

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EVICEL tirpalai audinių kljams

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Veikliosios medžiagos yra šios:

	1 ml flakonas	2 ml flakonas	5 ml flakonas
1 sudedamoji dalis Krešėjimą skatinantis žmogaus baltymas, kurio sudėtyje yra daugiausia fibrinogeno ir fibronektino*	50–90 mg	100–180 mg	250–450 mg
2 sudedamoji dalis Žmogaus trombinas	800–1200 TV	1 600–2 400 TV	4 000–6 000 TV

* Bendras baltymo kiekis yra 80-120 mg/ml.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tirpalai audinių kljams.

Skaidrūs arba šiek tiek opalescuojantys tirpalai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

EVICEL naudojamas chirurgijoje kaip pagalbinis suaugusiųjų gydymo metodas kraujavimui stabdyti, kai nepakanka standartinių chirurginių metodų (žr. 5.1 skyrių).

EVICEL galima naudoti suaugusiesiems ir kaip papildomą siūlės sutvirtinimo priemonę kraujavimui stabdyti atliekant kraujagyslių operacijas, ir siūlės sandarinimui uždarant kietąjį smegenų dangalą.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

EVICEL gali naudoti tik patyrę chirurgai, kurie buvo apmokyti naudoti EVICEL.

Dozavimas

EVICEL kiekis ir naudojimo dažnis visada turi būti nustatomas pagal paciento klinikinius poreikius.

Taikytina dozė priklauso nuo įvairių kintamųjų, taip pat, bet ne tik nuo chirurginės intervencijos rūšies, ploto, kuriame reikia skirti vaistinį preparatą, vaistinio preparato vartojimo būdo bei skyrimo skaičiaus. Kaip naudoti vaistinį preparatą konkrečiu atveju turi spręsti gydantis gydytojas. Kraujagyslių chirurgijos kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose buvo naudota ne didesnė nei 4 ml individuali dozė, siūlės sandarinimui uždarant kietąjį smegenų dangalą buvo naudojamos iki 8 ml dozės, o retroperitoninio tarpo ar intraabdominalinėje chirurgijoje – ne didesnė nei 10 ml dozė. Kita vertus, tam tikrų procedūrų metu (pvz., esant kepenų traumoms) gali prireikti didesnio vaistinio preparato kiekio.

Vaistinio preparato, skiriamo į pasirinktą anatomicinę vietą arba tikslinio paviršiaus sritį, pradinės dozės kiekio turėtų pakakti visam numatomam plotui padengti. Prireikus, vaistinio preparato skyrimą galima kartoti.

Vartojimo metodas

Evicel skirtas vartoti ant pažeistos vietos.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje. Vartoti reikia tik laikantis nurodymų ir su šiam preparatui rekomenduojamais prietaisais (žr. 6.6 skyrių).

Prieš užpurškiant EVICEL, žaizdos paviršiaus plotą reikia standartiniais būdais nusausinti (pvz., uždedant ir keičiant kompresus, tamponus, naudojant siurbimo įtaisus).

Siekiant išvengti gyvybei pavojingos oro arba dujų embolijos pavojaus, EVICEL reikia purkšti tik naudojant suslėgtas CO₂ dujas. Žr. 4.4 ir 6.6 skyrius dėl konkrečių rekomendacijų dėl būtino purškalo slėgio, atstumo nuo audinių per chirurginę procedūrą ir aplikatoriaus antgalio tipo.

Vaikų populiacija

Turimi duomenys pateikiami 4.8 ir 5.1 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

4.3 Kontraindikacijos

EVICEL negalima skirti į kraujagysles.

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

EVICEL negalima purkšti endoskopinių procedūrų metu. Apie laparoskopiją žr. 4.4 skyrių.

EVICEL negalima naudoti kietojo smegenų dangalo siūlei sandarinti, jeigu susiuvus yra didesni nei 2 mm tarpai.

EVICEL negalima naudoti kaip klijų kietojo smegenų dangalo lopams fiksuoti.

EVICEL negalima naudoti kaip audinių klijų, kai kietojo smegenų dangalo negalima susiūti.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

EVICEL skirtas vartoti tik ant pažeistos vietos. Jo negalima skirti į kraujagysles.

Vaistiniam preparatui netyčia patekus į kraujagysles, gali pasireikšti gyvybei pavojų keliančių tromboembolinių komplikacijų.

EVICEL purškimui naudojant purkštuvus su slėgio reguliatoriumi pasitaikė gyvybei pavojų keliančių oro ar dujų embolijų. Nustatyta, kad šis reiškinys yra susijęs su purkštuvo naudojimu, taikant didesnę už rekomenduojamą slėgį ir (arba) purškiant arti audinių paviršiaus.

EVICEL galima purkšti tik jeigu galima tiksliai nustatyti purškimo atstumą, ypač laparoskopijų metu. Purškimo atstumas nuo audinių ir CO₂ spaudimas turi būti gamintojo rekomenduojamose ribose (slėgį ir atstumą žr. 6.6 skyriuje esančioje lentelėje).

Purškiant EVICEL, reikia stebėti kraujospūdžio, pulso, prisotinimo deguonimi ir CO₂ kiekio iškvėpimo pabaigoje pokyčius, nes gali pasireikšti dujų embolija.

Naudojant su šiuo produktu papildomus atgalius, reikia laikytis atgalių naudojimo instrukcijos.

Prieš naudojant EVICEL, būtina pasirūpinti, kad kūno dalys, ant kurių nereikia skirti vaistinio preparato, būtų pakankamai apsaugotos (pridengtos) ir būtų išvengta audinių sulipimo nepageidaujamosiose vietose.

Reikia vartoti EVICEL plonu sluoksniu. Per didelis krešulio storis gali turėti neigiamos įtakos preparato veiksmingumui ir žaizdų gijimo procesui.

Duomenų, patvirtinančių, kad ši vaistinė preparatą galima naudoti audiniams klijuoti, per lankstų endoskopą kraujavimui stabdyti ar gastrointestinalinėms anastomozėms, nepakanka.

Kaip ir naudojant bet kurį kitą baltymų preparatą, gali pasireikšti alerginio pobūdžio padidėjusio jautrumo reakcijų. Padidėjusio jautrumo reakcijų požymiai yra dilgėlinė, generalizuota dilgėlinė, veržimo pojūtis krūtinės srityje, švokštimas, hipotenzija ir anafilaksija. Pasireiškus šiems simptomams, vaistinio preparato naudojimą būtina nedelsiant nutraukti.

Šoko atveju reikia pradėti skirti standartinį šoko gydymą.

EVICEL naudojimas kietojo smegenų dangalo siūlės sandarinimui kartu su implantais iš sintetinių medžiagų ar kietojo dangalo lopais nebuvo vertintas klinikiniuose tyrimuose.

EVICEL naudojimas pacientams, kuriems per 7 dienas po operacijos bus taikoma spindulinė terapija, neištirtas. Nežinoma, ar spindulinė terapija gali turėti įtakos fibrino audinių klijų veiksmingumui, kai naudojama siūlės sandarinimui uždarant kietąjį smegenų dangalą.

Prieš naudojant EVICEL kietojo smegenų dangalo siūlės sandarinimui, būtina visiškai sustabdyti kraujavimą.

