

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

EVICEL šķīdumi audu līmes iegūšanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Aktīvās vielas ir šādas:

	1 ml flakons	2 ml flakons	5 ml flakons
1. sastāvdaļa Recējošs cilvēka proteīns, kas satur galvenokārt fibrinogēnu un fibronektīnu *	50 – 90 mg	100 – 180 mg	250 – 450 mg
2. sastāvdaļa Cilvēka trombīns	800 – 1200 SV	1600 – 2400 SV	4000 – 6000 SV

* Kopējais proteīnu daudzums ir 80 – 120 mg/ml

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdumi audu līmes iegūšanai.
Dzidri vai viegli opalescējoši šķīdumi.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

EVICEL ir paredzēta lietošanai pieaugušajiem kā papildlīdzeklis ķirurģijā hemostāzes uzlabošanai, ja ķirurģijas standarta metodes ir nepietiekamas (skatīt 5.1 apakšpunktu).

EVICEL tiek indicēta pieaugušajiem arī kā papildlīdzeklis šuvēm, lai nodrošinātu hemostāzi asinsvadu ķirurģijā, un šuvju diegu nostiprināšanai *dura mater* aizvēršanas laikā.

4.2. Devas un lietošanas veids

EVICEL ir jālieto tikai pieredzējušiem ķirurģiem, kuri ir apmācīti EVICEL lietošanā.

Devas

EVICEL jāuzklāj tādā daudzumā un tik bieži, lai vienmēr varētu apmierināt pacienta klīniskās vajadzības.

Izmantojamo devu nosaka, ņemot vērā tādus faktorus kā ķirurģiskās manipulācijas veids, apstrādājamās vietas laukums un paredzētais uzklāšanas veids, kā arī uzklāšanu skaits (bet ne tikai).

Zāļu lietojumu atbilstoši konkrētā pacienta vajadzībām nosaka ārstējošais ārsts. Klīniskajos ar asinsvadu ķirurģiju saistītajos kontrolētajos pētījumos individuālā deva bija līdz 4 ml, šuvju diegu nostiprināšanai *dura mater* noslēgšanas laikā tika lietotas līdz 8 ml lielas devas, savukārt retroperitoneālās vai abdominālās operācijās individuālā deva bija līdz 10 ml. Tomēr dažās procedūrās (piemēram, aknu traumas gadījumā), iespējams, nepieciešams lielāks zāļu daudzums.

Zāļu pirmajai devai, ko uzklāj izvēlētajai anatomiskajai zonai vai mērķa virsmai, ir jābūt pietiekami lielai, lai pilnībā noklātu šo virsmu. Ja tas ir nepieciešams, zāles var uzklāt atkārtoti.

Lietošanas veids

Evicel ir paredzēta uzklāšanai uz brūcēm.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā. Zāles drīkst lietot tikai atbilstoši norādījumiem un izmantojot šīm zālēm ieteiktās ierīces (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Pirms *EVICEL* uzklāšanas brūces virsmas laukums jānosusina, izmantojot standarta metodes (piem., atkārtoti uzklājot spiedošu pārsēju, izmantojot tamponus, atsūkšanas ierīces).

Lai izvairītos no iespējami dzīvībai bīstamas gaisa vai gāzes embolijas riska, *EVICEL* jāizsmidzina, izmantojot tikai saspiestu CO₂ gāzi. Specifiskus izsmidzināšanas ieteikumus, kas attiecas uz nepieciešamo spiedienu un attālumu no audiem konkrētās ķirurģiskās procedūrās, kā arī ieteikumus par uzklāšanas uzgaļa garumu skatīt 4.4. un 6.6. apakšpunktā.

Pediatriskā populācija

Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8. un 5.1. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

4.3. Kontrindikācijas

EVICEL nedrīkst lietot intravaskulāri.

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām, kas uzskaitītas 6.1. apakšpunktā

EVICEL uzklāšanu izsmidzinot nedrīkst izmantot endoskopiskajās procedūrās. Informāciju par laparoskopiju skatīt 4.4 apakšpunktā.

EVICEL nedrīkst lietot *dura mater* šuvju diegu nostiprināšanai, ja pēc sašūšanas paliek spraugas, kas platākas par 2 mm.

EVICEL nedrīkst lietot kā līmi durālo aizlāpu fiksēšanai.

EVICEL nedrīkst lietot kā silantu, ja nav iespējams sašūt *dura mater* ar šuvēm.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

EVICEL ir paredzēta tikai uzklāšanai uz brūcēm. To nedrīkst lietot intravaskulāri.

Ja preparāts tiek nejauši ievadīts intravaskulāri, var attīstīties dzīvībai bīstamas trombemboliskas komplikācijas.

Dažos gadījumos dzīvībai bīstama gaisa vai gāzu embolija ir radusies, lietojot izsmidzināšanas ierīces, kas *EVICEL* padevei izmanto spiediena regulatoru. Šāds gadījums, iespējams, ir saistīts ar to, ka izsmidzināšanas ierīce lietota ar augstāku spiedienu nekā ieteicams un/vai tuvu audu virsmai.

EVICEL uzklāšana izsmidzinot jāizmanto tikai tad, ja iespējams precīzi noteikt izsmidzināšanas attālumu, īpaši laparoskopijā. Izsmidzināšanas attālumam no audiem un CO₂ spiedienam jābūt ražotāja ieteiktajā diapazonā (informāciju par spiedienu un attālumu skatiet tabulā 6.6 apakšpunktā).

Izsmidzinot *EVICEL*, jānovēro asinsspiediena, pulsa, skābekļa piesātinājuma un CO₂ daudzuma izelpas beigās izmaiņas, jo ir iespējama gāzu embolijas rašanās.

Lietojot papildu uzgaļus kopā ar šīm zālēm, jāievēro uzgaļu lietošanas instrukcijas.

Pirms *EVICEL* lietošanas ir jāparūpējas, lai ķermeņa daļas ārpus vēlamās uzklāšanas zonas būtu pietiekami aizsargātas (apsegta), lai nepieļautu audu pielipšanu nevēlamās vietās.

EVICEL ir jāuzklāj plānā slānī. Pārmērīgs recekļa biežums var negatīvi ietekmēt šo zāļu efektivitāti un brūces dzīšanas procesu.

Nav pieejami adekvāti dati, kas pamatotu šo zāļu lietošanu kā audu līmi, pielietojumu, ievadot caur elastīgo endoskopu, lai novērstu asiņošanu, kā arī izmantošanu kuņģa un zarnu trakta anastomožu gadījumā.

Tāpat kā lietojot citus olbaltumvielu produktus, var rasties alerģiskas paaugstinātas jutības reakcijas. Paaugstinātas jutības reakcijas izpaužas kā nātrene, ģeneralizēta nātrene, spiediena sajūta krūtīs, sāpoša elpa, zems asinsspiediens un anafilakse. Parādoties šādiem simptomiem, zāļu lietošana ir nekavējoties jāpārtrauc.

Šoka gadījumos ir jāveic šoka ārstēšanai paredzētā standarta terapija.

Klīniskos pētījumos nav izvērtēta *EVICEL* lietošana durālo šuvju diegu nostiprināšanai vienlaicīgi ar sintētisku materiālu implantiem vai durālajiem aizlāpiem.

Nav izvērtēta *EVICEL* lietošana pacientiem, kas saņem staru terapiju pirmajās 7 dienās pēc operācijas. Nav arī zināms, vai staru terapija varētu ietekmēt fibrīna silanta efektivitāti, ja to lieto šuvju diegu nostiprināšanai *dura mater* noslēgšanas laikā.

