

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EVICEL oplossingen voor weefsellijm

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzame stoffen:

	1 ml flacon	2 ml flacon	5 ml flacon
Bestanddeel 1 Humaan stollingseiwit dat hoofdzakelijk fibrinogeen en fibronectine bevat*	50 – 90 mg	100 – 180 mg	250 – 450 mg
Bestanddeel 2 Humaan trombine	800 – 1 200 IE	1 600 – 2 400 IE	4 000 – 6 000 IE

*De totale hoeveelheid eiwit is 80 – 120 mg/ml

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossingen voor weefsellijm.

Heldere of licht opalescente oplossingen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

EVICEL wordt bij operaties van volwassenen geïndiceerd als ondersteunende behandeling ter verbetering van hemostase wanneer de gebruikelijke chirurgische technieken ontoereikend zijn (zie rubriek 5.1).

EVICEL is ook geïndiceerd bij volwassenen als ondersteuning van de hechtingen voor hemostase bij vaatchirurgie en voor het afdichten van hechtingslijnen bij het sluiten van de dura mater.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het gebruik van EVICEL is voorbehouden aan ervaren chirurgen die zijn getraind in het gebruik van EVICEL.

Dosering

De hoeveelheid aan te brengen EVICEL en de frequentie waarmee het aangebracht wordt, moeten altijd afgestemd worden op de onderliggende klinische behoeften van de patiënt.

De aan te brengen dosis is afhankelijk van verschillende factoren: onder andere de aard van de chirurgische ingreep, de grootte van het te behandelen oppervlak, de wijze waarop het aangebracht wordt en het aantal dat wordt aangebracht. De hoeveelheid product die aangebracht wordt, dient door de behandelend arts voor iedere patiënt afzonderlijk bepaald te worden. In gecontroleerde klinische onderzoeken bij vaatchirurgie was de individuele dosering maximaal 4 ml; voor het afdichten van hechtingslijnen bij het sluiten van dura mater werden doses tot 8 ml gebruikt, terwijl bij retroperitoneale of intra-abdominale chirurgische ingrepen de

individuele dosering maximaal 10 ml was. Voor sommige procedures (bijv. levertrauma's) kunnen echter grotere hoeveelheden nodig zijn.

De hoeveelheid van het middel die bij een eerste toepassing op het gewenste lichaamsdeel of beoogde oppervlak wordt aangebracht, moet voldoende zijn om het betreffende gebied helemaal te bedekken. Indien nodig kan nogmaals EVICEL worden aangebracht.

Wijze van toediening

Evicel is voor epilestionaal gebruik.

Voor instructies over de bereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6. Het product mag alleen worden toegediend volgens de aanwijzingen en met de instrumenten die voor dit product zijn geadviseerd (zie rubriek 6.6).

Vóór het aanbrengen van EVICEL moet het wondoppervlak worden gedroogd met standaardtechnieken (bijv. regelmatig aanbrengen van kompressen, watten, gebruik van zuiginstrumenten).

Om het risico op mogelijk levensbedreigende lucht- of gasembolie te vermijden, mag EVICEL alleen worden verstoven door middel van onder druk gebracht CO₂-gas. Voor specifieke instructies over verstuiwing van het geneesmiddel met betrekking tot de vereiste druk en afstand tot het weefseloppervlak voor elke chirurgische procedure en de lengte van de applicatietip, zie rubriek 4.4 en 6.6.

Pediatrie patiënten

De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8 en 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

4.3 Contra-indicaties

EVICEL mag niet intravasculair worden toegepast.

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

EVICEL mag niet door verstuiwing worden aangebracht bij endoscopische procedures. Zie rubriek 4.4 voor laparoscopie.

EVICEL mag niet worden gebruikt voor het afdichten van de hechtingslijn in de dura mater als er na de hechting tussenafstanden van meer dan 2 mm zijn.

EVICEL mag niet worden gebruikt als lijm voor de fixatie van dura-patches.

EVICEL mag niet worden gebruikt als weefsellijm als de dura mater niet gehecht kan worden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Evicel is uitsluitend voor epilestionaal gebruik. Het mag niet intravasculair worden toegediend.

Er kunnen zich levensbedreigende trombo-embolische complicaties voordoen als het middel onbedoeld intravasculair wordt toegepast.

Bij gebruik van verstuiwers met drukregelaar voor het aanbrengen van EVICEL hebben zich gevallen voorgedaan van levensbedreigende lucht- of gasembolie.

Dit lijkt samen te hangen met instelling van de verstuiver op een hogere dan de aanbevolen drukwaarde, en/of met aanbrenging op het weefseloppervlak vanaf een te korte afstand.

EVICEL mag alleen door verstuiwing worden aangebracht als de verstuiwingsafstand nauwkeurig kan worden bepaald, met name tijdens laparoscopie. De verstuiwingsafstand tot het weefseloppervlak en de CO₂-druk moeten binnen de door de fabrikant aanbevolen waarden liggen (zie de tabel in rubriek 6.6 voor druk en afstand).

Tijdens het verstuiwen van EVICEL moeten veranderingen in bloeddruk, hartfrequentie, zuurstofverzadiging en eindexpiratoire CO₂ in de gaten worden gehouden, vanwege het risico op gasembolie.

Bij gebruik van toegevoegde tips in combinatie met dit product dient men de gebruiksaanwijzing van deze tips na te leven.

Voordat EVICEL wordt toegepast, moet worden gezorgd dat de lichaamsdelen buiten het gewenste toepassingsgebied voldoende beschermd (bedekt) zijn om weefselverklevingen op ongewenste plaatsen te voorkomen.

Breng EVICEL in een dunne laag op het weefsel aan. De werkzaamheid van het product en het verloop van de wondgenezing kunnen door overmatige klontering ongunstig worden beïnvloed.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om het gebruik van dit middel te ondersteunen bij het lijmen van weefsel, bij toepassing via een flexibele endoscoop voor de behandeling van een bloeding of bij gastro-intestinale anastomose.

Zoals met ieder eiwithoudend middel zijn allergische overgevoeligheidsreacties mogelijk. Verschijnselen van overgevoeligheidsreacties zijn netelroos, gegeneraliseerde urticaria, strak gevoel op de borst, piepend ademhalen, hypotensie en anafylaxie. Als deze verschijnselen zich voordoen, moet de toepassing van het middel onmiddellijk worden gestaakt.

