszkópos és nyílt beavatkozásoknál megfelelő nyomásértékekről és távolságokról
- egy figyelmeztető kártyát, amely a permetező alkalmazás megfelelő nyomásértékeiről és távolságairól tájékoztat nyílt és laparoszkópos beavatkozások esetén
- egy címkét, melyet az eszköz légtömlőjére kell erősíteni, és amely használati utasításként szolgál. Ha a címkét a gyógyszer részeként hozzák forgalomba, egy módosítási eljárással a termékinformációba be kell azt építeni

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának gondoskodnia kell arról, hogy minden olyan tagállamban, ahol az Evicel-t forgalmazzák, az Evicel-t használó egészségügyi szakemberek oktatási csomagot kapjanak, amely növeli a termék helytelen permetezésekor fellépő életveszélyes légembólia kockázatával kapcsolatos tudatosságot, és útmutatást ad ezen kockázat kezelésével kapcsolatban:

- **Az oktatási csomagnak tartalmaznia kell:**
  - az alkalmazási előírást
  - a legújabb beteg tájékoztatónak „Az alábbi tájékoztatás kizárólag orvosi és egészségügyi szakemberek számára készült” című részét
  - az egészségügyi szakemberek részére készült oktatóanyagot.
- **Az Egészségügyi szakemberek számára készült oktatóanyagok tájékoztatást kell nyújtania a következőkről:**
  - az életveszélyes gázembólia kockázatairól, ha ezt a készítményt helytelenül permetezik
  - kizárólag a nyomás alatt lévő CO<sub>2</sub> használatáról
  - a nyílt műtéti eljárásokkal és laparoszkópiával kapcsolatos korlátozásokról, a minimális permetezési távolság kötelező betartásáról
    - nyílt műtét esetén minimum 10 cm
    - laparoszkópiás műtét esetén minimum 4 cm, ha a permetezési távolság pontosan meghatározható

- a műtét típusától (nyílt vagy laparoszkoós) függő megfelelő nyomásról és szövettől való távolságról
- a szokásos technikával (például borogatások, tamponok szakaszos alkalmazásával, szívó eszközök használatával) történő sebszárítási igényről a készítmény használata előtt
- a vérnyomás, a pulzusszám, az oxigénszaturáció, a kilégzésvégi CO<sub>2</sub> folyamatos monitorozásának szükségességéről a készítmény permetezése során, a gázembólia előfordulására vonatkozóan
- milyen szabályzó(k) alkalmazandó(k), a gyártói ajánlások és az SmPC használati utasítása alapján.

Az oktatóanyag és az oktatási program pontos tartalmáról és formájáról, ideértve a kommunikációs csatornákat, a terjesztési módokat és a program más jellemzőit, a nemzeti hatósággal kell egyeztetni.



**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK DOBOZ

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

EVICEL szövetragasztó oldat  
humán fibrinogén, humán trombin

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A hatóanyagok a következők:

1. összetevő: 1 injekciós üveg 1 ml humán alvadási fehérje (50 – 90 mg/ml);
2. összetevő: 1 injekciós üveg 1 ml humán trombin (800 – 1200 NE/ml) .

A hatóanyagok a következők:

1. összetevő: 1 injekciós üveg 2 ml humán alvadási fehérje (50 – 90 mg/ml);
2. összetevő: 1 injekciós üveg 2 ml humán trombin (800 – 1200 NE/ml).

A hatóanyagok a következők:

1. összetevő: 1 injekciós üveg 5 ml humán alvadási fehérje (50 – 90 mg/ml);
2. összetevő: 1 injekciós üveg 5 ml humán trombin (800 – 1200 NE/ml).

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Humán fibrinogén: arginin-hidroklorid, glicin, nátrium-klorid, nátrium-citrát, kalcium-klorid, injekcióhoz való víz.

Humán trombin: kalcium-klorid, humán albumin, mannit, nátrium-acetát, injekcióhoz való víz.