EVICEL, kaip audinių klijų, naudojimas transfenoidalinių ir otoneurochirurginių procedūrų metu neištirtas. Infekcijų, kurias sukelia iš žmogaus kraujo ar plazmos paruošti medicininiai preparatai, tipinės prevencijos priemonės – tai donorų atranka, atskirų donorų kraujo ir plazmos bankų patikrinimas, siekiant nustatyti, ar juose nėra specifinių infekcijos žymenų bei veiksmingi gamybos etapai virusams nukenksminti ir (arba) panaikinti. Nepaisant šių priemonių, skiriant vaistinius preparatus, pagamintus iš žmogaus kraujo ar plazmos, negalima visiškai atmesti infekcijų sukėlėjų perdavimo galimybių. Tai taikytina ir visiems nežinomiems ar naujai atsiradusiems virusams ar kitiems sukėlėjams.

Taikomos priemonės laikomos veiksmingomis tokiems apvaskalą turintiems virusams kaip ŽIV, hepatito C ir hepatito B virusams bei neturinčiam apvaskalo hepatito A virusui. Taikomos priemonės gali būti nepakankamai veiksmingos prieš tokius neturinčius apvaskalo virusus kaip parvovirusus B19. Parvoviruso B19 infekcija gali būti pavojinga nėščiosioms (vaisiaus infekcija) ir asmenims, sergantiems imunodeficitu ar padidėjusia eritropoeze (pvz., hemolizine anemija).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Kaip ir kiti panašūs preparatai ar trombino tirpalai, tirpalų, kurių sudėtyje yra alkoholio, jodo ar sunkiųjų metalų (pvz., antiseptiniai tirpalai), paveiktas šis preparatas gali denatūruotis. Prieš skiriant vaistinio preparato šios medžiagos turi būti kuo uoliau pašalintos.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Fibrino audinių klijų ir (arba) hemostatikų saugumas nėščiosioms ir žindyvėms nėra patvirtintas kontroliuojamais klinikiniais tyrimais. Eksperimentinių tyrimų su gyvūnais atlikta nepakankami, kad būtų galima nustatyti preparato saugumą reprodukcinio, embriono ar vaisiaus vystymosi, nėštumo eigos ir

perinatalinio bei postnatalinio vystymosi atžvilgiu. Todėl nėščiosioms ir žindyvėms šio preparato turi būti skiriama tik tada, jei tai neabejotinai būtina.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Duomenys neaktualūs.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Fibrino audinių klijais arba hemostatikais gydomiems pacientams retais atvejais gali pasireikšti padidėjusio jautrumo ar alerginės reakcijos (angioedema, deginimas ir graužimas aplikacijos vietoje, bronchų spazmai, šaltkrėtis, veido paraudimas, generalizuota dilgėlinė, galvos skausmas, dilgėlinė, hipotenzija, mieguistumas, pykinimas, nerimastingumas, tachikardija, veržimo pojūtis krūtinės srityje, dilgčiojimas, vėmimas, švokštimas). Pavieniais atvejais šios reakcijos išsivystė į sunkią anafilaksiją. Tokios reakcijos ypač gali pasireikšti preparato skiriant pakartotinai arba preparato sudedamosioms dalims alergiškiems pacientams. Retais atvejais gali atsirasti antikūnų prieš fibrino klijų (hemostatinių) preparatų sudedamąsias dalis.

Atsitiktinė vaistinio preparato injekcija į kraujagyslę gali sukelti tromboembolinį reiškinį ir diseminuotą intravaskulinę koaguliaciją (DIK), taip pat anafilaksinę reakciją (žr. 4.4 skyrių).

Gyvybei pavojinga oro ar dujų embolija įvyko EVICEL purškimui naudojant purkštuvus, kuriuose įmontuotas slėgio reguliatorius. Manoma, kad šis reiškinys susijęs su purkštuvo naudojimu esant didesniam nei rekomenduojamas slėgiui ir (arba) naudojimui per arti audinių paviršiaus.

Dėl infekcijų sukėlėjų perdavimo žr. 4.4 skyrių.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau pateikta lentelė sudaryta pagal MedDRA organų sistemų klasifikaciją (OSK ir tinkamiausių terminų lygiu). Reiškinų dažnis apibūdintas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1000$); labai retas ($< 1/10000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

MedDRA organų sistemų klasė	Pageidautinas terminas	Dažnis
<i>Nepageidaujamos reakcijos retroperitoninio tarpo ar intraabdominalinės chirurgijos tyrimuose</i>		
Infekcijos ir infestacijos	Pilvo abscesas	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Pireksija	Dažnas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Koagulopatija	Dažnas
<i>Nepageidaujamos reakcijos kraujagyslių chirurgijos tyrime</i>		
Infekcijos ir infestacijos	Transplantato infekcija, stafilokokinė infekcija	Nedažnas
Kraujagyslių sutrikimai	Hematoma	Nedažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Periferinė edema	Nedažnas
Tyrimai	Hemoglobino koncentracijos sumažėjimas	Nedažnas

Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Kraujavimas pjūvio vietoje Kraujagyslės transplantato okliuzija Žaizda Poprocedūrinė hematoma Pooperacinė žaizdos komplikacija	Nedažnas Nedažnas Nedažnas Nedažnas Nedažnas
<i>Nepageidaujamos reakcijos neurochirurgijos tyrimuose</i>		
Infekcijos ir infestacijos	Meningitas	Nedažnas
Nervų sistemos sutrikimai	Pseudomeningocelė Intrakranijinė hipotenzija (smegenų skysčio nutekėjimas) Smegenų skysčio tekėjimas pro nosį Galvos skausmas Hidrocefalija Subduralinė higroma	Nedažnas Dažnas Dažnas Nedažnas Nedažnas Nedažnas
Kraujagyslių sutrikimai	Hematoma	Nedažnas

Kai kurių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Nepageidaujamų reakcijų dažnis retroperitoninio tarpo ar intraabdominalinės chirurgijos tyrimuose

Tarp 135 pacientų (67 pacientai buvo gydomi vaistiniu preparatu EVICEL ir 68 – kontroliniu preparatu), kuriems buvo atliktos retroperitoninės ir intraabdominalinės operacijos, tyrėjo vertinimu, nė vienas nepageidaujamas reiškinys nebuvo pripažintas priežastiniu ryšiu susijęs su tiriamuoju gydymu. Tačiau 3 sunkūs nepageidaujami reiškiniai (vienas pilvo abscesas EVICEL grupėje ir vienas pilvo ir vienas dubens abscesas kontrolinėje grupėje), užsakovo manymu, gali būti susiję su tiriamuoju gydymu.

Vaikų populiacijos tyrime, kuriame dalyvavo 40 pacientų (20 pacientų buvo gydomi EVICEL ir 20 – kontroliniu vaistiniu preparatu), du nepageidaujami reiškiniai (pireksija ir koagulopatija) tyrėjo buvo vertinami kaip galimai susiję su EVICEL.

Nepageidaujamos reakcijos – kraujagyslių chirurgija

Kontroliuojamame tyrime su 147 pacientais (75 pacientai buvo gydomi vaistiniu preparatu EVICEL, 72 – kontroliniu preparatu), kuriems atlikta kraujagyslių transplantavimo procedūra, iš viso 16 tiriamųjų tyrimo metu nustatyta transplantanto trombozė / okliuzija. Šie reiškiniai tolygiai pasiskirstė tarp gydymo grupių – po 8 EVICEL ir kontrolinėje grupėje.