In geval van shock moet de standaard medische behandeling voor shock worden ingesteld.

Het gelijktijdig gebruik van EVICEL voor de afdichting van dura-hechtingslijnen met implantaten van synthetisch materiaal of met dura-patches is niet door middel van klinisch onderzoek geëvalueerd.

Het gebruik van EVICEL bij patiënten die binnen 7 dagen na de operatie radiotherapie ondergaan, is niet onderzocht. Het is niet bekend of radiotherapie invloed heeft op de werkzaamheid van fibrineliem wanneer deze wordt gebruikt voor het afdichten van hechtingslijnen bij het sluiten van dura mater.

Er moet volledige hemostase worden verkregen voordat EVICEL wordt aangebracht voor het afdichten van de dura-hechtingslijn.

Het gebruik van EVICEL als wefsellijm bij transfenoidale en otoneurochirurgische ingrepen is niet onderzocht.

Standaardmaatregelen om infecties te voorkomen die voortvloeien uit het gebruik van geneesmiddelen bereid uit menselijk bloed of plasma, omvatten selectie van donoren, testen van individuele bloedgiften en plasmapools op specifieke markers van infecties en het implementeren van doeltreffende productieprocessen voor het inactiveren/verwijderen van virussen. Toch kan bij de toediening van geneesmiddelen die bereid zijn uit menselijk bloed of plasma, de mogelijkheid van het overbrengen van infectieuze agentia niet geheel worden uitgesloten. Dit geldt ook voor onbekende of opkomende virussen en andere ziekteverwekkers.

De getroffen maatregelen worden verondersteld doeltreffend te zijn voor omhulde virussen zoals hiv, het hepatitis C-virus, het hepatitis B-virus en het niet-omhulde hepatitis A-virus. De getroffen maatregelen kunnen van beperkte waarde zijn tegen niet-omhulde virussen, zoals het parvovirus B19. Besmetting met

parvovirus B19 kan ernstig zijn voor zwangere vrouwen (foetale infectie) en voor personen met immunodeficiëntie of verhoogde erythroïde (bijv. hemolytische anemie).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Net als bij vergelijkbare producten of trombineoplossingen kan het middel denatureren door blootstelling aan oplossingen die alcohol, jodium of zware metalen bevatten (bijv. antiseptische oplossingen). Dergelijke stoffen moeten zoveel mogelijk verwijderd worden alvorens het middel aan te brengen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

De veiligheid van fibrine-lijm/hemostatica bij gebruik tijdens zwangerschap of borstvoeding bij mensen is niet vastgesteld in gecontroleerde klinische onderzoeken. Er is onvoldoende experimenteel onderzoek bij dieren gedaan om de veiligheid met betrekking tot de voortplanting, de ontwikkeling van het embryo of de foetus, het verloop van de zwangerschap en de peri- en postnatale ontwikkeling vast te stellen. Het middel mag daarom alleen bij zwangere vrouwen of aan vrouwen die borstvoeding geven worden toegepast als hiertoe een duidelijke noodzaak bestaat.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Overgevoeligheid of allergische reacties (zoals angio-oedeem, branderig en stekend gevoel op de plaats van toediening, bronchospasmen, rillingen, flushing (blozen), gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, netelroos, hypotensie, lethargie, misselijkheid, rusteloosheid, versnelde hartslag (tachycardie), beklemd gevoel op de borst, tintelingen, braken en piepende ademhaling) kunnen zich in zeldzame gevallen voordoen bij patiënten die met fibrine-lijm/hemostatica zijn behandeld. In geïsoleerde gevallen hebben dergelijke reacties geleid tot een ernstige anafylaxie. Dergelijke reacties kunnen vooral worden waargenomen bij herhaaldelijke toepassing van het preparaat of bij toepassing bij patiënten van wie bekend is dat zij overgevoelig zijn voor bepaalde bestanddelen van het middel.

In zeldzame gevallen kunnen zich antilichamen vormen tegen bestanddelen van fibrine-lijm/hemostatica.

Wanneer het middel onbedoeld intravasculair wordt toegepast, kan dit leiden tot trombo-embolie en diffuse intravasale stolling (DIS). Ook bestaat er het risico van een anafylactische reactie (zie rubriek 4.4).

Bij gebruik van verstuivers met drukregelaar voor het aanbrengen van EVICEL hebben zich gevallen voorgedaan van levensbedreigende lucht- of gasembolie. Dit lijkt samen te hangen met instelling van de verstuiver op een hogere dan de aanbevolen drukwaarde, en/of met aanbrenging op het weefseloppervlak vanaf een te korte afstand.

Zie rubriek 4.4 voor meer informatie over overdraagbare agentia.

Tabel met ongewenste voorvallen

De hieronder getoonde tabel is in overeenstemming met de MedDRA-systeem/orgaanklasse (niveau van SOC en voorkeurstern). Frequenties werden geëvalueerd aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Voorkeursterm	Mate van voorkomen
<i>Ongewenste voorvallen bij onderzoeken van retroperitoneale en intra-abdominale chirurgische ingrepen</i>		
Infecties en parasitaire aandoeningen	Abces in buikholte	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie	Vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Coagulopathie	Vaak
<i>Ongewenste voorvallen bij onderzoek van vaatchirurgische ingrepen</i>		
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie als gevolg van implantaat, stafylokokkeninfectie	Soms
Bloedvataandoeningen	Hematoom	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Perifeer oedeem	Soms
Onderzoeken	Verlaagde hemoglobinespiegel	Soms
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Bloeding op de plaats van incisie Occlusie van vaatimplantaat Wond Postprocedureel hematoom Postoperatieve wondcomplicatie	Soms Soms Soms Soms Soms
<i>Ongewenste voorvallen bij onderzoeken van neurochirurgische ingrepen</i>		
Infecties en parasitaire aandoeningen	Meningitis	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Pseudomeningocele Intracraniale hypotensie (lekkage van liquor) Afscheiding van liquor door de neus Hoofdpijn Hydrocefalus Subduraal hygroom	Soms Vaak Vaak Soms Soms Soms
Bloedvataandoeningen	Hematoom	Soms