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Szövetragasztó oldat

1 injekciós üveg 1 ml humán alvadási fehérje  
1 injekciós üveg 1 ml humán trombin

1 injekciós üveg 2 ml humán alvadási fehérje  
1 injekciós üveg 2 ml humán trombin

1 injekciós üveg 5 ml humán alvadási fehérje  
1 injekciós üveg 5 ml humán trombin

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Sérült területen való alkalmazásra.  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Intravaszkulárisan nem alkalmazható.

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Tartsa függőlegesen.  
Felengedés után nem fagyasztható újra.  
-18 °C-on vagy ennél alacsonyabb hőmérsékleten, a külső csomagolásban tárolandó a fénytől való védelem érdekében. Felengedés után a fel nem bontott injekciós üvegeket a külső csomagolásban 2 °C – 8 °C-on legfeljebb 30 napig lehet tárolni, az alábbi naptól kezdve:

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:

SN:

NN:

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**AZ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

EVICEL szövetragasztó oldatok

humán fibrinogén:

1. összetevő: Humán alvadási fehérje 50 – 90 mg/ml

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Sérült területen való alkalmazásra.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

1 ml

2 ml

5 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Két összetevőből álló készítményként alkalmazandó a rendelkezésre bocsátott eszközzel.

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**AZ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

EVICEL szövetragasztó oldat

humán trombin:

2. összetevő: Humán trombin 800 – 1200 NE/ml

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Sérült területen való alkalmazásra.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

1 ml

2 ml

5 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Két összetevőből álló készítményként alkalmazandó a rendelkezésre bocsátott eszközzel.

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**



## Betegtájékoztató: információk a beteg számára

### EVICEL szövetragasztó oldat

humán fibrinogén  
humán trombin

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4 pont.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer az EVICEL, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az EVICEL alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az EVICEL-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az EVICEL-t tárolni?
6. A csomag tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer az EVICEL, és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

Az EVICEL humán fibrin szövetragasztó, amely két különálló injekciós üveget tartalmazó csomagban kapható; mindkét injekciós üveg 1 ml, 2 ml vagy 5 ml humán fibrinogénből, illetve humán trombinből álló oldatot tartalmaz.

Külön mellékelve található az alkalmazást szolgáló készülék, illetve a megfelelő kiegészítő fejek.

A fibrinogén egy alvadási fehérje koncentrátuma, a trombin pedig egy olyan enzim, amely a fehérjealvadást okozza. Így amikor a két komponenst összekeverik, azonnal megalvadnak.

Az EVICEL-t sebészeti beavatkozásoknál alkalmazzák felnőtteknél a műtét alatt és után bekövetkező vérzések és szivárgások csökkentésére.

Az EVICEL érsebészeti műtéteknél, valamint a hátsó hasfalon végzett sebészeti beavatkozásoknál alkalmazható. Továbbá, az EVICEL használható az agy burkainak (dura mater) vízmentes lezárására idegsebészeti műtétek közben, amikor más sebészeti technikák elégtelenek.

A felvágott szövetre kell csepegtetni vagy permetezni, ahol vékony réteget képez, amely lezárja a szövetet és/vagy leállítja a vérzést.

#### **2. Tudnivalók az EVICEL alkalmazása előtt**

##### **Ne alkalmazza az EVICEL-t**

- ha túlérzékeny (allergiás) az emberi vérből előállított készítményekre vagy az EVICEL (6. pontban felsorolt) bármely egyéb összetevőjére. Az ilyen allergiás reakciók jelei közé tartoznak a következők: csalánkiütés, kiütés, szorító érzés a mellkasban, zihálás, vérnyomáscsökkenés és légzési nehézségek. Ha ezek a tünetek jelentkeznek, a szer adását

- azonnal meg kell szakítani.
- Az EVICEL-t tilos intravaszkulárisan alkalmazni.
  - az EVICEL nem használható endoszkópos műtétek során. A laparoszkópiával kapcsolatban lásd az alábbi ajánlásokat.
  - Az EVICEL-t tilos használni az agy burkának (dura mater) varratvonalának lezárására, ha összevarrás után 2 mm-nél nagyobb hézagok maradnak.
  - Az EVICEL-t tilos használni ragasztóként a dura foltok rögzítésére.
  - Az EVICEL-t tilos használni tömítőként, ha az agy burkának (dura mater) összevarrása nem lehetséges.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