Pirms *EVICEL* lietošanas durālo šuvju diegu nostiprināšanai ir jāsasniegt pilnīga hemostāze.

Nav pētīta *EVICEL* lietošana par silantu transsfenoidālajās un otoneiroķirurģiskajās procedūrās.

Standarta metodes, kuru mērķis ir novērst infekcijas, kas var rasties, lietojot no cilvēka asinīm vai plazmas gatavotas zāles, ir donoru izvēle, individuāli nodoto materiālu un uzkrātās plazmas skrīnings, lai noteiktu specifiskus infekciju marķierus, kā arī ražošanas metodes, kas ļauj inaktivēt/iznīcināt vīrusus. Tomēr šie pasākumi pilnībā neizslēdz infekciju izraisītāju pārnesi uz pacientiem, kas saņem no cilvēka asinīm vai plazmas gatavotas zāles. Tas attiecas arī uz nezināmiem vai jauniem vīrusiem, kā arī citiem patogēniem.

Uzskata, ka šie pasākumi ir efektīvi pret apvalkotiem vīrusiem, piemēram, HIV, kā arī C un B hepatīta izraisītājiem un pret A hepatīta vīrusu, kam apvalka nav. Šie pasākumi var izrādīties nepietiekami efektīvi pret vīrusiem bez apvalka, kā, piemēram, parvovīrusu B19. Parvovīrusa B19 infekcija var nopietni kaitēt grūtniecēm (augļa infekcija), kā arī pacientiem ar imūndeficītu vai arī pastiprinātu eritropoēzi (piemēram, hemolītiskās anēmijas gadījumā).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Līdzīgi salīdzināmām zālēm vai trombīna šķīdumiem, šīs zāles var denaturēties, nonākot saskarē ar šķīdumiem, kas satur spirtu, jodu vai smagos metālus (piemēram, antiseptiskie šķīdumi). Šādas vielas ir pēc iespējas jānotīra pirms zāļu uzklāšanas.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Tas, cik nekaitīga ir fibrīna silanta/hemostāzi veicinošu zāļu izmantošana cilvēka grūtniecības laikā, kā arī barojot bērnu ar krūti, kontrolētos klīniskajos pētījumos nav noteikts. Eksperimentāli pētījumi ar dzīvniekiem neļauj pilnībā noteikt zāļu ietekmi uz reprodukciju, embrija vai augļa attīstību, grūtniecības gaitu, kā arī perinatālo un postnatālo attīstību. Tādēļ, ārstējot grūtnieces un sievietes, kas baro bērnus ar krūti, zāles drīkst izmantot tikai tādā gadījumā, ja tas ir patiesi nepieciešams.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav nozīmīga.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Paaugstināta jutība vai alerģiskas reakcijas (tostarp angioedēma, dedzināšana un dzelšana uzklāšanas vietā, bronhu spazmas, drebuļi, pietvīkums, vispārēja nātrene, galvassāpes, nātrene, pazemināts asinsspiediens, letarģija, slikta dūša, nemiers, tahikardija, spiediena sajūta krūtīs, tirpšana, vemšana, sāpoša elpa) var retos gadījumos izpausties pacientiem pēc fibrīna silanta/hemostatisku līdzekļu lietošanas. Atsevišķos gadījumos šīs reakcijas pāriet smagā anafilaksē. Šādas reakcijas novēro īpaši tad, kad zāles uzklāj atkārtoti vai lieto, ārstējot pacientus ar paaugstinātu jutību pret to sastāvdaļām. Retos gadījumos iespējama antivielu veidošanās pret fibrīna silantu/hemostatiskiem līdzekļiem.

Netīšas intravaskulāras injekcijas var izraisīt trombomboliju un diseminētu intravazālu koagulāciju (DIK), turklāt pastāv anafilaktiskas reakcijas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dažos gadījumos dzīvībai bīstama gaisa vai gāzu embolija ir radusies, lietojot izsmidzināšanas ierīces, kas *EVICEL* padevei izmanto spiediena regulatoru. Šāds gadījums, iespējams, ir saistīts ar to, ka izsmidzināšanas ierīce lietota ar augstāku spiedienu nekā ieteicams un/vai tuvu audu virsmai.

Informāciju par drošumu saistībā ar infekciju izraisītājiem skatīt 4.4. apakšpunktā.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk sniegtā tabula atbilst MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (orgānu sistēmu klasifikācija (*System Organ Class, SOC*) un ieteicamais termins). Biežums novērtēts, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

MedDRA sistēmas orgānu klase	Ieteicamais termins	Biežums
<i>Blakusparādības retroperitoneālās un intraabdominālās ķirurģijas pētījumos</i>		
Infekcijas un infestācijas	Abdominālais abscess	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Drudzis	Bieži
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Koagulopātija	Bieži
<i>Blakusparādības asinsvadu ķirurģijas pētījumos</i>		
Infekcijas un infestācijas	Implantāta infekcija, stafilokoku infekcija	Retāk
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hematoma	Retāk
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Perifera tūska	Retāk
Izmeklējumi	Pazemināts hemoglobīna līmenis	Retāk
Ievainojumi, saindēšanās un komplikācijas pēc procedūrām	Asiņošana iegriezuma vietā Vaskulārā implantāta nosprostojums	Retāk Retāk

	Brūce Hematoma pēc procedūras Pēcoperācijas brūces komplikācija	Retāk Retāk Retāk
<i>Nevēlamas blakusparādības neiroķirurģijas pētījumos</i>		
Infekcijas un infestācijas	Meningīts	Retāk
Nervu sistēmas traucējumi	Pseudomeningocēle	Retāk
	Intrakraniāla hipotensija (smadzeņu šķidruma noplūde)	Bieži
	Smadzeņu šķidruma tecēšana pa degunu	Bieži
	Galvassāpes Hidrocefālija Subdurāla higroma	Retāk Retāk Retāk
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hematoma	Retāk

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Nevēlamu blakusparādību sastopamība retroperitoneālās un intraabdominālās ķirurģijas pētījumos

Saskaņā ar pētījuma veicēju vērtējumu 135 pacientiem, kam veica retroperitoneālas un intraabdominālas operācijas (67 pacientiem lietoja *EVICEL*, bet 68 pacienti bija kontroles grupā), nebija nevēlamu blakusparādību, kas uzskatāmas par cēloniski saistītām ar pētījumā lietoto preparātu. Taču sponsors uzskatīja, ka trīs nopietnas nevēlamas blakusparādības (viens abdomināls abscess *EVICEL* grupā un viens abdomināls abscess un viens iegurņa abscess kontroles grupā), iespējams, bija saistītas ar pētījumā lietoto preparātu.

Pediatriskās populācijas pētījumā, kurā piedalījās 40 pacienti (20 pacienti tika ārstēti ar *EVICEL* un 20 ar kontroles zālēm), pētnieks uzskatīja, ka divas nevēlamas blakusparādības (drudzis un koagulopātija) varētu būt saistīti ar *EVICEL* lietošanu.

Nevēlamas blakusparādības – asinsvadu ķirurģijā

Kontrolētā pētījumā ar 147 pacientiem, kam veica asinsvadu transplantēšanu (75 saņēma *EVICEL*, 72 iekļāva kontroles grupā), nevēlamā blakusparādība implantāta tromboze/nosprostošanās pētījuma gaitā tika konstatēta 16 pacientiem. Abās pētījuma grupās tika konstatēts vienāds skaits šo blakusparādību: 8 gadījumi gan *EVICEL*, gan kontroles grupā.