Beschrijving van geselecteerde ongewenste voorvallen

Ongewenste voorvallen bij onderzoeken van retroperitoneale of intra-abdominale chirurgische ingrepen

Van 135 patiënten die een retroperitoneale en/of intra-abdominale chirurgische ingreep ondergingen werden 67 patiënten behandeld met EVICEL en maakten 68 patiënten deel uit van de controlegroep. Volgens de beoordelingen van de onderzoeker bestond er geen oorzakelijk verband tussen ongewenste voorvallen en de onderzoeksbehandeling. Naar het oordeel van de opdrachtgever werden echter 3 ernstige ongewenste voorvallen (een abces in de buikholte in de EVICEL-groep, een abces in de buikholte en een abces in de bekkenstreek in de controlegroep) beschouwd als mogelijk gerelateerd aan de onderzoeksbehandeling. In een onderzoek met 40 pediatrische patiënten (20 patiënten behandeld met EVICEL en 20 patiënten in de controlegroep) beschouwde de onderzoeker twee bijwerkingen (pyrexie en coagulopathie) als mogelijk gerelateerd aan EVICEL.

Ongewenste voorvallen – vaatchirurgie

In een gecontroleerd onderzoek bij 147 patiënten (75 patiënten werden behandeld met EVICEL, 72 patiënten vormden de controlegroep) die een vasculair implantaat kregen, werd tijdens de onderzoeksperiode bij

16 proefpersonen een trombose/occlusie van het implantaat gemeld. De voorvallen waren gelijkmatig verdeeld over de behandelarmen, met zowel in de EVICEL-groep als in de controlegroep elk 8 incidenten.

Er werd een niet-interventioneel postautorisatie-veiligheidsonderzoek uitgevoerd waar 300 patiënten aan deelnamen die een vaatchirurgische ingreep ondergingen waarbij EVICEL werd gebruikt. De veiligheidsopvolging richtte zich op de specifieke ongewenste voorvallen bij doorgankelijkheid van het implantaat, trombotische voorvallen en bloedingsvoorvallen. Tijdens het onderzoek werden geen bijwerkingen gemeld.

Ongewenste voorvallen – neurochirurgie

In een gecontroleerd onderzoek bij 139 patiënten die electieve neurochirurgische ingrepen ondergingen (89 patiënten werden behandeld met EVICEL, 50 patiënten vormden de controlegroep), ondervonden in totaal 7 van de met EVICEL behandelde patiënten negen ongewenste voorvallen die werden beschouwd als mogelijk gerelateerd aan het onderzoeksproduct. Het ging hierbij om intracraniale hypotensie (lekkage van liquor), afscheiding van liquor door de neus, meningitis, hoofdpijn, hydrocefalus, subduraal hygroom en hematoom.

De incidentie van lekkage van liquor en de incidentie van infectie op de plaats van de ingreep werden gemonitord als veiligheidseindpunten van het onderzoek. Op 30 dagen na de operatie was de incidentie van dergelijke infecties onder de twee behandelingsgroepen vergelijkbaar. Postoperatieve lekkage van liquor deed zich binnen 30 dagen na de behandeling voor bij 4/89 (4,5%) van de met EVICEL behandelde patiënten (twee gevallen van lekkage van liquor met gestoorde wondgenezing en twee gevallen van neusafscheiding) en bij 1/50 (2,0%) van de met aanvullende hechtingen behandelde patiënten.

Bij pediatrie patiënten ondervond 1/26 patiënten (3,8%) die met EVICEL werden behandeld een ernstig ongewenst voorval van pseudomeningocele dat naar het oordeel van de opdrachtgever mogelijk verband hield met EVICEL. In de controlegroep was bij 4/14 patiënten (28,6%) sprake van een pseudomeningocele. (Zie 5.1 voor de onderzoeksbeschrijving)

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: lokale hemostatica; combinaties, ATC-code: B02BC30

Werkingsmechanisme

Het fibrine-adhesiesysteem initieert de laatste stap van de fysiologische bloedstolling. De omzetting van fibrinogeen in fibrine vindt plaats door de splitsing van fibrinogeen in fibrinemonomeren en fibrinepeptiden. De fibrinemonomeren klonteren samen en vormen een fibrinestolsel. De fibrine wordt dan gecrosslinkt door factor XIIIa, die door trombine wordt geactiveerd vanuit factor XIII. Zowel voor de omzetting van fibrinogeen als voor het crosslinken van fibrine zijn calciumionen nodig. Naarmate het wondgenezingsproces vordert, wordt toenemende fibrinolytische activiteit door plasmine geïnduceerd en wordt de ontbinding van fibrine in fibrineafbraakproducten op gang gebracht.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Klinische onderzoeken waarin hemostase en ondersteuning van hechtingen werden aangetoond, zijn uitgevoerd bij in totaal 147 patiënten (75 met EVICEL, 72 met controlebehandeling) die een vaatchirurgische ingreep ondergingen met PTFE-implantaten en bij in totaal 135 patiënten (66 met EVICEL, 69 met controlebehandeling) die een retroperitoneale en intra-abdominale ingreep ondergingen.

De werkzaamheid van EVICEL bij de afdichting van hechtingslijnen bij het sluiten van dura mater werd aangetoond bij 139 patiënten (89 patiënten behandeld met EVICEL en 50 patiënten in de controlegroep) die craniotomie-/craniëctomie-ingrepen ondergingen.

Pediatrische patiënten

De volgende gegevens zijn beschikbaar om de doeltreffendheid en veiligheid van EVICEL bij pediatrische patiënten te ondersteunen:

Van de 135 patiënten die een retroperitoneale en intra-abdominale chirurgische ingreep ondergingen en die waren opgenomen in het gecontroleerde onderzoek van EVICEL, werden vier pediatrische patiënten behandeld met EVICEL. Van deze patiënten waren twee kinderen respectievelijk 2 en 5 jaar oud en waren twee jongvolwassenen van 16 jaar.