Buvo atliktas neintervencinis poregistracinis saugumo tyrimas su 300 pacientų, kuriems buvo atliekamos kraujagyslių operacijos, kurių metu buvo naudojamas EVICEL. Saugumo stebėjimo metu buvo ypač kreipiamas dėmesys į specifines nepageidaujamas reakcijas, susijusias su transplantato spindžio praeinamumu, trombozės ir kraujavimo atvejais. Tyrimo metu nebuvo gauta pranešimų apie nepageidaujamas reakcijas.

Nepageidaujamos reakcijos – neurochirurgija

Kontroliuojamame tyrime, į kurį įtrauktiems 139 pacientams atliktos planinės neurochirurginės procedūros (89 pacientams EVICEL ir 50 – kontrolinėje grupėje), iš viso 7 tiriamiesiems, gydytiems EVICEL, pasireiškė devyni nepageidaujami reiškiniai, kurie buvo laikomi galimai susiję su tiriamuoju vaistiniu preparatu. Tai buvo intrakranijinė hipotenzija (smegenų skysčio nutekėjimas), smegenų skysčio tekėjimas pro nosį, meningitas, galvos skausmas, hidrocefalija, subduralinė higroma ir hematoma.

Smegenų skysčio nutekėjimo ir operacijos vietos infekcijos atvejai tyrimo metu buvo stebimi kaip saugumo vertinamosios baigtys. Praėjus 30 parų po operacijos, operacijos vietos infekcijos atvejų skaičius abiejose gydymo grupėse buvo panašus. Smegenų skysčio nutekėjimas per 30 parų po operacijos pasireiškė 4 iš 89 (4,5 %) tiriamųjų, gydytų EVICEL (du smegenų skysčio nutekėjimo atvejai su sutrikusiu žaizdų gijimu ir du atvejai su tekėjimu pro nosį) bei 1 iš 50 (2,0 %) tiriamųjų, gydytų papildomomis siūlėmis.

1 iš 26 (3,8 %) EVICEL gydytų pacientų vaikų patyrė sunkų nepageidaujamą reiškinį pseudomeningocelę, kuris Užsakovo vertinimu galėjo būti susijęs su EVICEL. Kontrolinėje grupėje pseudomeningocelę patyrė 4 iš 14 (28,6 %) pacientų (tyrimo aprašą žr. 5.1 skyriuje).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pranešimų apie perdozavimą negauta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vietiniai hemostatikai, deriniai, ATC kodas – B02BC30

Veikimo mechanizmas

Fibrino adhezijos sistema pradeda paskutinę fiziologinio kraujo krešėjimo fazę. Fibrinogeno virtimas fibrinu pasireiškia fibrinogeno skilimu į fibrino monomerus ir fibrino peptidus. Fibrino monomerai sukimba ir sudaro fibrino krešulį. XIIIa krešėjimo faktorius, kuris yra trombino suaktyvintas iš XIII krešėjimo faktoriaus, prisijungia prie fibrino. Kalcio jonai reikalingi ir fibrinogeno vartimui, ir fibrino jungtims. Progresuojant žaizdos gijimui, plazminas sukelia padidėjusį fibrinolitinį aktyvumą – prasideda fibrino skilimas į fibrino skilimo produktus.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Atlikti klinikiniai tyrimai, kurių metu vaistinis preparatas tirtas kaip kraujavimą stabdanti priemonė ir kaip papildoma siūlės sutvirtinimo priemonė. Juose dalyvavo 147 tiriamieji (75 pacientai EVICEL grupėje, 72 – kontrolinėje grupėje), kuriems atlikta kraujagyslių protezavimo (PTFE protezu) operacija, ir 135 tiriamieji (66 tiriamieji EVICEL grupėje, 69 – kontrolinėje grupėje), kuriems atlikta retroperitoninio tarpo arba intraabdominalinė operacija.

EVICEL veiksmingumas siūlės sandarinimui uždarant kietąjį smegenų dangalą buvo įrodytas 139 pacientams (89 pacientams EVICEL grupėje ir 50 – kontrolinėje grupėje), kuriems buvo atliktos kraniotomijos / kraniektomijos procedūros.

Vaikų populiacija

EVICEL veiksmingumą ir saugumą vaikų populiacijai patvirtina šie duomenys.

Iš 135 tiriamųjų, kuriems atlikta retroperitoninio tarpo arba intraabdominalinė operacija ir kurie dalyvavo kontroliuojamame EVICEL preparato tyrime, 4 pacientai vaikai buvo gydyti EVICEL. Iš jų 2 buvo 2 ir 5 metų vaikai, o kiti 2 buvo 16 metų paaugliai.

Buvo vykdomas randomizuotas kontroliuojamas vaikų klinikinis tyrimas, kuriuo vertintas EVICEL kaip pagalbinės priemonės minkštųjų audinių ar organų parenchimos kraujavimo hemostazei pasiekti saugumas ir veiksmingumas, kuriame dalyvavo 40 pacientų (20 iš jų buvo gydomi EVICEL ir 20 – kontroliniais vaistiniais preparatais). Pacientų amžiaus intervalas buvo nuo 11 mėnesių iki 17 metų. Šio tyrimo duomenys atitiko ankstesnio tyrimo, kuriame pademonstruotas lygiavertis EVICEL hemostazinis veiksmingumas per retroperitotinio tarpo ir intraabdominalines operacijas, rezultatus.

Be to buvo atliktas randomizuotas kontroliuojamas vaikų klinikinis tyrimas, kuriuo vertintas EVICEL saugumas ir veiksmingumas vartojant jį kaip papildomą priemonę siūlei hermetizuoti ir sudaryti vandeniui nelaidų užvėrimą per operaciją, su 40 pacientų (26 iš jų buvo gydomi EVICEL ir 14 – kontroliniais vaistiniais preparatais), kuriems buvo atliekama kraniotomija arba kraniektomija. Tyrimo pacientų amžius buvo nuo 7 mėnesių iki 17 metų. Šio tyrimo duomenys atitinka žinomą EVICEL suaugusių pacientų saugumo pobūdį (taip pat žr. 4.2 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

EVICEL skirtas vartoti tik ant pažeistos vietos. Intravaskulinis skyrimas yra kontraindikuotinas. Todėl intravaskuliniai farmakokinetikos tyrimai su žmonėmis nebuvo atlikti.

Trombino absorbcijai ir eliminacijai įvertinti, atlikti tyrimai su triušiais, uždėjus trombiną ant dėl dalinės hepatektomijos perpjauto kepenų paviršiaus. Naudojant ¹²⁵I-trombiną, įrodyta, kad lėta biologiškai neaktyvių peptidų, atsiradusių dėl trombino irimo, absorbcija įvyko, pasiekusi C_{max} plazmoje per 6-8 valandas. C_{max} plazmos koncentracija sudarė tik 1-2 % pavartotos dozės.

Fibrino klijai ir (arba) hemostatikai yra metabolizuojami tuo pačiu būdu kaip ir endogeninis fibrinas – fibrinolize ir fagocitoze.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Bakterijų mutageniškumo tyrimai buvo neigiami atskirai trombinui, biologiškai aktyviai sudedamajai daliai (kurios sudėtyje yra fibrinogeno, citrato, glicino, traneksaminės rūgšties ir arginino hidrochlorido), atskirai TnBP ir atskirai Triton X-100, visoms tirtoms koncentracijoms. Žinduolių ląstelės mutageniškumui, chromosomų aberacijoms ir branduolėlių indukcijai nustatyti atlikti tyrimai su visų koncentracijų TnBP ir Triton X-100 deriniu taip pat buvo neigiami.