- A potenciálisan halálos kimenetelű lég- vagy gázembólia elkerülése érdekében az EVICEL permetezése csak nyomás alatt lévő CO<sub>2</sub> gázzal történhet.
- Az Evicel adagolása előtt a seb felületi részét szokásos eljárásokkal fel kell szárítani (például borogatások, tamponok szakaszos alkalmazása, szívó eszközök használata).
- Ha az EVICEL-t sebészeti beavatkozás során alkalmazzák, a sebésznek gondoskodnia kell arról, hogy az kizárólag a szövet felületére kerüljön. Az EVICEL-t tilos a szövetekbe vagy a véredényekbe injektálni, mivel alvadék kialakulását idézheti elő, ami akár halálos kimenetelű is lehet.
- Az EVICEL-t a következő eljárásokban nem tanulmányozták, és ebből következik, hogy nem áll rendelkezésre információ a hatékonyság bizonyítására ezekben az eljárásokban:
  - szövetek összeragasztása
  - agy- vagy gerincműtétek, kivéve az agy burkának (dura mater) vízmentes lezárásának támogatására,
  - gyomor- vagy bélvérzések kontrollálása a termék endoszkópos (csövön keresztüli) alkalmazásával
  - műtéti helyreállítások belekhez való ragasztása
  - ékcsonton keresztüli (transzfenoidális) és fülészeti-ideggyógyászati (otoneurológiai) sebészeti eljárások során végzett tömítés.
- Nem ismert, hogy a sugárterápia befolyásolhatja-e a fibrin szövetragasztó hatékonyságát, ha idegsebészeti műtétek során a varratvonalak tömítésére használják.
- Az EVICEL használatát olyan betegekben, akiket implantátumokkal vagy dura foltokkal is kezelnek, még nem vizsgálták klinikai vizsgálatokban.
- A vérzést el kell látni, mielőtt az EVICEL-t a durális varratvonal lezárására használják.
- Az EVICEL vékony rétegben alkalmazandó. A túlzottan vastag alvadék negatívan befolyásolhatja a termék hatásosságát és a sebgyógyulási folyamatot.

Az EVICEL adagolásához nyomásszabályozóval ellátott spray használatakor életveszélyes levegő- és gázembólia fordul elő. Úgy tűnik, ez az esemény a spray-nek a szöveti felülethez viszonyított közeli helyzetével és/vagy a javasoltnál magasabb nyomáson való használatával hozható összefüggésbe. Az EVICEL spray alkalmazása csak akkor megengedett, ha lehetséges a permetezési távolság pontos megítélése, különösen laparoszkópia során. A szövetről mért permetezési távolságnak és a nyomásnak a gyártó által ajánlott tartományokon belül kell lennie (lásd a Használati útmutató részben szereplő táblázatot). Az EVICEL permetezésekor a vérnyomásban, pulzusban, oxigéntelítettségben és a kilégzésvégi CO<sub>2</sub>-ben bekövetkező változásokat monitorozni kell a lég- vagy gázembólia lehetséges előfordulása miatt. A permetező eszközök és a mellékelt hegyek megfelelő használati utasításai a nyomástartományra és a szövetfelületről való távolságra vonatkozó ajánlásokat tartalmazzák, amelyeket figyelmesen be kell tartani.