Er werd een gerandomiseerd, gecontroleerd pediatrisch klinisch onderzoek uitgevoerd voor de evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van EVICEL als adjuvans bij hemostase bij een bloeding van weke delen of parenchymale organen bij 40 patiënten (20 behandeld met EVICEL en 20 in de controlegroep). De leeftijd van de patiënten lag tussen 11 maanden en 17 jaar. De gegevens uit dit onderzoek kwamen overeen met resultaten uit een vorig onderzoek van retroperitoneale en intra-abdominale chirurgische ingrepen waarin de non-inferieure hemostatische doeltreffendheid van EVICEL werd aangetoond.

Daarnaast werd er een gerandomiseerd, gecontroleerd pediatrisch klinisch onderzoek uitgevoerd voor de evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van EVICEL als adjuvans bij het afdichten van hechtingslijnen bij het sluiten van dura mater om intra-operatieve waterdichte sluiting te verkrijgen bij 40 patiënten (26 behandeld met EVICEL en 14 in de controlegroep) die craniotomie of craniëctomie ondergingen. De leeftijd van de patiënten in het onderzoek varieerde van 7 maanden tot 17 jaar. De gegevens van dit onderzoek komen overeen met het bekende veiligheidsprofiel van EVICEL bij volwassen patiënten (zie ook rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

EVICEL is uitsluitend bedoeld voor epileptisch gebruik. Intravasculaire toediening is gecontra-indiceerd. Om deze reden zijn er geen farmacokinetische onderzoeken met intravasculaire toediening uitgevoerd bij de mens.

Er zijn onderzoeken uitgevoerd bij konijnen om de absorptie en eliminatie van trombine te beoordelen wanneer het na partiële hepatectomie werd aangebracht op het snijvlak van de lever. Met gebruik van ¹²⁵I-trombine werd aangetoond dat er een langzame absorptie van biologisch niet-werkzame peptiden als afbraakproducten van trombine plaatsvond, die na 6-8 uur een C_{max} in het plasma bereikte. Bij de C_{max} was de plasmaconcentratie slechts 1-2 % van de toegepaste dosis.

Fibrinelijmen/hemostatica worden op dezelfde wijze gemetaboliseerd als endogeen fibrine, te weten door fibrinolyse en fagocytose.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Onderzoeken die bij bacteriën zijn uitgevoerd om de mutageniteit vast te stellen waren bij alle geteste concentraties negatief voor alleen trombine, het biologisch actieve bestanddeel (dat fibrinogeen, citraat, glycine, tranexaamzuur en argininewaterstofchloride bevat), alleen TnBP en alleen Triton X-100. Alle concentraties van de combinatie van TnBP en Triton X-100 testten ook negatief in assays die uitgevoerd waren om de mutageniteit van zoogdiercellen, chromosomale afwijkingen en de inductie van micronuclei te bepalen.

Na plaatselijke toepassing verloopt de absorptie van trombine in het plasma langzaam en bestaat hoofdzakelijk uit trombineafbraakproducten die geëlimineerd worden.

Er worden geen toxicologische effecten verwacht van de solvent/detergent-reagentia (TnBP en Triton X-100) die gebruikt zijn bij de virusinactiveringsprocedure, aangezien de resterende concentraties minder dan 5 µg/ml zijn.

Neurotoxiciteitsonderzoeken met EVICEL bevestigden dat subdurale toediening bij konijnen niet gepaard ging met enige aanwijzingen voor neurotoxiciteit. Neurogedragswaarnemingen tijdens 14±1 dagen toonden geen abnormale bevindingen. Er werden geen macroscopische behandelingsgerelateerde verschijnselen of ernstige verschijnselen van lokale intolerantie waargenomen. Analyse van de liquor toonde geen ernstige ontstekingsverschijnselen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Flacon met humaan fibrinogeen

Argininewaterstofchloride

Glycine

Natriumchloride

Natriumcitraat

Calciumchloride

Water voor injectie

Flacon met humaan trombine

Calciumchloride

Humaan albumine

Mannitol

Natriumacetaat

Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Binnen de 2 jaar bewaring kunnen ongeopende flacons na ontdooiing maximaal 30 dagen worden bewaard, bij een temperatuur van 2-8 °C en beschermd tegen licht. De flacons mogen voor maximaal 24 uur op kamertemperatuur opgeslagen worden. Aan het eind van deze periode moet het product gebruikt zijn of worden weggegooid.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in een vriezer op -18 °C of lager. Niet opnieuw invriezen.

Bewaar de flacons in de buitenste kartonverpakking ter bescherming tegen licht.

De flacons moeten rechtopstaand worden bewaard.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na ontdooien, zie rubriek 6.3. De nieuwe vervaldatum bij 2-8 °C dient op de doos te worden vermeld maar mag niet later vallen dan de door de fabrikant op de doos en

het etiket gedrukte vervaldatum. Indien het middel na afloop van deze periode niet is gebruikt moet het worden verwijderd.

Wanneer het eenmaal in de applicator is opgezogen, moet het product onmiddellijk gebruikt worden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

EVICEL wordt geleverd als een verpakking met twee afzonderlijke flacons (type I glas) met een rubber stop (type I) die elk 1 ml, 2 ml of 5 ml oplossing van humaan fibrinogeen, respectievelijk humaan trombine bevatten.

Een applicator en de juiste toegevoegde tips worden afzonderlijk meegeleverd.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De instructies voor gebruik worden ook beschreven in de bijsluiter voor medisch personeel.

De oplossingen zijn helder of licht opalescent. Gebruik geen oplossingen die troebel zijn of deeltjes bevatten.

▪ Ontdooien

De flacons moeten op een van de volgende manieren ontdooit worden:

2-8 °C (koelkast): de flacons ontdooien binnen 1 dag, of

20-25 °C (kamertemperatuur): de flacons ontdooien binnen 1 uur, of

37 °C (bijv. au bain marie, met gebruikmaking van aseptische techniek, of door de flacons in de hand op te warmen): de flacons moeten binnen 10 minuten ontdooit worden en mogen niet langer dan 10 minuten op deze temperatuur blijven of totdat ze volledig zijn ontdooit. De temperatuur mag niet hoger zijn dan 37 °C.

Voor gebruik moet het middel een temperatuur van 20-30 °C bereiken.