Vietišškai pavartojus trombiną, jo absorbcija į plazmą yra lėta ir susideda daugiausia iš trombino skilimo produktų, kurie yra pašalinami.

Toksikologinis poveikis dėl tirpiklio detergento reagentų (TnBP ir Triton X-100), naudojamų virusų nukensminimo procedūros metu, nėra tikėtinas, nes liekamieji jų kiekiai sudaro mažiau nei 5 µg/ml.

Neurotoksiškumo tyrimai, atlikti su EVICEL, patvirtino, kad triušiams į subduralinę ertmę paskirtas vaistinis preparatas nesukėlė jokių neurotoksiškumo reiškinių. Neurobiheavioristinio stebėjimų metu per 14±1 dieną nepasireiškė jokių neįprastų reiškinių. Nepasireiškė jokių makroskopinių vietinio netoleravimo požymių ir jokių su gydymu susijusių makroskopinių radinių. Smegenų skysčio analizės metu didesnių uždegimo požymių nerasta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Žmogaus fibrinogeno flakonas

Arginino hidrochloridas

Glicinas

Natrio chloridas

Natrio citratas
Kalcio chloridas
Injekcinis vanduo

Žmogaus trombino flakonas

Kalcio chloridas
Žmogaus albuminas
Manitolis
Natrio acetatas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

2 metų tinkamumo laikotarpiu atšildytus neatidarytus flakonus galima laikyti 2 °C – 8 °C temperatūroje saugant nuo šviesos ne ilgiau kaip 30 dienų. Flakonus kambario temperatūroje galima laikyti ne ilgiau kaip 24 val. Iki šio laikotarpio pabaigos preparatas turi būti suvartotas arba išmestas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldiklyje -18 °C ar žemesnėje temperatūroje. Preparatą atšildžius, jo negalima pakartotinai užšaldyti. Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos. Flakonai turi būti laikomi vertikaliajose padėtyje.

Atšildyto vaistinio preparato laikymo sąlygas žr. 6.3 skyriuje. Naujasis tinkamumo laikas laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje turi būti užrašomas ant kartono dėžutės, tačiau jis neturi būti vėlesnis nei gamintojo ant dėžutės ir etiketėje išspausdinta data. Pasibaigus šiam laikotarpiui, vaistinį preparatą reikia sunaudoti arba išmesti.

Įtraukus į aplikatorių, vaistinis preparatas turi būti nedelsiant sunaudotas.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

EVICEL tiekiamas pakuotėje, kurioje yra du guminiai kamščiais (I tipo) užkimšti flakonai (iš I tipo stiklo), kurių viename yra 1 ml, 2 ml arba 5 ml žmogaus fibrinogeno, o kitame – 1 ml, 2 ml arba 5 ml žmogaus trombino tirpalo.

Aplikatorius ir atitinkami papildomi antgaliai tiekiami atskirai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Naudojimo reikalavimai taip pat aprašomi sveikatos priežiūros specialistams skirtoje pakuotės lapelio dalyje.

Tirpalai yra skaidrūs arba šiek tiek besikeičiančių atspalvių. Negalima naudoti, jei tirpalas yra drumstas ar jame yra nuosėdų.

- **Atšildymas**

Flakonai atšildomi taip:

2 °C-8 °C (šaldytuve): flakonai atšyla per 1 dieną, arba

20 °C-25 °C (esant kambario temperatūrai): flakonai atšyla per 1 valandą, arba

37 °C (pvz., vandens vonelėje naudojant aseptinę techniką arba flakonus atšildant rankoje): flakonai turėtų atšilti per 10 minučių, šioje temperatūroje jų negalima palikti ilgiau nei 10 minučių ar iki jie visiškai atšyla. Temperatūra negali viršyti 37 °C.

Prieš naudojant, vaistinio preparato temperatūra turi siekti 20-30 °C.

Itaiso surinkimas

EVICEL skiriama tik naudojant CE ženklą pažymėtą EVICEL aplikatorių. Papildomų aplikatoriaus antgalių naudoti nebūtina. Lapelis, kuriame pateikiami išsamesni vaistinio preparato EVICEL naudojimo su aplikatoriumi ir papildomais antgaliais nurodymai, yra aplikatoriaus ir jo papildomų antgalių pakuotėje. Papildomus antgalius gali naudoti tik asmenys, specialiai apmokyti atlikti laparoskopines, iš dalies laparoskopines arba atviras chirurgines procedūras.

Abiejų flakonų turinį įtraukite į aplikatorių, kaip nurodyta aplikatoriaus pakuotėje pateiktoje naudojimo instrukcijoje. Abu švirkštai užpildomi vienodu vaistinio preparato kiekiu, juose neturi būti oro burbuliukų. EVICEL paruošti naudojimui nereikia adatų.

• **Lašinimas**

Laikydami aplikatoriaus antgalį kuo arčiau audinio paviršiaus, bet neliesdami jo, ant gydomos vietos užlašinkite reikiamą skaičių lašų. Jei aplikatoriaus antgalis užsikemša, kateterio galiuką galima nukirpti 0,5 cm atstumu nuo jo galo.

• **Purškimas**

Siekiant išvengti gyvybei galimai pavojingos oro ar dujų embolijos pavojaus, EVICEL reikia purkšti naudojant tik suslėgtas CO₂ dujas (žr. toliau pateiktą lentelę).

Slėgio reguliatorių reikia naudoti pagal gamintojo instrukciją.

Trumpąjį aplikatoriaus vamzdelį sujunkite su ilgojo dujų vamzdelio kištukine Luerio jungtimi (angl. *luer-lock*). Prijunkite dujų vamzdelio lizdinę Luer jungtį (su 0,2 µm bakteriostatinu filtru) prie slėgio reguliatoriaus.

Kai EVICEL purškiamas purkštuvu, būtina įsitikinti, kad slėgis ir atstumas nuo audinių neviršija šio preparato registruotojo rekomenduojamų ribų, nurodytų šioje lentelėje:

Operacija	Naudotinas purkštuvus	Naudotini aplikatoriaus antgaliai	Naudotinas slėgio reguliatorius	Rekomenduojamas atstumas nuo tikslinių audinių	Rekomenduojamas purškimo slėgis
Atviroji operacija	EVICEL aplikatorius	6 cm lankstus antgalis	Omrix slėgio reguliatorius	10 – 15 cm	20 – 25 psi (1,4 – 1,7 bar)
		35 cm standus antgalis			
		45 cm lankstus antgalis			
Laparoskopinės procedūros		35 cm standus antgalis		4 – 10 cm	15 – 20 psi (1,0 – 1,4 bar)
		45 cm lankstus antgalis			20 psi (1,4 bar)

Ant audinio paviršiaus trumpais pliūpsniais (po 0,1-0,2 ml) užpurškite vaistinio preparato EVICEL, kad susidarytų plonas lygus jo sluoksnis. Aplikacijos vieta apsitraukia skaidria EVICEL plėvele.