- A közel eső területeket védeni kell annak érdekében, hogy az EVICEL csak a kezelendő területen kerüljön alkalmazásra.
- Mint minden fehérjét tartalmazó készítménynél, allergiás típusú túlérzékenységi reakciók léphetnek fel. Az ilyen reakciók tünetei közé tartozik a csalánkiütés, a kiütés, a szorító érzés a mellkasban, a zihálás, a vérnyomás leesése és az anafilaxia. Amennyiben ezek a reakciók fellépnek, az alkalmazást azonnal abba kell hagyni.
- Ha gyógyszereket emberi vérből vagy plazmából állítanak elő, bizonyos intézkedéseket alkalmaznak annak megelőzésére, hogy a betegek fertőzéseket vigyenek át. Ezek közé tartozik a vér- és plazmadonorok gondos kiválasztása a fertőzéseket hordozó személyek kizárása érdekében, valamint minden egyes adott mennyiség és vérplazma vizsgálata, vírusokra/fertőzésekre utaló jelek tekintetében. E készítmények gyártói a vér és a plazma feldolgozásába olyan lépéseket is beiktatnak, amelyek képesek inaktiválni vagy eltávolítani a vírusokat. A fenti intézkedések ellenére az emberi vérből vagy plazmából készült gyógyszerek alkalmazásakor nem lehet teljesen kizárni a fertőzések átvitelének lehetőségét. Ez minden ismeretlen vagy újonnan megjelenő vírusra, illetve másfajta fertőzésekre is vonatkozik.

A fibrinogén és a trombin gyártása során alkalmazott intézkedéseket hatékonyak tekintik a lipidburkos vírusok ellen, mint például a humán immunhiány vírus (HIV), a hepatitis B vírus és a hepatitis C vírus, valamint a nem burkos hepatitis A vírus. Az alkalmazott intézkedések a B19 parvovírus ellen korlátozott értékűek lehetnek. A B19 parvovírussal történő fertőződés terhes nőknél (magzati fertőzés), valamint csökkent működésű immunrendszerrel rendelkező, illetve valamilyen típusú vérszegénységben szenvedő személyeknél (pl. sarlósejtes vérszegénység vagy hemolitikus anémia) súlyos lehet.

Az egészségügyi szakemberek feljegyzik a gyógyszer nevét és tételszámát, hogy bármilyen esetleges fertőzési forrást vissza lehessen követni.

### **Gyermekek és serdülők**

Gyermekgyógyászati adatok állnak rendelkezésre ahhoz, hogy e betegcsoportban alátámasszák az EVICEL hatásosságát és biztonságosságát .

### **Egyéb gyógyszerek és az EVICEL**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, még akkor is, ha ezek nem receptre kaphatók.

### **Terhesség és szoptatás**

Nem áll rendelkezésre elegendő információ annak megállapításához, hogy társul-e bármilyen meghatározott kockázat az EVICEL terhesség vagy szoptatás alatt történő alkalmazásához. Mivel azonban az EVICEL-t sebészeti beavatkozások során alkalmazzák, ha Ön állapotos vagy szoptat, a beavatkozás általános kockázatát orvosával kell megbeszélnie.

## **3. Hogyan kell alkalmazni az EVICEL-t?**

A műtét során kezelőorvosa EVICEL-t fog alkalmazni. A műtéti beavatkozás során, kezelőorvosa az EVICEL-t egy készülék segítségével a fedetlen szövetekre fogja csepegtetni vagy permetezni. A készülék lehetővé teszi, hogy az EVICEL két összetevőjéből egyidejűleg ugyanolyan mennyiséget juttassanak az adott felületre, és biztosítja, hogy azok egyenletesen elkeveredjenek, ami fontos a szövetragasztó oldat optimális hatásának eléréséhez.

A felhasználandó EVICEL mennyisége függ a műtét során kezelendő szövet felületétől. A gyógyszert nagyon kis mennyiségben a szövetre fogják csepegtetni vagy rövid fújásokkal permetezni (0,1 - 0,2 ml), hogy vékony, egyenletes réteget képezzen. Amennyiben az EVICEL-lel képzett egyetlen réteg nem állítaná meg teljesen a vérzést, akkor egy második réteg felvitelére kerülhet sor.

#### 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Az alábbi, a klinikai vizsgálatok során jelentkezett mellékhatásokról feltételezzük, hogy azok az EVICEL kezeléssel összefüggésbe hozhatók.