In elkaar zetten van het instrument

EVICEL mag alleen gebruikt worden met behulp van de CE-gemarkeerde EVICEL-applicator en optioneel met tips die bij het apparaat behoren. Bij de applicator en de toegevoegde tips worden bijsluiters geleverd met gedetailleerde instructies voor het gebruik van EVICEL in combinatie met de applicator en de toegevoegde tips. Het gebruik van de toegevoegde tips is alleen toegestaan voor personen die voldoende zijn getraind in laparoscopische, door laparoscopie ondersteunde of open chirurgische procedures.

Zuig de inhoud van de twee flacons in de applicator, volgens de instructies voor het gebruik in de verpakking van het instrument. Beide spuiten moeten gevuld worden met een gelijke hoeveelheid oplossing en mogen geen luchtbellens bevatten. Bij de bereiding van EVICEL voor de toepassing worden geen naalden gebruikt.

▪ Aanbrengen door druppelen

Houd de tip van de applicator zo dicht mogelijk bij het weefseloppervlak, zonder het weefsel tijdens het aanbrengen aan te raken. Dien de druppels een voor een toe op het te behandelen gebied. Als de tip van de applicator verstopt raakt, kan de kathetertip telkens een stukje van 0,5 cm worden afgesneden.

▪ Aanbrengen door verstuiving

Om het risico van mogelijk levensbedreigende lucht- of gasembolie te vermijden, mag EVICEL alleen worden verstoven door middel van onder druk gebrachte CO₂ (zie onderstaande tabel).

De drukregulator moet in overeenstemming met de instructies van de fabrikant gebruikt worden.

Sluit de korte slang op de applicator aan op het mannelijke luerlock-uiteinde van de lange gasslang. Sluit de vrouwelijke luer-lock van de gasslang (met een bacteriostatisch filter van 0,2 µm) aan op een drukregelaar.

Zorg er bij het aanbrengen van EVICEL met een verstuiver voor dat u een druk en een afstand tot het weefseloppervlak gebruikt binnen de door de vergunninghouder van dit middel aanbevolen waarden, zoals in de volgende tabel aangegeven:

Operatie	Te gebruiken verstuivings-set	Te gebruiken applicatortips	Te gebruiken drukregelaar	Aanbevolen afstand tot het doelweefsel	Aanbevolen verstuivingsdruk
Open chirurgie	EVICEL Applicator- instrument	6 cm flexibele tip	Omrix drukregelaar	10-15 cm (4-6 inches)	20-25 psi/ (1,4-1,7 bar)
		35 cm starre tip			
		45 cm flexibele tip			
Laparoscopische procedures		35 cm starre tip		4-10 cm (1,6-4 inches)	15-20 psi/ (1,0-1,4 bar)
		45 cm flexibele tip			

Vervolgens moet het middel op het weefseloppervlak door middel van korte stoten (0,1 – 0,2 ml) verstoven worden om een dunne, gelijkmatige laag te vormen. EVICEL vormt een heldere, dunne laag op het toepassingsgebied.

Tijdens het verstuiven van EVICEL moeten veranderingen in bloeddruk, hartfrequentie, zuurstofverzadiging en eindexpiratoire CO₂ in de gaten worden gehouden, vanwege het risico op gasembolie.

Bij gebruik van toegevoegde tips in combinatie met dit product dient men de gebruiksaanwijzing van deze tips na te leven.

▪ **Verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06 oktober 2008

Datum van laatste verlenging: 23 augustus 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOFFEN EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOFFEN EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Humaan fibrinogeen en humaan trombine:
Omrix Biopharmaceuticals Ltd.
Plasma Fractionation Institute (Omrix-PFI)
MDA Blood Bank
Sheba Hospital
Ramat Gan 5262000
POB 888
Kiryat Ono 5510801
Israël

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

- **Officiële vrijgifte van de batch**

In overeenstemming met artikel 114 van Richtlijn 2001/83/EG, zal de officiële vrijgifte van de batch worden uitgevoerd door een laboratorium van de staat of een specifiek daartoe aangewezen laboratorium.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP- risicobeheerplan)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**
 - In overeenstemming met het besluit van de Europese Commissie over deze procedure EMEA/H/C/000898/A20/0018 om het risico op mogelijke levensbedreigende lucht- of gasembolie te verminderen wanneer het product op een hogere dan de aanbevolen druk wordt verstoven en/of op kleine afstand van het weefseloppervlak, dient de houder van de handelsvergunning ervoor zorg te dragen dat:
 - Als EVICEL onder druk wordt verstoven, het gas moet bestaan uit kooldioxide vanwege de grotere oplosbaarheid van kooldioxide in het bloed waardoor het risico op embolie wordt verkleind.
 - EVICEL niet via een endoscoop wordt verstoven wanneer de aanbevolen veilige minimumafstand tot het weefsel niet kan worden aangehouden.
 - Drukregelaars overschrijden niet de maximumdruk van 1,7 bar voor het verstuiven van EVICEL, en zijn voorzien van etiketten waarop de aanbevolen druk en afstand worden vermeld.

De houder van de handelsvergunning dient ervoor zorg te dragen dat alle gebruikers van de verstuivingstoepassing van dit product voorzien zijn van:

- etiketten voor de drukregelaar waarop de juiste druk- en afstandswaarden worden vermeld in open en laparoscopische procedures
- een waarschuwingskaart waarop de juiste druk- en afstandswaarden worden vermeld voor de verstuivingstoepassing voor open en laparoscopische procedures
- een label, te plaatsen op de luchtslang van het apparaat met daarop gebruiksaanwijzingen. Als het label als onderdeel van het geneesmiddel wordt verstrekt, moet het in de productinformatie worden verwerkt via een variatieprocedure

De houder van de handelsvergunning dient ervoor zorg te dragen dat in elke lidstaat waar Evicel op de markt wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Evicel gebruiken worden voorzien van een voorlichtingspakket om bewustzijn te verhogen over het risico van levensbedreigende gasembolie als het product onjuist wordt verstoven en ook instructies krijgen over hoe ze dat risico kunnen verkleinen:

- **Het voorlichtingspakket** moet bestaan uit het volgende:
 - De samenvatting van de productkenmerken
 - De rubriek met de kop "De volgende informatie is alleen bedoeld voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg" van de laatste bijsluiter.
 - Oefenmateriaal voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg
- **Het oefenmateriaal voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg** moet informatie verschaffen over:
 - het risico op levensbedreigende gasembolie als het product onjuist wordt verstoven
 - uitsluitend gebruik van onder druk staande CO₂
 - beperking tot open en laparoscopische chirurgie; een minimale spuitafstand moet worden aangehouden:
 - Open chirurgie: minimaal 10 cm
 - Laparoscopische chirurgie: minimaal 4 cm als de spuitafstand nauwkeurig kan worden bepaald
 - correcte druk en afstand van weefsel afhankelijk van het soort operatie (open of laparoscopisch)

- verplichting om de wond te drogen met standaardtechnieken (bijv. regelmatig opbrengen van kompressen, watten, gebruik van zuiginstrumenten) vóór gebruik van het product
- vereiste om tijdens het verstuiven van het product bloeddruk, hartfrequentie, zuurstofverzadiging en eindexpiratoire CO₂ zorgvuldig te monitoren om optreden van gasembolie te kunnen detecteren.
- welke regelaars dienen te worden gebruikt, in lijn met aanbevelingen van de fabrikant en de gebruiksaanwijzing van de samenvatting van de productkenmerken

De precieze inhoud en de vorm van het onderwijsmateriaal en het onderwijsprogramma, waaronder communicatiemiddelen, distributiemodaliteiten en andere aspecten van het programma worden overeengekomen met de bevoegde nationale autoriteit.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EVICEL oplossingen voor weefsellijm
humaan fibrinogeen, humaan trombine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Werkzame stoffen:

Bestanddeel 1: 1 flacon met 1 ml humaan stollingseiwit (50 – 90 mg/ml);
Bestanddeel 2: 1 flacon met 1 ml humaan trombine (800 – 1 200 IE/ml).

Werkzame stoffen:

Bestanddeel 1: 1 flacon met 2 ml humaan stollingseiwit (50 – 90 mg/ml);
Bestanddeel 2: 1 flacon met 2 ml humaan trombine (800 – 1 200 IE/ml).

Werkzame stoffen:

Bestanddeel 1: 1 flacon met 5 ml humaan stollingseiwit (50 – 90 mg/ml);
Bestanddeel 2: 1 flacon met 5 ml humaan trombine (800 – 1 200 IE/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Humaan fibrinogeen: arginewaterstofchloride, glycine, natriumchloride, natriumcitraat, calciumchloride, water voor injectie.

Humaan trombine: calciumchloride, humaan albumine, mannitol, natriumacetaat, water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossingen voor weefsellijm

1 flacon met 1 ml humaan stollingseiwit;
1 flacon met 1 ml humaan trombine.

1 flacon met 2 ml humaan stollingseiwit;
1 flacon met 2 ml humaan trombine.

1 flacon met 5 ml humaan stollingseiwit;
1 flacon met 5 ml humaan trombine.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor epilestionaal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluitter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN T E WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet intravasculair toedienen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSM AATREGELEN VOOR DE BEWARING

Rechttop houden.
Na ontdooiing niet opnieuw invriezen.
De buitenverpakking bewaren bij -18 °C of kouder bewaren ter bescherming tegen licht. Na ontdooien de ongeopende flacons in de buitenverpakking bewaren maximaal 30 dagen bewaren bij 2-8 °C, te beginnen op:

10. BIJZONDERE VOORZORGSM AATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET- GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. BATCHNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:

SN:

NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP DE FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

EVICEL oplossingen voor weefsellijm
humaan fibrinogeen:

Bestanddeel 1: humaan stollingseiwit 50 – 90 mg/ml

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor epileSIONAAL gebruik.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 ml
2 ml
5 ml

6. OVERIGE

Toe te dienen als een uit twee bestanddelen bestaand middel met behulp van bijgeleverd materiaal.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP HET FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

EVICEL oplossingen voor weefsellijm
Humaan trombine:
Bestanddeel 2: humaan trombine 800 – 1 200 IE/ml

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor epilestionaal gebruik.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 ml
2 ml
5 ml

6. OVERIGE

Toe te dienen als een uit twee bestanddelen bestaand middel met behulp van bijgeleverd materiaal.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

EVICEL oplossing voor weefsellijm

humaan fibrinogeen
humaan trombine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is EVICEL en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is EVICEL en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

EVICEL is een lijm van humaan fibrine die geleverd wordt als een verpakking met twee afzonderlijke flacons, die elk 1 ml, 2 ml of 5 ml oplossing bevatten, de ene flacon een oplossing van humaan fibrinogeen, de andere een oplossing van humaan trombine.

Een applicator en de juiste toegevoegde tips worden afzonderlijk meegeleverd.

Fibrinogeen is een concentraat van stollingseiwit en trombine is een enzym dat ervoor zorgt dat het stollingseiwit zich samenvoegt. Wanneer beide bestanddelen gemengd worden, stollen ze onmiddellijk.

EVICEL wordt bij volwassenen toegepast tijdens chirurgische ingrepen, om bloedingen en het sijpelen van bloed tijdens en na de operatie te verminderen.

EVICEL kan gebruikt worden bij operaties van de bloedvaten en bij operaties aan de achterste buikwand. EVICEL kan ook worden gebruikt ter ondersteuning van waterdichte sluiting van de hersenvliezen (dura mater) tijdens neurochirurgie wanneer andere chirurgische technieken ontoereikend zijn.

Het wordt op het snijvlak van weefsel gedruppeld of verstoven, waar het een dunne laag vormt die het weefsel afdicht en/of het bloeden stelpt.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent overgevoelig (allergisch) voor producten die gemaakt zijn van menselijk bloed, of voor een van de andere stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Verschijnselen van allergische reacties zijn onder meer netelroos, uitslag, strak gevoel op de borst, piepend ademhalen, daling van de bloeddruk en ademhalingsmoeilijkheden. Indien deze verschijnselen zich voordoen, moet het gebruik onmiddellijk worden gestaakt.
- EVICEL mag niet in een bloedvat (intravasculair) worden toegediend.