Purškiant EVICEL, reikia stebėti kraujospūdžio, pulso, prisotinimo deguonimi ir CO₂ kiekio iškvėpimo pabaigoje pokyčius, nes gali pasireikšti dujų embolija.

Naudojant su šiuo produktu papildomus antgalius, reikia laikytis antgalių naudojimo instrukcijos.

- **Atliekų tvarkymas**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMODATA

Registravimo data 2008 m. spalio 06 d.
Paskutinio perregistravimo data 2018 m. rugpjūčio 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Žmogaus fibrinogenas ir žmogaus trombinas:

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

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

- **Oficialus serijų išleidimas**

Pagal direktyvos 2001/83/EB 114 straipsnio reikalavimus, oficialiai serijas išleis valstybinė arba tam skirta laboratorija.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos orientacinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

- Pagal Europos Komisijos sprendimą dėl procedūros EMEA/H/C/000898/A20/0018, skirtos sumažinti galimai gyvybei pavojų keliančių oro ar dujų embolijų pavojų, kai vaistinis preparatas purškiamas didesniu už rekomenduojamą slėgiu ir (arba) arti audinio paviršiaus, registruotojas turi užtikrinti šiuos dalykus:
- Kai EVICEL purškiamas naudojant suspaustas dujas, turi būti naudojamos anglies dioksido dujos, nes dėl didesnio anglies dioksido tirpumo kraujyje sumažėja embolijos rizika.
- EVICEL negalima purkšti per endoskopą, kai neįmanoma laikytis rekomenduojamo minimalaus saugaus atstumo nuo audinio.
- Purškiant EVICEL slėgio reguliatoriai turi neviršyti maksimalaus 1,7 bar slėgio ir turėti etiketes, kuriose nurodytas rekomenduojamas slėgis ir atstumas.

Registruotojas turi užtikrinti, kad visiems naudotojams, kurie šį preparatą naudoja purškimui, būtų pateikta:

- slėgio reguliatoriaus etiketės, kuriose yra informacija apie teisingą slėgį ir atstumus atliekant atviras ir laparoskopines procedūras,
- įspėjamoji kortelė, kurioje pateikiama informacija apie teisingą slėgį ir atstumus purškiant atliekant atviras ir laparoskopines procedūras,
- etiketė, kuri tvirtinama prie prietaiso oro vamzdžio; etiketėje turi būti naudojimo instrukcija. Jei etiketė pateikiama kartu su medicininio prietaisu, tai joje esanti informacija pakeitimo procedūros metu turi būti įtraukiama į informaciją apie preparatą.

Registruotojas turi užtikrinti, kad visose valstybėse narėse, kur parduodamas Evicel, visiems EVICEL naudojančioms sveikatos priežiūros specialistams būtų pateiktas mokomasis paketas, skirtas didinti informuotumą apie gyvybei pavojingos dujų embolijos pavojų, jei preparatas buvo neteisingai purškiamas, ir teikti rekomendacijas, kaip valdyti šį pavojų:

- **Mokomajame pakete** turi būti:
 - preparato charakteristikų santrauka,
 - naujausio pakuotės lapelio skyrius „Toliau pateikta informacija skirta tik medicinos ar sveikatos priežiūros specialistams“,
 - sveikatos priežiūros specialistų mokomoji medžiaga.
- **Sveikatos priežiūros specialistų mokomoji medžiaga** turi informuoti apie šiuos dalykus:
 - gyvybei pavojingos dujų embolijos pavojų, jei preparatas neteisingai purškiamas,
 - tik suspaustų CO₂ dujų naudojimą,
 - apribojimus atviroms chirurginėms operacijoms ir laparoskopijai, minimalūs purškimo atstumai, kurių būtina laikytis:
 - atviros operacijos – mažiausiai 10 cm,
 - laparoskopinės operacijos – mažiausiai 4 cm, jei purškimo atstumą galima tiksliai įvertinti,
 - teisingą spaudimą ir atstumą nuo audinių, priklausomai nuo operacijos pobūdžio (atvira arba laparoskopinė),
 - reikalavimus nusausti žaizdą taikant standartinius metodus (pvz., uždėti ir keisti kompresus, tamponus, naudoti siurbimo prietaisus) prieš naudojant šį preparatą,
 - reikalavimus atidžiai stebėti kraujospūdį, pulso dažnį, prisotinimą deguonimi ir CO₂ kiekį iškvėpimo pabaigoje purškiant šį preparatą, nes gali pasireikšti dujų embolija,
 - tai, kokius reikia naudoti slėgio reguliatorius pagal gamintojo rekomendacijas ir pagal preparato charakteristikų santraukos naudojimo instrukciją.

Mokomosios medžiagos tikslus turinys ir forma bei mokymo programa, įskaitant ryšio priemones, platinimo būdus bei kitus programos aspektus, turi būti suderinti su nacionaline kompetentinga institucija.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EVICEL tirpalai audinių klėjams
žmogaus fibrinogenas, žmogaus trombinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vaisto veikliosios medžiagos yra:

- 1 sudedamoji dalis – 1 flakonas, kuriame yra 1 ml krešėjimą skatinančio žmogaus baltymo (50–90 mg/ml)
- 2 sudedamoji dalis – 1 flakonas, kuriame yra 1 ml žmogaus trombino (800–1200 TV/ml).

Vaisto veikliosios medžiagos yra:

- 1 sudedamoji dalis – 1 flakonas, kuriame yra 2 ml krešėjimą skatinančio žmogaus baltymo (50–90 mg/ml)
- 2 sudedamoji dalis – 1 flakonas, kuriame yra 2 ml žmogaus trombino (800–1200 TV/ml).

Vaisto veikliosios medžiagos yra:

- 1 sudedamoji dalis – 1 flakonas, kuriame yra 5 ml krešėjimą skatinančio žmogaus baltymo (50–90 mg/ml)
- 2 sudedamoji dalis – 1 flakonas, kuriame yra 5 ml žmogaus trombino (800–1200 TV/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Žmogaus fibrinogenas: arginino hidrochloridas, glicinas, natrio chloridas, natrio citratas, kalcio chloridas, injekcinis vanduo.

Žmogaus trombinas: kalcio chloridas, žmogaus albuminas, manitolis, natrio acetatas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tirpalai audinių klėjams

1 flakonas, kuriame yra 1 ml krešėjimą skatinančio žmogaus baltymo
1 flakonas, kuriame yra 1 ml žmogaus trombino

1 flakonas, kuriame yra 2 ml krešėjimą skatinančio žmogaus baltymo
1 flakonas, kuriame yra 2 ml žmogaus trombino

1 flakonas, kuriame yra 5 ml krešėjimą skatinančio žmogaus baltymo
1 flakonas, kuriame yra 5 ml žmogaus trombino

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti ant pažeistos vietos.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Neskirti į kraujagyslę.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti vertikaliai.
Kartą atšildžius, nebeužšaldyti.
Laikyti išorinėje dėžutėje -18 °C ar žemesnėje temperatūroje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Atšildytus neatidarytus flakonius laikyti išorinėje dėžutėje 2 °C - 8 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 30 dienas, pradedant nuo:

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:

SN:

NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

EVICEL tirpalai audinių klėjams
žmogaus fibrinogenas:

1 sudedamoji dalis – krešėjimą skatinantis žmogaus baltymas 50–90 mg/ml

2. VARTOJIMO METODAS

Vartoti ant pažeistos vietos.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 ml
2 ml
5 ml

6. KITA

Vartoti kaip dviejų sudedamųjų dalių vaistą naudojantis aplikatoriumi.