Neinvazīvs pēcreģistrācijas drošuma pētījums tika veikts, iekļaujot 300 pacientus, kuriem tika veikta asinsvadu ķirurģiska operācija, kā laikā tika lietots *EVICEL*. Drošuma uzraudzība tika vērsta uz konkrētām nevēlamām blakusparādībām saistībā ar transplantātu caurlaidību, trombotiskiem notikumiem un asiņošanas notikumiem. Pētījuma laikā netika novērota neviena nevēlama blakusparādība.

Nevēlamas blakusparādības – neiroķirurģijā

Kontrolētā pētījumā ar 139 pacientiem, kas tika pakļauti izvēles neiroķirurģiskām procedūrām (89 saņēma *EVICEL*, 50 iekļāva kontroles grupā), kopumā 7 pacientiem, kas saņēma *EVICEL*, novēroja deviņus nevēlamu blakusparādību gadījumus, ko uzskatīja par varbūtēji saistītiem ar pētāmajām zālēm. To vidū bija intrakraniāla hipotensija (smadzeņu šķidruma noplūde), smadzeņu šķidruma tecēšana pa degunu, meningīts, galvassāpes, hidrocefālija, subdurāla higroma un hematoma.

Smadzeņu šķidrums noplūdes gadījumu, kā arī operētās vietas infekcijas gadījumu biežumu vēroja kā pētījuma drošuma kritēriju. 30 dienas pēc operācijas operētās vietas infekcijas gadījumu biežums abu veidu ārstēšanu saņēmušajās grupās bija līdzīgs. Smadzeņu šķidrums noplūde pēc operācijas 30 dienu periodā pēc ārstēšanas tika konstatēta 4 no 89 (4,5%) pacientu, kas saņēma *EVICEL* (divos gadījumos – smadzeņu šķidrums noplūde kopā ar apgrūtinātu brūču dzīšanu; divos gadījumos – tecēšana pa degunu), kā arī 1 no 50 (2,0%) pacientu, kuru ārstēšanā izmantoja papildu šuves.

Pediatriem pacientiem, 1 no 26 pacientiem (3,8 %), kas tika ārstēti ar *EVICEL*, radās smaga blakusparādība pseidomeningocēle, ko Sponsors novērtēja kā, iespējams, saistītu ar *EVICEL*. Kontroles grupā 4 no 14 pacientiem (28,6 %) radās pseidomeningocēle. (Pētījuma aprakstu, lūdzu skatīt 5.1. apakšpunktā).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā** minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju

4.9. Pārdozēšana

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: vietēji lietojamie hemostāzes līdzekļi, kombinācijas, ATĶ kods: B02BC30

Darbības mehānisms

Fibrīna salīšanas sistēma ierosina fizioloģiskās asins recēšanas pēdējo fāzi. Fibrinogēns fibrīnā pārvēršas, fibrinogēnam sadaloties fibrīna monomēros un fibrinopeptīdos. Fibrīna monomēri veido agregātu un fibrīna recekli. Faktors XIIIa, ko no faktora XIII aktivē trombīns, savienojas ar fibrīnu. Kalcija joni ir nepieciešami abiem procesiem – gan, lai fibrinogēns pārvērstos par fibrīnu, gan, lai notiktu faktora sasaiste ar fibrīnu. Brūcēm dzīstot, plazmīns pastiprina fibrinolītisko aktivitāti un fibrīna sadalīšanos fibrīna noārdīšanās produktos.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Klīniskie pētījumi, kas apstiprināja hemostāzi un spēju ilgstoši noturēt šuves, tika veikti, apsekojot 147 pacientus (75 pacienti saņēma *EVICEL*, bet 72 iekļāva kontroles grupā), kam tika veiktas asinsvadu operācijas ar *PTFE* implantātiem, kā arī 135 pacienti (66 pacienti saņēma *EVICEL*, bet 69 iekļāva kontroles grupā), kam tika veiktas retroperitoneālas un intraabdominālas operācijas.

EVICEL efektivitāti šuvju diegu nostiprināšanai *dura mater* noslēgšanas laikā pierādīja pētījumā ar 139 pacientiem (89 saņēma *EVICEL*, 50 iekļāva kontroles grupā), kam tika veiktas kraniotomijas/kraniektomijas procedūras.

Pediatrikālā populācija

Pieejamie pediatriko pētījumu dati, kas apstiprinātu *EVICEL* efektivitāti un drošumu šajā populācijā, ir šādi. No 135 pacientiem, kam tika veiktas retroperitoneālas un intraabdominālas operācijas un kas tika iekļauti kontrolētā *EVICEL* pētījumā, 4 pediatrikie pacienti saņēma *EVICEL*. Divi no tiem bija 2 un 5 gadus veci bērni, un divi 16 gadus veci pusaudži.

Turklāt 40 pacientiem (20 ārstēti ar *EVICEL* un 20 ar kontroles zālēm) tika veikts pediatriks, randomizēts kontrolēts klīniskais pētījums, kurā papildus mīksto audu vai parenhimatozo orgānu asiņošanai tika novērtēts

EVICEL drošums un efektivitāte. Pacientu vecuma diapazons bija no 11 mēnešiem līdz 17 gadiem. Šī pētījuma dati saskanēja ar iepriekšējā pētījuma rezultātiem par retroperitoneālo un intraabdominālo ķirurģiju, kur tika pierādīta līdzvērtīga EVICEL hemostatiskā efektivitāte.

Turklāt 40 pacientiem (26 ārstēti ar EVICEL un 14 bija kontroles grupā) tika veikts pediatrisks, randomizēts, kontrolēts klīniskais pētījums, kurā tika novērtēts EVICEL kā palīg līdzekļa šuvēm *dura mater* aizvēršanas laikā drošums un efektivitāte, lai nodrošinātu intraoperatīvu ūdensnecaurlaidīgu slēgšanu, pacientiem, kam tiek veikta kraniotomija vai kraniektomija. Pacientu vecuma diapazons pētījumā bija no 7 mēnešiem līdz 17 gadiem. Šī pētījuma dati atbilst zināmajam EVICEL drošuma profilam pieaugušiem pacientiem (skatīt arī 4.2. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

EVICEL ir paredzēts tikai uzklāšanai uz brūcēm. Intravaskulāra lietošana ir kontrindicēta. Tāpēc intravaskulāras farmakokinētikas pētījumi cilvēkam nav veikti.

Tika veikti pētījumi ar trušiem, lai noteiktu trombīna absorbciju un elimināciju pēc uzklāšanas uz aknu šķērsriezuma pēc daļējas hepatektomijas. Izmantojot ¹²⁵I-trombīnu, tika konstatēta trombīna sadalīšanās rezultātā radušos bioloģiski neaktīvo peptīdu lēna absorbcija, sasniedzot C_{max} plazmā pēc 6 – 8 stundām. Brīdī, kad tika sasniegtas C_{max}, plazmā esošais daudzums atbilda tikai 1 – 2% uzklātās devas.

Fibrīna līmes/hemostāzi veicinoši līdzekļi tiek metabolizēti tāpat kā endogēnais fibrīns – fibrinolīzes un fagocitozes ceļā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pētījumos ar baktērijām mutagenitātes noteikšanai rezultāti visās pārbaudē izmantotajās koncentrācijās bija negatīvi gan trombīnam, gan bioloģiski aktīvajai sastāvdaļai (kas satur fibrinogēnu, citrātu, glicīnu, traneksamskābi un arginīna hidrohlorīdu), gan *TnBP*, gan *Triton X-100*. Visas *TnBP* un *Triton X-100* kombināciju koncentrācijas analīzes, kuru mērķis bija noteikt mutagēno iedarbību uz zīdītāju šūnām, hromosomu aberācijas un mikro kodolu indukciju, arī uzrādīja negatīvus rezultātus.