- EVICEL mag niet worden gebruikt in endoscopische chirurgie. Zie voor laparoscopie de aanbevelingen hieronder.
- EVICEL mag niet worden gebruikt voor het afdichten van de hechtingslijn in de dura mater als er na de hechting tussenafstanden van meer dan 2 mm zijn.
- EVICEL mag niet worden gebruikt als lijm voor de fixatie van dura-patches.
- EVICEL mag niet worden gebruikt als weefsellijm als de dura mater niet kan worden gehecht.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- Om het risico van mogelijk levensbedreigende lucht- of gasembolie te vermijden moet EVICEL alleen worden verstoven door middel van onder druk gebracht CO₂-gas.
- Vóór het aanbrengen van EVICEL moet het wondoppervlak worden gedroogd met standaard technieken (bijv. met tussenpozen opbrengen van kompressen, watten, gebruik van zuiginstrumenten).
- Als EVICEL tijdens een chirurgische ingreep wordt toegepast, moet de chirurg zorgen dat het alleen op het weefseloppervlak wordt aangebracht. EVICEL mag niet in weefsel of bloedvaten worden geïnjecteerd omdat het stolsels kan veroorzaken, die fataal kunnen zijn.
- Voor navolgende ingrepen is het gebruik van EVICEL niet onderzocht; er is dan ook geen informatie beschikbaar over eventuele werkzaamheid bij deze ingrepen:
 - lijmen van weefsels;
 - operatieve ingrepen in hersenen of ruggenmerg met uitzondering van de ondersteuning van waterdichte sluiting van de hersenvliezen (dura mater);
 - onder controle brengen van bloedingen in maag of ingewanden door het middel via een endoscoop (buisje) in te brengen;
 - afdichten bij hersteloperaties van de ingewanden;
 - afdichten bij transvenoïdale en otoneurochirurgische ingrepen.
- Het is niet bekend of radiotherapie invloed heeft op de werkzaamheid van fibrinelijm wanneer deze wordt gebruikt voor het afdichten van hechtingslijnen bij neurochirurgie.
- Het gebruik van EVICEL tijdens neurochirurgie bij patiënten die eveneens worden behandeld met implantaten of met dura-patches is niet geëvalueerd door middel van klinische onderzoeken.
- Het bloeden moet gestelpt zijn voordat EVICEL wordt gebruikt voor het afdichten van de durale hechtingslijn.
- EVICEL wordt in een dunne laag op het weefsel aangebracht. De werkzaamheid van het product en het verloop van de wondgenezing kunnen door overmatige klontering ongunstig worden beïnvloed.

Bij gebruik van verstuivers met een drukregelaar voor het aanbrengen van EVICEL hebben zich levensbedreigende gevallen voorgedaan van lucht- of gasembolie. Dit lijkt samen te hangen met instelling van de verstuiver op een hogere dan de aanbevolen drukwaarde, en/of met aanbrenging op het weefseloppervlak vanaf een te korte afstand. Het aanbrengen van EVICEL door middel van verstuiving mag alleen worden gedaan als de verstuivingsafstand nauwkeurig kan worden bepaald, met name tijdens laparoscopie. De verstuivingsafstand tot het weefseloppervlak en de druk moeten binnen de door de fabrikant aanbevolen waarden liggen (zie de tabel in de rubriek Gebruiksaanwijzing). Tijdens het verstuiven van EVICEL moeten veranderingen in bloeddruk, hartfrequentie, zuurstofverzadiging en eindexpiratoire CO₂ in de gaten worden gehouden, vanwege het risico op lucht- of gasembolie. Bij verstuivers en toegevoegde tips wordt een gebruiksaanwijzing meegeleverd voor drukwaarden en afstand tot het weefseloppervlak, die zorgvuldig moet worden nageleefd.

- Omliggende zones moeten worden beschermd om er zeker van te zijn dat EVICEL uitsluitend op de te behandelen plaats wordt aangebracht.

- Zoals met ieder eiwithoudend middel zijn overgevoeligheidsreacties (allergieën) mogelijk. Verschijnselen van dergelijke reacties zijn bijv. netelroos, huiduitslag, beklemd gevoel op de borst, piepend ademhalen, daling van de bloeddruk en anafylaxie. Indien zich dergelijke symptomen voordoen, moet de toediening van het middel onmiddellijk worden gestaakt.
- Wanneer geneesmiddelen gemaakt worden van menselijk bloed of plasma, worden bepaalde maatregelen getroffen om te voorkomen dat infecties aan patiënten worden doorgegeven. Deze maatregelen omvatten een zorgvuldige selectie van bloed- en plasmadonoren om er zeker van te zijn dat donoren die mogelijk drager zijn van een infectie, worden uitgesloten, en het testen van individuele bloedgiften en plasmapools op verschijnselen van virussen/infecties. Fabrikanten van deze middelen nemen bij het verwerken van bloed en plasma bepaalde stappen in het productieproces op om virussen te inactiveren of te verwijderen. Ondanks deze maatregelen kan bij gebruik van geneesmiddelen die bereid zijn uit menselijk bloed of plasma, de mogelijkheid van het overdragen van een infectie niet volledig worden uitgesloten. Dit geldt ook voor onbekende of opkomende virussen of andere soorten infecties.

De maatregelen die getroffen zijn bij het vervaardigen van fibrinogeen en trombine, worden als effectief beschouwd voor met lipiden omhulde virussen zoals het humane immuundeficiëntievirus (hiv), het hepatitis B-virus en het hepatitis C-virus, en het niet-omhulde hepatitis A-virus. De getroffen maatregelen kunnen van beperkte waarde zijn bij het parvovirus B19. Een parvovirus B19-infectie kan ernstige gevolgen hebben voor zwangere vrouwen (foetale infectie) en voor personen van wie het immuunsysteem is aangetast of die lijden aan een bepaalde soort anemie (sikkelcelziekte of hemolytische anemie).

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten de naam en het partijnummer van het geneesmiddel noteren om een mogelijke infectiebron te kunnen opsporen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Pediatrische gegevens zijn beschikbaar om de doeltreffendheid en veiligheid van EVICEL bij kinderen en jongeren tot 18 jaar te onderbouwen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast EVICEL nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Zwangerschap en borstvoeding

Er is onvoldoende informatie beschikbaar om te weten of het gebruik van EVICEL tijdens zwangerschap of borstvoeding gepaard gaat met bepaalde bijzondere risico's. Aangezien EVICEL gebruikt wordt tijdens een chirurgische ingreep, moet u de algemene risico's van de operatie met uw arts bespreken als u zwanger bent of borstvoeding geeft.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

De behandelend arts zal EVICEL tijdens een operatieve ingreep aanbrengen. Tijdens uw operatie zal uw arts EVICEL met behulp van een applicator op openliggend weefsel druppelen of verstuiven. Zo kunnen gelijke hoeveelheden van beide bestanddelen van EVICEL tegelijkertijd worden aangebracht en in gelijke hoeveelheden worden gemengd. Dit is van belang voor een optimaal effect van de weefsellijm.