##### A legsúlyosabb mellékhatások

- Vizes folyadék szivárgása a sebéből vagy orrából (gerincvelői folyadék szivárgás/gerincvelői folyadék okozta orrfolyás). A mellékhatás előfordulása gyakori volt (10-ből legfeljebb 1 embert érinthet).
- Fejfájás, hányinger és hányás szubdurális higroma agyburok alatti tokkal rendelkező folyadékgyülem) miatt, ami a gerincvelői folyadék felhalmozódása a agyburok alatti térben). A mellékhatás előfordulása nem gyakori volt (100-ból legfeljebb 1 embert érinthet).
- Láz vagy elhúzódó székrekedés, felpuffadás, (hasüregi tályog (miatt). A mellékhatás előfordulása gyakori volt (10-ből legfeljebb 1 embert érinthet)
- Az agy-gerincvelői folyadék összegyűlése a duralis réteget körülvevő szövetek között az agyat normális esetben körülvevő folyadék szivárgása miatt (pszeudomeningocele). A mellékhatás előfordulása nem gyakori volt (100-ból legfeljebb 1 embert érinthet).
- Zsibbadás vagy fájdalom a végtagjaiban, a bőrszín változása (graft okklúzió vagy trombózis miatt). E mellékhatás gyakorisága nem gyakori volt (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet).

Ha Ön a fent említett tünetek bármelyikét vagy a műtétével kapcsolatos bármilyen tünetet tapasztal, kérjük, azonnal forduljon kezelőorvosához vagy sebészéhez. Ha nem érzi jól magát, azonnal közölje kezelőorvosával, még akkor is, ha tünetei különböznek a fent leírtaktól.

##### Egyéb mellékhatások

Az EVICEL-lel végzett klinikai vizsgálatok során többek között a következő gyakori mellékhatásokról számoltak be (10 emberből legfeljebb 1-et érinthet): láz és véralvadási nehézség. E hatások mindegyike gyakori volt.

Olyan mellékhatások, amelyek nem voltak gyakoriak az EVICEL-lel végzett klinikai vizsgálatok során (azaz 100 emberből legfeljebb 1-et érinthetnek): agyhártyagyulladás (meningitisz), CSF folyadék felhalmozódása az agykamrákban (vízfejűség), fertőzés, vérömleny (hematoma), duzzanat, csökkent hemoglobin és műtét utáni sebszövődmények (beleértve a vérzést vagy fertőzést).

Az EVICEL egy fibrin szövetragasztó. A fibrin szövetragasztók ritka esetekben (1 000 betegből legfeljebb 1 esetben) allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben allergiás reakció alakul ki Önnél, az alábbi tünetek közül egy vagy több is jelentkezhet: bőrkiütés, csalánkiütés vagy bőrelváltozás, szorító érzés a mellkasban, borzongás, kipirulás, fejfájás, alacsony vérnyomás, levertség, émelygés, nyugtalanság, felgyorsult pulzus, fülcsengés, hányás vagy zihálás. Az EVICEL-lel kezelt betegeknél eddig egy allergiás reakciót sem jelentettek.

Annak is fennáll az elméleti lehetősége, hogy Önnél ellenanyagok termelődnek az EVICEL-ben található fehérjék ellen, ami potenciálisan befolyásolhatja a véralvadást. E típusú esemény gyakorisága nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

##### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. **A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.** A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell az EVICEL-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén, illetve a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felh.: Felhasználható:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert! A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Az injekciós üvegeket függőleges helyzetben kell tárolni.

Mélyhűtőben, -18°C-on vagy annál alacsonyabb hőmérsékleten tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a külső dobozában. Nem fagyasztható újra.

Felengedés után a fel nem bontott injekciós üvegek 2°C – 8°C-on , fénytől védve legfeljebb 30 napig tárolhatók, anélkül, hogy ebben az időszakban újra lefagyasztanák. A 2°C – 8°C-on való új lejárati időt fel kell tüntetni a dobozon, de az nem haladhatja meg a gyártó által a dobozra és a címkére nyomtatott lejárati időt. Ennek az időszaknak a végéig a készítményt fel kell használni vagy meg kell semmisíteni.