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

EVICEL tirpalai klijams

žmogaus trombinas:

2 sudedamoji dalis – žmogaus trombinas 800–1200 TV/ml

2. VARTOJIMO METODAS

Vartoti ant pažeistos vietos.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 ml

2 ml

5 ml

6. KITA

Vartoti kaip dviejų sudedamųjų dalių vaistą naudojantis aplikatoriumi.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

EVICEL tirpalai audinių klėjams

žmogaus fibrinogenas
žmogaus trombinas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra EVICEL ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant EVICEL
3. Kaip vartoti EVICEL
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti EVICEL
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra EVICEL ir kam jis vartojamas

EVICEL yra žmogaus fibrino audinių klėjai, tiekiami pakuotėje, kurioje yra du atskiri flakonai: kiekviename jų yra atitinkamai 1 ml, 2 ml arba 5 ml žmogaus fibrinogeno ir žmogaus trombino tirpalo.

Aplikatorius ir atitinkami papildomi antgaliai tiekiami atskirai.

Fibrinogenas yra krešėjimą skatinančio baltymo koncentratas, o trombinas – fermentas, skatinantis krešėjimą skatinančio baltymo jungimąsi. Sumaišytos abi sudedamosios dalys akimirksniu sutirštėja.

EVICEL naudojamas suaugusiesiems chirurginių operacijų metu kraujavimui ir kraujo sunkimuisi slopinti operacijos metu ir po jos.

EVICEL gali būti naudojamas kraujagyslių chirurgijoje ir ant užpakalinės pilvo sienelės esančių organų chirurgijoje. EVICEL taip pat galima naudoti smegenų apvalkalams (kietajam dangalui) sandarinti neurochirurginių operacijų metu, kai kiti chirurginiai būdai nėra pakankamai veiksmingi.

Preparato lašinama arba purškama ant įpjauto audinio. Ant audinio susidaręs plonas preparato sluoksnis užkljuoja audinį ir (arba) sustabdo kraujavimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant EVICEL

EVICEL vartoti draudžiama

- Jeigu yra padidėjęs jautrumas (alergija) preparatams, pagamintiems iš žmogaus kraujo, arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Alerginių reakcijų požymiai yra dilgėlinė, išbėrimas, veržimo pojūtis krūtinės srityje, švokštimas, kraujospūdžio sumažėjimas ir sunkus kvėpavimas. Pasireiškus šiems simptomams, reikia nedelsiant nutraukti preparato skyrimą.

- EVICEL negalima leisti į kraujagysles.
- EVICEL negalima naudoti endoskopinėms operacijoms. Dėl laparoskopijos žr. rekomendacijas toliau.
- EVICEL negalima naudoti kietojo smegenų dangalo siūlės sandarinimui, jeigu susiuvus yra didesni nei 2 mm tarpai.
- EVICEL negalima naudoti kaip klijų kietojo smegenų dangalo lopams fiksuoti.
- EVICEL negalima naudoti kaip sandariklio, kai kietojo smegenų dangalo negalima susiūti.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

- Siekiant išvengti gyvybei pavojingos oro arba dujų embolijos pavojaus, EVICEL reikia purkšti tik naudojant suslėgtas CO₂ dujas.
- Prieš užpurškiant EVICEL, žaizdos paviršiaus plotą reikia standartiniais metodais nusausinti (pvz. uždedant ir keičiant kompresus, tamponus, naudojant siurbimo prietaisus).
- Kai EVICEL naudojamas operacijos metu, chirurgas turi užtikrinti, kad preparatas naudojamas tik ant audinio paviršiaus. EVICEL negalima leisti į audinį ar kraujagysles, nes tai gali paskatinti mirtiną kraujo krešulių susidarymą.
- EVICEL netirtas šiose procedūrose, todėl neturima duomenų, patvirtinančių kad jis veiksmingas šių procedūrų metu:
 - klįjuojant audinius;
 - atliekant galvos ir stuburo smegenų operacijas, išskyrus smegenų apvalkalams (kietajam dangalui) sandarinti;
 - stabdant kraujavimą skrandyje arba žarnyne preparato leidžiant per endoskopą (vamzdelio pavidalo prietaisą);
 - sandarinant žarnų operacijų pjūvius;
 - sandarinimui transsfenoidalinių ir otoneurochirurginių procedūrų metu.
- Nežinoma, ar spindulinė terapija gali turėti įtakos fibrino audinių klijų veiksmingumui, kai naudojama siūlės sandarinimui neurochirurginių operacijų metu.
- EVICEL naudojimas neurochirurginių operacijų metu pacientams, kurie taip pat buvo gydyti implantais arba kietojo smegenų dangalo lopais, nebuvo vertintas klinikiniuose tyrimuose.
- Prieš naudojant EVICEL kietojo smegenų dangalo siūlės sandarinimui, turi būti sustabdytas kraujavimas.
- EVICEL vartojamas plonu sluoksniu. Per didelis krešulio storis gali turėti neigiamos įtakos preparato veiksmingumui ir žaizdų gijimo procesui.

EVICEL užpurkšti naudojant purkštuvus su slėgio reguliatoriumi, pasireiškė gyvybei pavojinga oro arba dujų embolija. Manoma, kad šis reiškinys yra susijęs su purkštuvo naudojimu esant didesniai už rekomenduojamą slėgiui ir (arba) naudojimu arti audinių paviršiaus. EVICEL galima purkšti, tik jeigu galima tiksliai nustatyti purškimo atstumą, ypač laparoskopijos metu. Purškimo atstumas nuo audinių ir slėgis turi būti gamintojo rekomenduojamose ribose (žr. naudojimo nurodymų skyriaus lentelę). Purškiant EVICEL, reikia stebėti kraujospūdžio, pulso, prisotinimo deguonimi ir CO₂ kiekio iškvėpimo pabaigoje pokyčius, nes gali pasireikšti oro arba dujų embolija. Purškiklių ir priedų naudojimo instrukcijose yra pateiktos slėgio ribų ir atstumo nuo audinių paviršiaus rekomendacijos, kurių reikia kruopščiai laikytis.

- Aplinkiniai audiniai turi būti apsaugoti užtikrinant, kad EVICEL lašinama ar užpurškiama tik ant gydytinų audinių.
- Kaip ir kitų baltyminių preparatų atveju, gali pasireikšti alerginio pobūdžio padidėjusio jautrumo reakcijų. Tokių reakcijų požymiai yra dilgėlinė, bėrimas, veržimo pojūtis krūtinės srityje, švokštimas, kraujo spaudimo sumažėjimas ir anafilaksija. Šiems simptomams pasireiškus preparato skyrimas nedelsiant nutraukiamas.