Pēc uzklāšanas lokāli trombīns plazmā absorbējas lēni, un sastāv pārsvarā no trombīna sadalīšanās produktiem, kas tiek eliminēti.

Vīrusu inaktivācijai izmantotajiem šķīdinātājiem-emulgatoriem (*TnBP* un *Triton X-100*) nevajadzētu iedarboties toksiski, jo to atlieku koncentrācijas ir mazākas par 5 µg/ml.

EVICEL neirotoksicitātes pētījumos ar trušiem subdurāli ievadīta preparāta neirotoksiska ietekme uz dzīvniekiem netika konstatēta. Novērojot dzīvnieku uzvedību 14±1 dienu, lai konstatētu to neiroloģisko statusu, patoloģiskas parādības netika konstatētas. Būtiskas makroskopiskas izpausmes, kas liecinātu par lokālu nepanesību, kā arī ar terapiju saistītas makroskopiskas izpausmes netika konstatētas. Smadzeņu šķidrums analizēs būtiskas iekaisuma izpausmes netika konstatētas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Cilvēka fibrinogēna flakons

Arginīna hidrohlorīds

Glicīns

Nātrija hlorīds

Nātrija citrāts

Kalcija hlorīds

Ūdens injekcijām

Cilvēka trombīna flakons

Kalcija hlorīds

Cilvēka albumīns

Mannīts

Nātrija acetāts

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

2 gadu uzglabāšanas laikā pēc atkausēšanas neatvērtus flakonus 2 °C – 8 °C temperatūrā, aizsargājot no gaismas, var uzglabāt ne ilgāk kā 30 dienas. Flakonus var uzglabāt istabas temperatūrā ne ilgāk kā 24 stundas. Šī perioda beigās zāles ir jāizlieto vai jāizmet.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt saldētavā -18 °C vai zemākā temperatūrā. Nesasaldēt atkārtoti.

Flakoni ir jāuzglabā ārējā kartona iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Flakoni ir jāuzglabā vertikālā stāvoklī.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atkausēšanas skatīt 6.3. apakšpunktā. Jaunais derīguma termiņš flakoniem, ko uzglabā 2 °C – 8 °C temperatūrā, ir jāatzīmē uz kartona kārbas, bet tas nedrīkst pārsniegt derīguma termiņu, ko ražotājs norādījis uz kartona kārbas un marķējuma. Šī perioda beigās izstrādājums ir jāizlieto vai jāizmet.

Iesūcot uzklāšanas ierīcē, zāles ir jāizlieto nekavējoties.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

EVICEL tiek piegādāts kā iepakojums ar diviem atsevišķiem flakoniem (I tipa stikls) ar gumijas aizbāžņiem (I tips), katrs no tiem satur attiecīgi 1 ml, 2 ml vai 5 ml cilvēka fibrinogēna un cilvēka trombīna šķīduma.

Uzklāšanas ierīce un atbilstoši papildu uzgaļi ir pieejami atsevišķi.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var arī nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Norādījumi par lietošanu ir izklāstīti arī veselības aprūpes speciālistiem domātajā lietošanas pamācības daļā.

Šķīdumi ir dzidri vai viegli opalescējoši. Nelietojiet šķīdumus, kuri ir duļķaini vai kuros ir nogulsnes.

▪ Atkausēšana

Flakoni ir jāatkausē, izmantojot vienu no šādām metodēm:

2°C-8°C (ledusskapī): flakoni atkūst 1 dienas laikā vai

20°C-25°C (istabas temperatūrā): flakoni atkūst 1 stundas laikā, vai

37°C (piemēram, ūdens peldē, ievērojot aseptikas noteikumus, vai sildot flakonus plaukstās): flakoni ir jāatkausē 10 minūtēs, tos šādā temperatūrā nedrīkst atstāt ilgāk kā uz 10 minūtēm vai līdz tie ir pilnībā atkususi. Temperatūra nedrīkst pārsniegt 37°C.

Pirms lietošanas preparāts ir jāsasilda līdz 20 – 30°C.

Ierīces salikšana

EVICEL ir jāuzklāj, izmantojot tikai ar CE marķētu *EVICEL* uzklāšanas ierīci, ir iespējams izmantot arī ierīcei pievienojamos uzgaļus. Lietošanas pamācības, kurās ir sīki izklāstīta *EVICEL* izmantošana kopā ar uzklāšanas ierīci un papildu uzgali, ir uzklāšanas ierīču un uzgaļu iepakojumos. Papildu uzgaļus drīkst izmantot tikai tādas personas, kas ir apmācītas laparoskopisko, laparoskopiski asistēto vai vaļējo ķirurģisko procedūru veikšanā.

Ievērojot ierīcei pievienoto lietošanas pamācību, iesūciet abu flakonu saturu uzklāšanas ierīcē. Abās šļircēs ir jāiepilda vienāds daudzums, tajās nedrīkst būt gaisa burbulīši. Sagatavojot *EVICEL* lietošanai, adatas netiek izmantotas.

Uzklāšana pilinot

Turot uzklāšanas ierīces galu cik tuvu vien iespējams audu virsmai, bet nepieskaroties tiem uzklāšanas laikā, piliniet pa pilei uz apstrādājamās virsmas. Ja uzklāšanas ierīces uzgalis nosprostojas, katetra galu var saīsināt, ik reizi nogriežot no tā 0,5 cm.

Uzklāšana izsmidzinot

Lai izvairītos no potenciāli dzīvībai bīstamas gaisa vai gāzu embolijas riska, *EVICEL* drīkst izsmidzināt, tikai izmantojot saspiestu CO₂ gāzi (skatīt tabulā turpmāk).

Spiediena regulēšanas ierīce jālieto atbilstoši ražotāja norādījumiem.

Uzklāšanas ierīces īso caurulīti pievienojiet garās gāzu caurulītes Luera savienojuma vīrišķā tipa slēgam. Pievienojiet gāzes caurules (ar 0,2 μm bakteriostatisko filtru) sievišķā tipa slēgu pie spiediena regulatora. Spiediena regulators ir jālieto saskaņā ar ražotāja norādījumiem.

Uzklājot *EVICEL* ar izsmidzināšanas ierīci, jānodrošina, lai spiediens un attālums no audiem būtu šo zāļu reģistrācijas apliecības īpašnieka noteiktajos diapazonos, kā norādīts tabulā turpmāk.

Operācija	Izmantojamais izsmidzināšanas komplekts	Izmantojamie uzklāšanas uzgaļi	Izmantojamais spiediena regulators	Ieteicamais attālums no mērķa audiem	Ieteicamais izsmidzināšanas spiediens
Vaļēja operācija	EVICEL uzklāšanas ierīce	6 cm elastīgs uzgalis	Omxix spiediena regulators	10 – 15 cm	20 – 25 psi (1,4 – 1,7 bar)
		35 cm nelokāms uzgalis			
		45 cm elastīgs uzgalis			
Laparoskopiskās procedūras		35 cm nelokāms uzgalis		4 – 10 cm	15 – 20 psi (1,0 – 1,4 bar)
		45 cm elastīgs uzgalis			20 psi (1,4 bar)

Preparāts uz audiem ir jāizsmidzina ar īsiem grūdieniem (0,1 – 0,2 ml), lai izveidotos plāns, līdzens slānis. *EVICEL* uz uzklāšanas virsmas veido caurspīdīgu plēvi.

Izsmidzinot *EVICEL*, jānovēro asinsspiediena, pulsa, skābekļa saturāciju un CO₂ daudzuma izelpas beigās izmaiņas, jo ir iespējama gāzu embolijas rašanās.

Lietojot papildu uzgaļus kopā ar šo preparātu, jāievēro uzgaļu lietošanas instrukcijas.

Likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. REĢISTRĀCIJAS/ PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2008. gada 6. oktobris
Pēdējās reģistrācijas atjaunošanas datums: 2018. gada 23. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVO VIELU RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVO VIELU RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Cilvēka fibrinogēns un cilvēka trombīns:
Omrix Biopharmaceuticals Ltd.
Plasma Fractionation Institute (Omrix-PFI)
MDA Blood Bank
Sheba Hospital
Ramat Gan 5262000
POB 888
Kiryat Ono 5510801
Izraēla

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Speciālu receptšu zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2 apakšpunkts).

- **Oficiāla sērijas izlaide**

Saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 114. pantu oficiālu sērijas izlaidi veiks valsts laboratorija vai cita šim mērķim apstiprināta laboratorija.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucēs datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja periodiski atjaunojamā drošības ziņojuma (PADZ) un RPP atjauninājuma datumi sakrīt, šos dokumentus drīkst iesniegt vienlaicīgi.

• Riska mazināšanas papildu pasākumi

Saskaņā ar

- Eiropas Komisijas lēmumu attiecībā uz procedūru EMEA/H/C/000898/A20/0018, lai mazinātu potenciāli dzīvībai bīstamas gaisa/gāzes embolijas risku, ja izstrādājums tiek izsmidzināts, pārsniedzot ieteikto spiedienu un/vai tuvu audu virsmai, RAĪ jānodrošina, ka:
 - ja EVICEL tiek izsmidzināts, izmantojot spiediena gāzi, gāzei jābūt oglekļa dioksīdam, jo oglekļa dioksīdam ir labāka šķīdība asinīs, kas samazina embolijas risku;
 - EVICEL netiek izsmidzināta ar endoskopa palīdzību, ja nav iespējams ievērot minimālo drošības attālumu no audiem.
- Spiediena regulatori nepārsniedz maksimālo spiedienu 1,7 bar, lai izsmidzinātu EVICEL, un uz tiem ir marķējumi ar ieteikto spiedienu un attālumu.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina, ka visi šo zāļu lietotāji, kas tās pielietos izsmidzinot, saņems:

- uzlīmes spiediena regulatoram, kas informē par pareizajiem spiedieniem un attālumiem vaļējās un laparoskopiskajās procedūrās;
- brīdinājuma karti, kas informē par pareizajiem spiedieniem un attālumiem vaļējās un laparoskopiskajās procedūrās;
- marķējumu piestiprināšanai pie ierīces gaisa šļūtenes, kas sniedz lietošanas norādījumus. Ja šis marķējums tiek piegādāts kā daļa no zālēm, tās saturs ir jāiekļauj zāļu informācijā, izmantojot izmaiņu procedūru.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kur Evicel tiek izplatīts, visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri lieto Evicel, tiek nodrošināta izglītojoša pakete, kuras mērķis ir palielināt izpratni par dzīvībai bīstamas gāzu embolijas risku, ja zāles tiek izsmidzinātas nepareizi un sniedz norādījumus par to, kā kontrolēt šo risku:

- **Izglītojošajā paketē** jābūt iekļautam:
 - zāļu aprakstam;
 - punktam jaunākajā lietošanas instrukcijā ar nosaukumu "Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas vai veselības aprūpes speciālistiem";
 - veselības aprūpes speciālistu apmācības materiālam.
- **Veselības aprūpes speciālistu apmācības materiālam** jāinformē par tālāk minēto:
 - dzīvību apdraudošas gāzes embolijas risku, ja zāles tiek izsmidzinātas nepareizi;
 - ka drīkst lietot tikai saspiestu CO₂;

- vaļējo un laparoskopisko ķirurģisko operāciju ierobežojumiem, - jāievēro minimālie izsmidzināšanas attālumi:
 - vaļējās ķirurģiskās operācijās – minimāli 10 cm
 - laparoskopiskās ķirurģiskās operācijās 4 cm, ja var precīzi novērtēt smidzināšanas attālumu;
- pareizu spiedienu un attālumu no audiem, atkarībā no operācijas veida (vaļēja vai laparoskopiska);
- prasību nosusināt brūci pirms šo zāļu lietošanas, izmantojot standarta metodes (piem., atkārtoti uzklājot pārsējus, tamponus vai izmantojot atsūkšanas ierīces);
- prasību uzmanīgi novērot asinsspiedienu, pulsu, skābekļa piesātinājumu un CO₂ daudzumu izelpas beigās, uzsmidzinot šīs zāles, jo ir iespējama gāzu embolija;
- to, kāds(-i) regulators(-i) jālieto, ievērojot ražotāja ieteikumus un lietošanas norādījumus zāļu aprakstā.

Par izglītojošā materiāla un apmācības programmas konkrēto saturu, tai skaitā saziņas līdzekļiem, izplatīšanas kārtību, kā arī jebkuriem citiem programmas aspektiem, jāvienojas ar nacionālo kompetento institūciju.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KĀRBA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

EVICEL šķīdumi audu līmes iegūšanai
human fibrinogen, human thrombin

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Aktīvās vielas:

1. sastāvdaļa: 1 flakons ar 1 ml recējošu cilvēka proteīnu (50 – 90 mg/ml),
2. sastāvdaļa: 1 flakons ar 1 ml cilvēka trombīnu (800 – 1200 SV/ml).

Aktīvās vielas:

1. sastāvdaļa: 1 flakons ar 2 ml recējošu cilvēka proteīnu (50 – 90 mg/ml),
2. sastāvdaļa: 1 flakons ar 2 ml cilvēka trombīnu (800 – 1200 SV/ml).

Aktīvās vielas:

1. sastāvdaļa: 1 flakons ar 5 ml recējošu cilvēka proteīnu (50 – 90 mg/ml),
2. sastāvdaļa: 1 flakons ar 5 ml cilvēka trombīnu (800 – 1200 SV/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Cilvēka fibrinogēns: arginīna hidrohlorīds, glicīns, nātrija hlorīds, nātrija citrāts, kalcija hlorīds, ūdens injekcijām.

Cilvēka trombīns: kalcija hlorīds, cilvēka albumīns, mannīts, nātrija acetāts, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdumi audu līmes iegūšanai

1 flakons ar 1 ml recējošu cilvēka proteīnu
1 flakons ar 1 ml cilvēka trombīnu

1 flakons ar 2 ml recējošu cilvēka proteīnu
1 flakons ar 2 ml cilvēka trombīnu

1 flakons ar 5 ml recējošu cilvēka proteīnu
1 flakons ar 5 ml cilvēka trombīnu

5. LIETOŠANAS METODE UN VEIDS(-I)

Uzklāšanai uz brūcēm.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nelietot intravaskulāri.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Turēt vertikālā stāvoklī.
Pēc atkausēšanas atkārtoti nesasaldēt.
Uzglabāt kartona kārbā -18°C vai zemākā temperatūrā, aizsargāt no gaismas. Pēc atkausēšanas uzglabāt neatvērto flakonos kartona kārbā 2°C – 8°C temperatūrā līdz 30 dienām.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN LIETOŠANAS VEIDS(-I)

EVICEL šķīdumi audu līmes iegūšanai
human fibriogen:

1. sastāvdaļa: recējoši cilvēka proteīni 50 – 90 mg/ml

2. LIETOŠANAS VEIDS

Uzklāšanai uz brūcēm.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml
2 ml
5 ml

6. CITA

Lietojams kā divkomponentu preparāts ar pievienoto uzklāšanas ierīci.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN LIETOŠANAS VEIDS(-I)

EVICEL šķīdumi audu līmes iegūšanai
human trombin
2. sastāvdaļa: cilvēka trombīns 800 – 1200 SV/ml

2. LIETOŠANAS VEIDS

Uzklāšanai uz brūcēm.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml
2 ml
5 ml

6. CITA

Lietojams kā divkomponentu preparāts ar pievienoto uzklāšanas ierīci.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

EVICEL šķīdumi audu līmes iegūšanai

human fibrinogen
human thrombin

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatiet 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir *EVICEL*, un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms *EVICEL* lietošanas
3. Kā lietot *EVICEL*
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt *EVICEL*
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir *EVICEL* un kādam nolūkam to lieto

EVICEL ir cilvēka fibrīna silants, kas tiek piegādāta iepakojumos ar diviem atsevišķiem flakoniem, katrs no tiem satur 1 ml, 2 ml vai 5 ml šķīduma (attiecīgi cilvēka fibrinogēnu un cilvēka trombīnu).