A fibrinogén és a trombin összetevők szobahőmérsékleten legfeljebb 24 órán át stabilak. Tilos az EVICEL-t azután hűteni, miután elérte a szobahőmérsékletet. Az applikátor készülékbe való felszívásuk után azonnal fel kell használni azokat. 24 órás szobahőmérsékleten való tárolás után a felhasználatlan készítményt meg kell semmisíteni.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz az EVICEL?**

A készítmény hatóanyagai:

1. komponens: Humán alvadási fehérje, főként fibrinogént és fibronektint tartalmaz (50 - 90 mg/ml)
2. komponens: Humán trombin (800 – 1200 NE/ml)

### Egyéb összetevők:

1. komponens: arginin-hidroklorid, glicin, nátrium-klorid, nátrium-citrát, kalcium-klorid és injekcióhoz való víz.
2. komponens: kalcium-klorid, humán albumin, mannit, nátrium-acetát és injekcióhoz való víz.

### **Milyen az EVICEL külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?**

#### Csomagolási nagyság

Az EVICEL humán fibrin szövetragasztó, amely két különálló injekciós üveget tartalmazó csomagban kapható. A két injekciós üveg 1 ml, 2 ml vagy 5 ml humán fibrinogénből, illetve humán trombinből álló oldatot tartalmaz.

Az EVICEL az alábbi kiszerezésekben kapható: 2 x 1 ml, 2 x 2 ml és 2 x 5 ml.  
Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba minden országban.

Külön mellékelve található az alkalmazást szolgáló készülék, illetve a megfelelő kiegészítő fejek.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó:**

Omrix Biopharmaceuticals N.V.

Leonardo Da Vinci Laan 15  
B-1831 Diegem  
Belgium  
Tel.: + 32 2 746 30 00  
Fax: + 32 2 746 30 01

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások:**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

---

**Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakemberek szólnak:**

## **HASZNÁLATI UTASÍTÁS**

### **A csomag felnyitása előtt olvassa el az alábbiakat**

Az EVICEL-t steril csomagokban szállítják, ezért fontos, hogy *kizárólag* a sértetlen, felbontatlan csomagokat használják fel (az utólagos sterilizálás nem lehetséges).

### **Tárolás**

Az EVICEL jóváhagyott felhasználhatósági időtartama  $\leq -18\text{ °C}$  tárolási hőmérsékleten 2 év. A készítményt a címkén feltüntetett lejárati idő után ne használja.

A 2 éves felhasználhatósági időn belül, felengedés után a fel nem bontott injekciós üvegek  $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$ -on (hűtőben) és fénytől védve, legfeljebb 30 napig tárolhatók. A hűtőben végzett tárolás kezdetének napját a dobozon az erre szolgáló részen fel kell jegyezni. Nem fagyasztható újra! A fibrinogén és a trombin komponensek szobahőmérsékleten legfeljebb 24 órán át stabilak, de azokat a készülékbe való felszívásuk után azonnal fel kell használni.

Az injekciós üvegeket függőleges helyzetben kell tárolni.

A készítményt a dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő után ne használja.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az alkalmazást szolgáló készülék fibrinogéntől és trombintól külön, szobahőmérsékleten tárolandó.

### **Felengedés**

Az injekciós üvegeket az alábbi módok egyikén kell felengedni:

**$2\text{ °C} - 8\text{ °C}$**  (hűtő): az injekciós üvegek 1 nap alatt felengednek,

**$20\text{ °C} - 25\text{ °C}$**  (szobahőmérséklet): az injekciós üvegek 1 óra alatt felengednek,

**$37\text{ °C}$**  (pl. vízfürdő, antiszeptikus technikát alkalmazva, vagy az injekciós üvegeket kézzel melegítve): az injekciós üvegeket 10 perc alatt kell felengedni, és 10 percnél tovább, illetve a teljes felengedésig nem szabad ezen a hőmérsékleten hagyni. A hőmérséklet nem haladhatja meg a  $37\text{ °C}$ -t.