- Kai vaistai yra gaminami iš žmogaus kraujo ar plazmos, imamasi tam tikrų priemonių pacientams nuo infekcijų apsaugoti. Tarp šių priemonių – kruopšti kraujo ar plazmos donorų atranka, siekiant, kad nebūtų atrinkti infekcijų nešiotojų rizikos grupei priskiriami asmenys, atskirų donorų kraujo ir plazmos bankų patikrinimas, siekiant nustatyti, ar juose nėra virusų / infekcijų žymenų. Šių preparatų gamintojai į kraujo ir plazmos perdirbimo procesą įtraukė gamybos etapus virusams nukenksminti ar pašalinti. Nepaisant šių priemonių, skiriant preparatus, pagamintus iš žmogaus kraujo ar plazmos, negalima visiškai atmesti infekcijų sukėlėjų perdavimo galimybes. Tai taikytina ir visiems nežinomiems ar naujai atsiradusiems virusams ar kitiems sukėlėjams.

Taikomos priemonės gaminant fibrinogeną ir trombiną yra laikomos veiksmingomis tokiems lipidinių apvalkalą turintiems virusams, kaip žmogaus imunodeficito virusas (ŽIV), hepatito B virusas ir hepatito C virusas, ir neturinčiam apvalkalo virusui – hepatito A virusui. Taikomos priemonės gali būti nepakankamai veiksmingos prieš parvovirusą B19. Parvoviruso B19 infekcija gali būti pavojinga nėščiosioms (vaisiaus infekcija) ir asmenims, kurių imuninė sistema yra nusilpusi arba kurie serga tam tikrų formų mažakraujyste (pvz., pjautuvo pavidalo ląstelių liga ar hemolizine anemija).

Sveikatos priežiūros specialistai turi užsirašyti vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį, kad galėtų atsekti galimos infekcijos šaltinį.

Vaikams ir paaugliams

Turima duomenų patvirtinančių EVICEL veiksmingumą ir saugumą vaikų populiacijai.

Kiti vaistai ir EVICEL

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėra pakankamai duomenų apie tai, ar EVICEL yra kuo nors konkrečiai pavojingas nėščiosioms ar žindymams. Kadangi EVICEL naudojamas chirurginės operacijos metu, jei laukiatės ar maitinate krūtimi, visus galimus operacijos pavojus turėtumėte aptarti su savo gydytoju.

3. Kaip vartoti EVICEL

Jus operuojantis gydytojas skirs Jums EVICEL operacijos metu. Naudodamasis aplikatoriumi gydytojas užlašins arba užpurkš EVICEL ant žaizdos. Šiuo aplikatoriumi galima vienu metu užlašinti arba užpurkšti po lygiai abiejų EVICEL sudedamųjų medžiagų ir užtikrinti, kad jos tolygiai susimaišytų, – tai labai svarbu optimaliam audinių klijų poveikiui užtikrinti.

Naudojamo EVICEL kiekis priklauso nuo operuojamo audinio paviršiaus ploto. Preparato lašinama labai mažais kiekiais arba purškama trumpais pliūpsniais (0,1-0,2 ml), kad susidarytų plonas tolygus sluoksnis. Jei vienas EVICEL sluoksnis nesustabdo kraujavimo, preparato galima lašinti arba purkšti dar kartą.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Šis šalutinis poveikis, įvykęs klinikinių tyrimų metu, yra laikomas susijusiu su EVICEL naudojimu.

Sunkiausias šalutinis poveikis

- vandeningo skysčio tekėjimas iš žaizdos ar nosies (smegenų skysčio tekėjimas / smegenų skysčio tekėjimas iš nosies). Poveikio dažnis buvo dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų);
- galvos skausmas, pykinimas ir vėmimas (dėl subdurinės higromos – smegenų skysčio susikaupimo po kietuoju smegenų dangalu). Poveikio dažnis buvo nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų);
- karščiavimas arba užsitęsęs vidurių užkietėjimas, pilvo pūtimas (dėl pilvo pūlinio). Poveikio dažnis buvo dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų);

- smegenų skysčio kaupimasis tarp audinių, supančių kietojo dangalo sluoksnį, dėl smegenis paprastai supančio skysčio nuotėkio (pseudomeningocelė). Poveikio dažnis buvo nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų).
 - galūnių tirpimas ar skausmas, odos spalvos pasikeitimas (dėl transplantato užsikimšimo arba trombozės);
- Šis reiškinys buvo nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų).

Jeigu pasireiškė bet kuris iš pirmiau paminėtų simptomų arba kiti su Jūsų operacija susiję simptomai, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją arba chirurgą. Jeigu jaučiatės blogai, nedelsdami informuokite gydytoją, net jeigu Jūsų simptomai yra kitokie nei aprašytieji.

Kitas šalutinis poveikis

Kitas dažnas šalutinis poveikis, nustatytas EVICEL klinikiniuose tyrimuose (t.y., gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų), buvo karščiavimas ir kraujo krešėjimo sutrikimai). Visi šio šalutinio poveikio atvejai buvo dažni.

Nedažnas šalutinis poveikis, nustatytas EVICEL klinikiniuose tyrimuose (t.y., gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų), buvo meningitas, smegenų skysčio susikaupimas smegenų ertmėse (hidrocefalija), infekcija, kraujo susikaupimas (hematoma), patinimas, sumažėjęs hemoglobino kiekis ir pooperacinės žaizdos komplikacijos (įskaitant kraujavimą ar infekciją).

EVICEL yra fibrino audinių klijai. Apskritai, fibrino audinių klijai retais atvejais (rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų), gali sukelti alerginę reakciją. Jei patyrėte alerginę reakciją, Jums galėjo pasireikšti vienas ar daugiau šių simptomų: odos išbėrimas, dilgėlinė ar ruplės (dilgėlinis išbėrimas), veržimo pojūtis krūtinės srityje, drebulys, veido paraudimas, galvos skausmas, kraujo spaudimo sumažėjimas, mieguistumas, pykinimas, padidėjęs širdies susitraukimų dažnis, dilgčiojimas, vėmimas ar švokštimas. Iki šiol nėra gauta pranešimų apie alergines reakcijas, pasireiškusias EVICEL gydytiems pacientams.

Taip pat yra teorinė galimybė, kad Jums gali susidaryti antikūnų prieš EVICEL baltymus, kurie potencialiai galėtų sutrikdyti kraujo krešėjimą. Šio poveikio dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi nacionaline V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti EVICEL

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir ant dėžutės po užrašu „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Flakonai turi būti laikomi vertikaliai padėtyje.

Laikyti šaldiklyje -18 °C ar žemesnėje temperatūroje. Flakonus laikykite išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Neužšaldykite antrąkart.

Atšildytus neatidarytus flakonus galima laikyti 2 °C – 8 °C temperatūroje saugant nuo šviesos ne ilgiau kaip 30 dienų, per šį laikotarpį daugiau jų nebeužšaldant. Naujasis tinkamumo laikas laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje turi būti užrašomas ant kartono dėžutės, tačiau jis neturi būti vėlesnis nei gamintojo ant dėžutės ir etiketėje išspausdintos datos. Pasibaigus šiam laikotarpiui, vaistą reikia sunaudoti arba išmesti.

Fibrinogeno ir trombino sudedamosios dalys išlieka stabilios kambario temperatūroje ne ilgiau nei 24 val. EVICEL atšilus iki kambario temperatūros jo nebešaldykite.

Įtraukus į aplikatorių vaistas turi būti nedelsiant sunaudotas. 24 valandas kambario temperatūroje išbuvusį nepanaudotą vaistą išmeskite.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

EVICEL sudėtis

Veikliosios medžiagos yra šios:

1 sudedamoji dalis – krešėjimą skatinantis žmogaus baltymas, kurio sudėtyje yra daugiausia fibrinogeno ir fibronektino (50-90 mg/ml)

2 sudedamoji dalis – žmogaus trombinas (800-1200 TV/ml).