Uzklāšanas ierīce un atbilstoši papildu uzgaļi ir piegādājami atsevišķi.

Fibrinogēns ir recējoša proteīna koncentrāts, bet trombīns ir ferments, kas veicina recējošo proteīnu salīpšanu. Tādējādi, abas sastāvdaļas sajaucot, tās nekavējoties sarec.

EVICEL tiek uzklāts pieaugušajiem ķirurģiskas manipulācijas laikā, lai samazinātu asiņošanu un sulošanos operācijas laikā un pēc tās.

EVICEL var lietot arī asinsvadu ķirurģijā, kā arī operācijās, kas notiek uz vēdera aizmugurējās sienas. *EVICEL* var lietot arī, lai palīdzētu neiroķirurģiskas operācijas laikā ūdensnecaurlaidīgā veidā noslēgt smadzeņu apvalkus (*dura mater*), ja nepietiek ar citiem ķirurģiskiem paņēmieniem.

Zāles tiek uzpilinātas vai uzsmidzinātas uz audu griezuma, kur tās izveido plānu slāni, kas noklāj audus un/vai pārtrauc asiņošanu.

2. Kas Jums jāzina pirms *EVICEL* lietošanas

Nelietojiet *EVICEL* šādos gadījumos:

- ja esat pārāk jutīgs (alerģisks) pret preparātiem, kas gatavoti no cilvēka asinīm, vai pret jebkuru no pārējām *EVICEL* sastāvdaļām (uzskaitītas 6. punktā). Šādas alerģiskas reakcijas izpaužas kā nātrene, izsitumi, spiediena sajūta krūtīs, sēcoša elpa, strauja asinsspiediena pazemināšanās un apgrūtināta elpošana. Rodoties šādiem simptomiem, zāļu lietošana ir nekavējoties jāpārtrauc;
- *EVICEL* nedrīkst lietot intravaskulāri;

- *EVICEL* nedrīkst lietot endoskopiskajā ķirurģijā. Par laparoskopiju skatīt ieteikumu zemāk;
- *EVICEL* nedrīkst lietot *dura mater* šuvju diegu nostiprināšanai, ja spraugas pēc šuvju uzlikšanas ir lielākas nekā 2 mm;
- *EVICEL* nedrīkst lietot kā līmi durālo aizlāpu fiksēšanai;
- *EVICEL* nedrīkst lietot kā silantu, ja nav iespējams sašūt *dura mater* ar šuvēm.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

- Lai izvairītos no iespējami dzīvībai bīstamas gaisa vai gāzes embolijas riska, *EVICEL* jāizmanto, izmantojot tikai saspiestu CO₂ gāzi.
- Pirms *EVICEL* uzklāšanas brūces virsmas laukums jānosusina, izmantojot standarta metodes (piem., atkārtoti uzklājot pārsējus, izmantojot tamponus vai atsūkšanas ierīces).
- Ja *EVICEL* tiek uzklāts ķirurģiskās manipulācijas laikā, ķirurgam ir jānodrošina, lai tas tiktu uzklāts tikai uz audu virsmas. *EVICEL* nekādā gadījumā nedrīkst injicēt audos vai asinsvados, jo tas var ierosināt recekļu veidošanos, un šie recekļi var izraisīt pacienta nāvi.
- *EVICEL* lietojums nav pētīts sekojošās procedūrās, tāpēc nav pieejama informācija, kas liecina par tā efektivitāti šajās procedūrās:
 - audu līmēšanai;
 - galvas smadzeņu vai mugurkaula ķirurģijā, izņemot kā palīglīdzekli smadzeņu apvalku (*dura mater*) ūdensnecaurlaidīgai noslēgšanai;
 - kuņģa vai zarnu asiņošanas apturēšanai, ievadot līdzekli ar endoskopu (caurulīti);
 - brūču noslēgšanai pēc zarnu operācijām.
 - kā silants transsfenoidālajās un otoneiroķirurģiskajās procedūrās.
- Nav arī zināms, vai staru terapija varētu ietekmēt fibrīna silanta efektivitāti, ja to lieto šuvju diegu nostiprināšanai neiroķirurģisku operāciju laikā.
- Klīniskajos pētījumos nav izvērtēta *EVICEL* lietošana pacientiem, kam neiroķirurģiskajās operācijās tiek veikta arī ārstēšana ar implantiem vai durālajiem plāksteriem.
- Pirms *EVICEL* lietošanas durālo šuvju diegu nostiprināšanai ir jāmazina asiņošana.
- *EVICEL* tiek uzklāts plānā kārtiņā. Pārmērīgs recekļa biežums var negatīvi ietekmēt šo zāļu efektivitāti un brūces dzīšanas procesu.

Dažos gadījumos dzīvībai bīstama gaisa vai gāzu embolija ir radusies, lietojot izsmidzināšanas ierīces, kas *EVICEL* padevei izmanto spiediena regulatoru. Šāds gadījums iespējams, lietojot izsmidzināšanas ierīci ar augstāku spiedienu nekā ieteicams un/vai tuvu audu virsmai. *EVICEL* uzklāšanu izsmidzinot jāizmanto tikai tad, ja iespējams precīzi noteikt izsmidzināšanas attālumu, īpaši laparoskopijā. Izsmidzināšanas attālumam un spiedienam jābūt ražotāja ieteiktajā diapazonā (skatiet tabulu punktā Lietošanas pamācības). Izsmidzinot *EVICEL*, jānovēro asinsspiediena, pulsa, skābekļa saturācijas un CO₂ daudzuma izelpas beigās izmaiņas, jo ir iespējama gaisa vai gāzu embolijas rašanās. Izsmidzināšanas ierīcēm un piederumu uzgaļiem ir pievienoti lietošanas norādījumi un ieteikumi par spiediena diapazonu un attālumu līdz audu virsmai, un šie norādījumi ir rūpīgi jāievēro.

- Blakusesošie audi jāpasargā, lai *EVICEL* uzklātu tikai uz paredzētajām virsmām.
- Tāpat kā ar jebkurām proteīnus saturošām zālēm, iespējamās alergiskas paaugstinātas jutības reakcijas. Šādu reakciju pazīmes ir nātrene, izsitumi, spiediena sajūta krūtīs, sāpīga elpa, asinsspiediena pazemināšanās un anafilakse. Ja parādās šie simptomi, lietošana nekavējoties jāpārtrauc.
- Gatavojot zāles no cilvēka asinīm vai plazmas, tiek īstenoti noteikti pasākumi, lai novērstu infekciju pārnesi uz pacientiem. Tas ietver rūpīgu asins un plazmas donoru atlasi, lai izslēgtu iespējamus infekcijas pārnēsātājus, kā arī katra atsevišķā donora materiāla un apvienotā plazmas materiāla analīzes,

lai noteiktu faktorus, kas liecinātu par vīrusu un citu mikroorganismu klātbūtni. Šo preparātu ražotāji asins un plazmas pārstrādē iekļauj pasākumus, kas var inaktivēt vai iznīcināt vīrusus. Tomēr, neskatoties uz šiem pasākumiem, gadījumos, kad tiek lietoti no cilvēka asinīm vai plazmas gatavotās zāles, infekcija var tikt pārnesta uz pacientu. Tas attiecas arī uz nezināmiem vai jauniem vīrusiem, kā arī citiem slimību izraisītājiem.