**Használat előtt a készítménynek  $20 - 30\text{ °C}$ -os hőmérsékletet kell elérnie.**

### **Elkészítés**

Az EVICEL-t csak az EVICEL felvitelét szolgáló, CE-vel jelölt készülékkel és a készüléket kiegészítő, opcionális tartozékként kapható fej alkalmazásával kell használni. Az EVICEL és a készülék, illetve a választható kiegészítő együttes alkalmazásához részletes útmutatást tartalmazó tájékoztató a készülék és a kiegészítő tartozékfej csomagolásában található. A tartozékként kapható fejeket kizárólag a laparoszópos, laparoszóppal támogatott, illetve nyílt műtéti eljárásokban megfelelően képzett személy használhatja. A termék elkészítését és adagolását az utasítások szerint kell végezni, a szóban forgó termékhez ajánlott eszközök alkalmazásával.

A potenciálisan életveszélyes lég- vagy gázembólia elkerülésére az EVICEL csak nyomás alatt lévő  $\text{CO}_2$  alkalmazásával permetezhető.

Az oldatoknak átlátszónak vagy enyhén opálosnak kell lenniük. A zavaros vagy üledékes oldatokat nem szabad felhasználni. A készülék csomagolásában található használati utasításokat követve a két injekciós üveg tartalmát a készülékbe fel kell szívni. Mindkét fecskendőt ugyanolyan mennyiséggel kell feltölteni, és nem tartalmazhatnak légbuborékokat. Az EVICEL alkalmazásra való előkészítéséhez türe nincs szükség.

Az EVICEL alkalmazása előtt a seb felületét a szokásos módszerekkel kell megszáritani (pl. borogatások, tamponok szakaszos alkalmazása, szívó eszközök használata).

## Csepegtetéses alkalmazás

A készülék hegyét a szövetfelülethez lehető legközelebb tartva – de az alkalmazás során a szövetet nem érintve – különálló cseppeket kell a kezelendő felületre juttatni. Ha a készülék feje eltömődik, a katéter csúcsát 0,5 centiméterenként vissza lehet vágni.

## Permetezési alkalmazása

Az EVICEL csak nyomás alatt álló CO<sub>2</sub> használatával permetezhető.

Csatlakoztassa az applikátor készülék rövid csövét a hosszú gázcső dugóval ellátott Luer-zárás végéhez! Csatlakoztassa a gázcső furatos Luer-zárás csatlakozóját a (0,2 µm-es bakteriosztatikus szűrővel ellátott) nyomásszabályozóhoz. A nyomásszabályozót a gyártó utasításainak megfelelően kell alkalmazni.

Ha az EVICEL-t permetező eszköz segítségével használja, gondoskodjon arról, hogy az alkalmazott nyomás és a szövetből mért távolság a gyártó által ajánlott tartományon belül legyen.

Sebészeti eljárás	Alkalmazandó permetező-készlet	Alkalmazandó applikátorhegy	Alkalmazandó nyomásszabályzó	Ajánlott távolság a célszövetből	Ajánlott permetező nyomás
Nyílt sebészeti eljárás	EVICEL applikátor eszköz	6 cm-es hajlékony hegy	Omrix nyomásszabályzó	10–15 cm	20 – 25 psi (1,4–1,7 bar)
		35 cm-es merev hegy			
		45 cm-es hajlékony hegy			
Laparoszkópos eljárások		35 cm-es merev hegy		4 – 10 cm	15 – 20 psi (1,0–1,4 bar)
		45 cm-es hajlékony hegy			

A készítményt rövid fecskendezéssel (0,1 – 0,2 ml) kell a szövetfelületre permetezni, hogy vékony, egyenletes réteget alkosson. Az EVICEL az alkalmazási területen átlátszó filmbevonatot képez.

Gázembólia kialakulásának lehetősége miatt az EVICEL permetezése közben a vérnyomás, a pulzus, az oxigénszaturáció és a kilégzésvégi CO<sub>2</sub> változását figyelni kell.

## Ártalmatlanítás

Minden fel nem használt terméket vagy hulladékanyagot a gyógyszerekre vonatkozó követelményeknek megfelelően kell ártalmatlanítani.