Pagalbinės medžiagos yra:

1 sudedamoji dalis: arginino hidrochloridas, glicinas, natrio chloridas, natrio citratas, kalcio chloridas ir injekcinis vanduo.

2 sudedamoji dalis: kalcio chloridas, žmogaus albuminas, manitolis, natrio acetatas ir injekcinis vanduo.

EVICEL išvaizda ir kiekis pakuotėje

Pakuočių dydžiai

EVICEL yra žmogaus fibrino audinių klįjai, tiekiami pakuotėje, kurioje yra du stiklo flakonai. Viename jų yra 1 ml, 2 ml arba 5 ml žmogaus fibrinogeno, kitame – 1 ml, 2 ml ar 5 ml žmogaus trombino tirpalo.

EVICEL tiekiamas tokiais kiekiais: 2 x 1 ml, 2 x 2 ml ir 2 x 5 ml. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Aplikatorius ir papildomi antgaliai tiekiami atskirai.

Registruotojas ir gamintojas

Omrix Biopharmaceuticals N.V.

Leonardo Da Vinci Laan 15

B-1831 Diegem

Belgija

Tel: + 32 2 746 30 00

Faksas: + 32 2 746 30 01

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

NAUDOJIMO INSTRUKCIJA

Perskaitykite prieš atidarydami pakuotę

EVICEL tiekiamas steriliose pakuotėse, todėl svarbu naudoti *tik* nepažeistas pakuotes, kurios nebuvo atidarytos (iš naujo sterilizuoti negalima).

Laikymas

Patvirtintas EVICEL tinkamumo laikas yra 2 metai, laikant $\leq -18\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje. Nenaudoti pasibaigus tinkamumo laikui, nurodytam ant kartoninės dėžutės.

2 metų tinkamumo laikotarpiu atšildytus neatidarytus flakonus galima laikyti $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje (šaldytuve) saugant nuo šviesos ne ilgiau kaip 30 dienų. Diena, kurią preparatą pradėjote laikyti šaldytuve, turi būti pažymėta numatytoje kartoninės dėžutės vietoje. Atšildžius, nebeužšaldykite. Fibrinogeno ir trombino komponentai išlieka stabilūs kambario temperatūroje iki 24 valandų, bet į aplikatorių įtrauktus vaistinius preparatus reikia nedelsiant sunaudoti.

Flakonai turi būti laikomi vertikaliaje padėtyje.

Nenaudoti pasibaigus tinkamumo laikui, nurodytam ant kartoninės dėžutės ar etiketės.

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Aplikatorių reikia laikyti kambario temperatūroje, atskirai nuo fibrinogeno ir trombino.

Atšildymas

Flakonai atšildomi taip:

$2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ (šaldytuve): flakonai atšyla per 1 dieną,

$20\text{ }^{\circ}\text{C} - 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ (esant kambario temperatūrai): flakonai atšyla per 1 valandą,

$37\text{ }^{\circ}\text{C}$ (pvz., vandens vonelėje naudojant aseptinę techniką arba flakonus atšildant rankoje): flakonai turėtų atšilti per 10 minučių, šioje temperatūroje jų negalima palikti ilgiau nei 10 minučių ar iki jie visiškai atšyla. Temperatūra negali viršyti $37\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Prieš naudojant, preparato temperatūra turi siekti $20\text{ }^{\circ}\text{C} - 30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Ruošimas

EVICEL skiriama tik naudojant CE ženklą pažymėtą EVICEL aplikatorių. Papildomo aplikatoriaus antgalio naudoti nebūtina. Lapelis, kuriame pateikiami išsamesni preparato EVICEL naudojimo su aplikatoriumi ir papildomais antgaliais nurodymai, yra aplikatoriaus ir jo papildomų antgalių pakuotėje.

Papildomus antgalius gali naudoti tik asmenys, specialiai apmokyti atlikti laparoskopines, iš dalies laparoskopines arba atviras chirurgines procedūras. Preparatą ruošti ir skirti reikia pagal instrukcijas ir su šiam preparatui rekomenduojamais prietaisais.

Siekiant išvengti galimos gyvybei pavojingos oro arba dujų embolijos pavojaus, EVICEL reikia purkšti tik naudojant suslėgtas CO_2 dujas.

Tirpalai turi būti skaidrūs arba šiek tiek opalescuojantys. Nenaudoti drumsto ar nuosėdų turinčio tirpalo.

Abiejų flakonų turinį įtraukite į aplikatorių, kaip nurodyta aplikatoriaus pakuotėje pateiktoje naudojimo instrukcijoje. Abu švirkštai užpildomi vienodu vaistinio preparato kiekiu, juose neturi būti oro burbuliukų. EVICEL paruošti naudojimui nereikia adatų.

Prieš užpurškiant EVICEL, žaizdos paviršiaus plotą reikia standartiniais metodais nusausti (pvz., uždedant ir keičiant kompresus, tamponus, naudojant siurbimo prietaisus).

Lašinimas

Laikydami aplikatoriaus antgalį kuo arčiau audinio paviršiaus, bet neliesdami jo, ant gydomos vietos užlašinkite reikiamą skaičių lašų. Jei aplikatoriaus antgalis užsikemša, kateterio galiuką galima nukirpti 0,5 cm atstumu nuo jo galo.

Purškimas

EVICEL reikia purkšti tik naudojant suslėgtas CO₂ dujas.

Trumpąjį aplikatoriaus vamzdelį sujunkite su ilgojo dujų vamzdelio kištukine Luerio jungtimi (angl. *luer-lock*). Prijunkite dujų vamzdelio lizdinę Luerio jungtį (su 0,2 µm bakteriostatiniu filtru) prie slėgio reguliatoriaus. Slėgio reguliatorius turi būti naudojamas pagal gamintojo nurodymus.

Kai EVICEL purškiamas purkštuvu, būtinai įsitikinkite, jog naudojamas slėgis ir atstumas nuo audinių yra gamintojo rekomenduojamose ribose:

Operacija	Naudotinas purkštuvus	Naudotini aplikatoriaus antgaliai	Naudotinas slėgio reguliatorius	Atstumas nuo tikslinių audinių	Purškimo slėgis
Atviroji operacija	EVICEL aplikatorius	6 cm lankstus antgalis	Omrix slėgio reguliatorius	10 – 15 cm	20 – 25 psi (1,4 – 1,7 bar)
		35 cm standus antgalis			
		45 cm lankstus antgalis			
Laparoskopinės procedūros		35 cm standus antgalis		4 – 10 cm	15 – 20 psi (1,0 – 1,4 bar)
		45 cm lankstus antgalis			20 psi (1,4 bar)

Ant audinio paviršiaus trumpais pliūpsniais (po 0,1-0,2 ml) užpurškite preparato EVICEL, kad susidarytų plonas lygus jo sluoksnis. Aplikacijos vieta apsitraukia skaidria EVICEL plėvele.

Purškiant EVICEL, reikia stebėti kraujospūdžio, pulso, prisotinimo deguonimi ir CO₂ kiekio iškvėpimo pabaigoje pokyčius, nes gali pasireikšti dujų embolija.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.