Pasākumi, kas tiek īstenoti, ražojot fibrinogēnu un trombīnu, ir uzskatāmi par efektīviem pret ar lipīdiem pārklātajiem vīrusiem, kā, piemēram, cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV), vīrusiem, kas izraisa B un C hepatītus, kā arī pret vīrusu, kas izraisa hepatītu A un kuram apvalka nav. Šie pasākumi var izrādīties nepietiekami efektīvi pret parvovīrusu B19. Parvovīrusa B19 infekcija var nopietni ietekmēt grūtnieces (augļa infekcija), kā arī pacientus ar nomāktu imūnsistēmu un cilvēkus ar noteikta veida anēmiju (piemēram, sirpjveida šūnu anēmiju un hemolītisko anēmiju).

Veselības aprūpes darbinieki reģistrēs zāļu nosaukumu un sērijas numuru, lai varētu izsekot iespējamo infekcijas avotu.

Bērni un pusaudži

Pediatrisko pētījumu dati, kas apstiprinātu *EVICEL* efektivitāti un drošumu šajā populācijā ir pieejami.

Citas zāles un *EVICEL*

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, tai skaitā – bezrecepšu zālēm.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Informācija nav pietiekama, lai noskaidrotu, vai *EVICEL* lietošana grūtniecības un bērna barošanas ar krūti laikā rada jebkādas draudus. Tomēr, tā kā *EVICEL* tiek lietots ķirurģiskas operācijas laikā, Jums, ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, operācijas vispārējais risks ir jāapspriež ar savu ārstu.

3. Kā lietot *EVICEL*

Jūsu ārstējošais ārsts lietos *EVICEL* operācijas gaitā. Operācijas laikā ārsts, izmantojot uzklāšanas ierīci, uzpildīs vai uzsmidzinās *EVICEL* uz atsegtiem audiem. Ierīce ļauj vienlaicīgi uzklāt abu sastāvdaļu vienādus daudzumus un nodrošina to vienmērīgu sajaukšanos, kas ir svarīgi, lai audu silanta iedarbība būtu pēc iespējas labāka.

Uzklājamā *EVICEL* daudzums atkarīgs no operācijas gaitā apstrādājamo audu virsmas. To uzklāj uz audiem ļoti mazā apjomā vai izsmidzina ar īsiem grūdieniem (0,1 – 0,2 ml), izveidojot plānu, līdzenu slāni. Ja ar vienu *EVICEL* slāni nevar pilnīgi apturēt asiņošanu, var uzklāt otru slāni.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Klīniskajos pētījumos novēroja šādas blakusparādības, kuras uzskata par saistītām ar *EVICEL* lietošanu.

Visnopietnākās blakusparādības

- Ūdeņaina šķidrums izdalīšanās no brūces vai pa degunu (smadzeņu šķidrums noplūde/smadzeņu šķidrums rinoreja). Blakusparādības bija bieži sastopamas (var skart 1 cilvēku no 10).
 - Galvassāpes, nelabums un vemšana (subdurālas higromas, kas nozīmē smadzeņu šķidrums uzkrāšanos subdurālajā telpā, dēļ). Blakusparādība bija retāk sastopama (var skart 1 cilvēku no 100).
 - Drudzis vai arī ilgi aizcietējumi, flatulences (abdomināla abscesa dēļ). Blakusparādība bija bieži sastopama (var skart 1 cilvēku no 10).
 - Smadzeņu šķidrums uzkrāšanās starp audiem, kas ieskauj durālo slāni, dēļ šķidrums, kas parasti ieskauj smadzenes, noplūdes (pseudomeningocēle). Blakusparādība bija retāk sastopama (var skart 1 cilvēku no 100).
 - Nejutīgums vai sāpes ekstremitātēs, ādas krāsas maiņa (transplantāta oklūzijas vai trombozes dēļ)
- Iepriekš norādītās parādības ir bijušas sastopamas retāk (var rasties līdz 1 cilvēkam no 100).

Ja Jums ir kāds no augstāk minētajiem simptomiem vai jebkādi citi simptomi saistībā ar operāciju, nekavējoties pasakiet to savam ārstam vai ķirurgam. Ja nejūtaties labi, nekavējoties informējiet ārstu, pat tad, ja jūsu simptomi atšķiras no tā, kas šeit aprakstīts.

Citas blakusparādības

Citas blakusparādības, kas *EVICEL* klīniskajos pētījumos tika novērotas bieži (t.i., var rasties līdz 1 pacientam no 10), bija drudzis un asinsreces traucējumi. Visas šīs parādības ir bijušas sastopamas bieži).

Blakusparādības, kas *EVICEL* klīniskajos pētījumos tika novērotas retāk (t.i., var rasties līdz 1 pacientam no 100), bija meningīts, smadzeņu šķidrums uzkrāšanās smadzeņu dobumos (hidrocefālija), infekcija, norobežots asins izplūdums (hematoma), pietūkums, pazemināts hemoglobīna līmenis, kā arī brūces komplikācijas pēc operācijas (tostarp asiņošana vai infekcija).

EVICEL ir fibrīna silants. Fibrīna silanti, lai arī reti (līdz 1 pacientam no 1000), var izraisīt alerģisku reakciju. Pie alerģiskas reakcijas var sākties viena vai vairākas no uzskaitītajām parādībām: izsitumi uz ādas, nātrene, spiediena sajūta krūtīs, drebuļi, pietūkums, galvassāpes, zems asinsspiediens, letargija, slikta dūša, nemiers, paātrināta sirdsdarbība, kņudēšana, vemšana un sāpoša elpa. Ziņas par pacientiem, kam pēc *EVICEL* lietošanas rodas alerģiskas reakcijas, nav saņemtas.

Teorētiski ir iespējams, ka jums var izveidoties antivielas pret *EVICEL* esošajiem proteīniem, un tas var negatīvi ietekmēt asinsreci. Nav zināms, cik bieži tā notiek (to nevar novērtēt pēc pieejamajiem datiem).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medicīnas māsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā** minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt *EVICEL*

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kartona kārbas un flakona etiķetes pēc „Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Flakoni ir jāuzglabā vertikālā stāvoklī.

Uzglabāt saldētavā -18 °C vai zemākā temperatūrā.

Flakonus uzglabāt ārējā kārbā, lai pasargātu no gaismas. Pēc atkausēšanas atkārtoti nesasaldēt. Pēc atkausēšanas neatvērtus flakonus 2°C- 8°C temperatūrā, sargājot no gaismas, var uzglabāt līdz 30 dienām, neveicot atkārtotu to sasaldēšanu. Jaunais derīguma termiņš flakoniem, ko uzglabā 2°C-8°C temperatūrā, ir jāatzīmē uz kartona kārbas, bet tas nedrīkst pārsniegt derīguma termiņu, ko ražotājs norādījis uz kartona kārbas un marķējuma. Šī perioda beigās zāles ir jāizlieto vai jāizmet.

Fibrinogēna un trombīna sastāvdaļas istabas temperatūrā ir stabilas līdz 24 stundām. Neatdzesējiet *EVICEL*, kad tās sasniegušas istabas temperatūru.

Iesūcot uzklāšanas ierīcē, tās ir jāizlieto nekavējoties. Izmetiet neizlietotās zāles, kas 24 stundas atradušas istabas temperatūrā.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko *EVICEL* satur

Aktīvās vielas ir:

1. sastāvdaļa: recējoši cilvēka proteīni, kas satur galvenokārt fibrinogēnu un fibronektīnu (50 – 90 mg/ml)
2. sastāvdaļa: cilvēka trombīns (800 – 1200 SV/ml)

Citas sastāvdaļas

1. sastāvdaļa: arginīna hidrohlorīds, glicīns, nātrija hlorīds, nātrija citrāts, kalcija hlorīds un ūdens injekcijām.
2. sastāvdaļa: kalcija hlorīds, cilvēka albumīns, mannīts, nātrija acetāts un ūdens injekcijām.***EVICEL* ārējais izskats un iepakojuma saturs**

Iepakojuma lielumi

EVICEL ir cilvēka fibrīna līme, kas tiek piegādāta iepakojumā ar diviem atsevišķiem stikla flakoniem. Katrs satur attiecīgi 1 ml, 2 ml vai 5 ml cilvēka fibrinogēna un cilvēka trombīna šķīduma.

EVICEL ir pieejams šādos lielumos: 2 x 1 ml, 2 x 2 ml un 2 x 5 ml. Visi iepakojuma lielumi visās valstīs tirgū var nebūt pieejami.

Uzklāšanas ierīce un atbilstoši papildu uzgaļi ir piegādājami atsevišķi.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Izlasiet pirms iepakojuma atvēršanas

EVICEL tiek piegādāts sterilā iepakojumā, tāpēc ir svarīgi izmantot *tikai* nebojātus iepakojumus, kas nav tikuši atvērti (atkārtota sterilizācija nav iespējama).

Uzglabāšana

EVICEL apstiprinātais uzglabāšanas laiks ir 2 gadi $\leq -18\text{ °C}$ temperatūrā. Nelietot pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kārbas un etiķetes.

2 gadu uzglabāšanas laikā pēc atkausēšanas neatvērtus flakonus $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$ temperatūrā (ledusskapī), aizsargājot no gaismas, var uzglabāt ne ilgāk kā 30 dienas. Datums, kurā uzsākta glabāšana ledusskapī, jāatzīmē norādītajā vietā uz kārbas. Atkārtoti nesasaldēt. Fibrinogēna un trombīna sastāvdaļas istabas temperatūrā ir stabilas līdz 24 stundām, taču, iesūcot uzklāšanas ierīcē, tās ir jāizlieto nekavējoties.

Flakoni ir jāuzglabā vertikālā stāvoklī.

Nelietot pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kārbas.

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Uzklāšanas ierīci uzglabāt istabas temperatūrā atsevišķi no fibrinogēna un trombīna.

Atkausēšana

Flakoni ir jāatkausē, izmantojot vienu no šādām metodēm:

$2\text{ °C} - 8\text{ °C}$ (ledusskapī): flakoni atkūst 1 dienas laikā

$20\text{ °C} - 25\text{ °C}$ (istabas temperatūrā): flakoni atkūst 1 stundas laikā,

37 °C (piemēram, ūdens vannā, ievērojot aseptikas noteikumus, vai sildot flakonus plaukstās): flakoni ir jāatkausē 10 minūtēs, tos šādā temperatūrā nedrīkst atstāt ilgāk kā uz 10 minūtēm vai līdz tie ir pilnībā atkususi. Temperatūra nedrīkst pārsniegt 37 °C .

Pirms lietošanas preparāts ir jāsasilda līdz $20\text{ °C} - 30\text{ °C}$.

Sagatavošana

EVICEL drīkst uzklāt, izmantojot tikai ar CE marķētu *EVICEL* uzklāšanas ierīci, kā arī iespējams izmantot ierīcei pievienojamo uzgali. Lietošanas pamācības, kurās ir sīki izklāstīta *EVICEL* lietošana ar uzklāšanas ierīci un atsevišķi pasūtāmiem piederumu uzgaļiem, ir uzklāšanas ierīču un piederumu uzgaļu iepakojumos. Papildu uzgaļus drīkst izmantot tikai tādas personas, kas ir apmācītas laparoskopisko, laparoskopiski asistēto vai vaļējo ķirurģisko procedūru veikšanā. Zāles drīkst sagatavot un ievadīt tikai atbilstoši norādījumiem un izmantojot šīm zālēm ieteiktās ierīces.

Lai izvairītos no iespējami dzīvībai bīstamas gaisa vai gāzes embolijas riska, *EVICEL* jāizsmidzina, izmantojot tikai saspiestu CO_2 gāzi.

Šķīdumi ir dzidri vai viegli opalescējoši. Nelietojiet šķīdumus, kas ir duļķaini vai kuros ir nogulsnes. Saskaņā ar ierīcei pievienoto lietošanas pamācību iesūciet abu flakonu saturu uzklāšanas ierīcē. Abās šīrcēs ir jāiepilda vienāds daudzums, tajās nedrīkst būt gaisa burbulīšu. Sagatavojot *EVICEL* lietošanai, adatas netiek izmantotas.

Pirms *EVICEL* uzklāšanas brūces virsmas laukums jānosusina, izmantojot standarta metodes (piem., atkārtoti uzklājot pārsējus, izmantojot tamponus vai atsūkšanas ierīces).

Uzklāšana pilinot

Turot uzklāšanas ierīces galu pēc iespējas tuvāk audu virsmai, bet nepieskaroties tiem uzklāšanas laikā, piliniet pa pilei uz apstrādājamās virsmas. Ja uzklāšanas ierīces uzgalis nosprostojas, katetra galu var saīsināt, ik reizi nogriežot no tā 0,5 cm.

Uzklāšana izsmidzinot

EVICEL jāizsmidzina, izmantojot tikai zem spiediena esošu CO₂.

Uzklāšanas ierīces īso caurulīti pievienojiet garās gāzu caurulītes Luera savienojuma vīrišķā tipa slēgam. Pievienojiet gāzes caurules (ar 0,2 μm bakteriostatisko filtru) sievišķā tipa slēgu pie spiediena regulatora. Spiediena regulators ir jālieto saskaņā ar ražotāja norādījumiem.

Uzklājot *EVICEL* ar izsmidzināšanas ierīci, ievērojiet ražotāja ieteikto spiediena diapazonu un attālumu no audiem.

Operācija	Izmantojamais izsmidzināšanas komplekts	Izmantojamie uzklāšanas uzgaļi	Izmantojamais spiediena regulators	Attālums no mērķa audiem	Izsmidzināšanas spiediens
Vaļēja operācija	EVICEL uzklāšanas ierīce	6 cm elastīgs uzgalis	Omxix spiediena regulators	10 – 15 cm	20 – 25 psi (1,4 – 1,7 bar)
		35 cm nelokāms uzgalis			
		45 cm elastīgs uzgalis			
Laparoskopiskās procedūras		35 cm nelokāms uzgalis		4 – 10 cm	15 – 20 psi (1,0 – 1,4 bar)
		45 cm elastīgs uzgalis			20 psi (1,4 bar)

Zāles uz audiem ir jāizsmidzina ar īsiem grūdieniem (0,1 – 0,2 ml), lai izveidotos plāns, līdzens slānis. *EVICEL* uz uzklāšanas virsmas veido caurspīdīgu plēvi.

Izsmidzinot *EVICEL*, jānovēro asinsspiediena, pulsa, skābekļa piesātinājuma un CO₂ daudzuma izelpas beigās izmaiņas, jo ir iespējama gāzu embolijas rašanās.

▪ Atkritumu likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.