De hoeveelheid aan te brengen EVICEL is afhankelijk van de oppervlakte van het tijdens de operatie te behandelen weefsel. Het zal op het weefsel worden gedruppeld of verstoven in zeer kleine hoeveelheden (0,1-0,2 ml) waar het een dun en gelijkmatig laagje moet vormen. Als een enkele laag EVICEL het bloeden niet volledig stelpt, kan een tweede laag worden aangebracht.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De volgende bijwerkingen die zich tijdens klinische studies hebben voorgedaan, werden geacht verband te houden met de behandeling met EVICEL.

De ernstigste bijwerkingen

- Waterige vloeistof die uit uw wond of neus komt (lekkage van vloeistof uit de hersenen/afscheiding van liquor via de neus). Deze bijwerkingen kwamen vaak voor (komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten).
 - Hoofdpijn, misselijkheid en braken (ten gevolge van subduraal hygroom, een ophoping van liquor (hersenvocht) in de subdurale ruimte). Deze bijwerking kwam soms voor (komt voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten).
 - Koorts, of langdurige obstipatie, winderigheid (ten gevolge van een abces in de buik). Deze bijwerking kwam vaak voor (komt voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten).
 - Ophoping van liquor tussen de weefsels rond de durale laag als gevolg van lekkage van het vocht dat normaal de hersenen omgeeft (pseudomeningocele). Deze bijwerking kwam soms voor (komt voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten).
 - Gevoelloosheid of pijn in uw ledematen, verandering van huidskleur (ten gevolge van occlusie van implantaat of trombose).
- Deze bijwerking kwam soms voor (komt voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten).

Als bij u een van de bovengenoemde symptomen optreedt, of een ander symptoom in verband met de operatie, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of chirurg. Als u zich onwel voelt, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts, ook al zijn uw verschijnselen anders dan de hierboven beschreven verschijnselen.

Andere bijwerkingen

Andere tijdens klinische onderzoeken met EVICEL vaak gemelde bijwerkingen (d.w.z. komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten) waren onder meer koorts en problemen met de bloedstolling. Al deze bijwerkingen kwamen vaak voor.

Tijdens klinische onderzoeken met EVICEL waren de bijwerkingen die soms voorkwamen (d.w.z. komen voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten) onder meer ontsteking van het vlies rond de hersenen (hersenvliesontsteking), ophoping van hersenvocht in de hersenholten (hydrocefalus), infecties, bloedophoping (hematoom), zwelling, daling van hemoglobine en postoperatieve wondcomplicaties (waaronder bloeding of infectie).

EVICEL is een fibrinelijm. Fibrinelijmen in het algemeen kunnen in zeldzame gevallen (bij minder dan 1 op de 1000 patiënten) een allergische reactie veroorzaken. Als u een allergische reactie ervaart, kunt u een of meer van de volgende verschijnselen hebben: huiduitslag, netelroos, een beklemd gevoel op de borst, rillingen, blozen, hoofdpijn, lage bloeddruk, lethargie (lusteloosheid), misselijkheid, rusteloosheid, verhoogde hartslag, tintelend gevoel, braken of piepend ademhalen. Tot dusver zijn nog geen allergische reacties gemeld bij patiënten die behandeld werden met EVICEL.

Ook bestaat de theoretische mogelijkheid dat u antilichamen tegen de eiwitten in EVICEL kunt ontwikkelen, die mogelijk het stollen van bloed kunnen belemmeren. De frequentie van dergelijke voorvallen is onbekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

De flacons moeten rechtopstaand worden bewaard.

Bewaren in een vriezer bij -18 °C of kouder.

Bewaar de flacons in de buitenste kartonnen doos om ze tegen licht te beschermen. Niet opnieuw invriezen. Na ontdooiing kunnen ongeopende flacons bij 2-8 °C en beschermd tegen licht maximaal 30 dagen bewaard worden. Ze mogen tijdens deze periode niet opnieuw ingevroren worden. De nieuwe vervaldatum bij 2-8 °C dient op de doos te worden vermeld, maar mag niet later vallen dan de door de fabrikant op de doos en het etiket gedrukte vervaldatum. Indien het middel na afloop van deze periode niet is gebruikt, moet het worden verwijderd.

De bestanddelen fibrinogeen en trombine zijn bij kamertemperatuur maximaal 24 uur stabiel. Als EVICEL eenmaal op kamertemperatuur is gekomen, mag het niet opnieuw gekoeld worden. Wanneer het eenmaal in de applicator is opgezogen, moet het onmiddellijk worden gebruikt. Als het middel na 24 uur op kamertemperatuur nog niet gebruikt werd, moet het verwijderd worden.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stoffen in dit middel zijn:

Bestanddeel 1: humaan stollingseiwit voornamelijk bestaand uit fibrinogeen en fibronectine (50 – 90 mg/ml)

Bestanddeel 2: humaan trombine (800 – 1 200 IE/ml)

De andere stoffen in dit middel zijn:

Bestanddeel 1: arginewaterstofchloride, glycine, natriumchloride, natriumcitraat, calciumchloride en water voor injectie.

Bestanddeel 2: calciumchloride, humaan albumine, mannitol, natriumacetaat en water voor injectie.

Hoe ziet EVICEL eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Verpakkingsgrootten

EVICEL is een lijm van humaan fibrine die geleverd wordt als verpakking met twee afzonderlijke glazen flacons. Elk bevat een oplossing van 1 ml, 2 ml of 5 ml van respectievelijk humaan fibrinogeen en humaan trombine.

EVICEL is verkrijgbaar in de volgende verpakkingsgrootten: 2 x 1 ml, 2 x 2 ml en 2 x 5 ml. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in alle landen in de handel gebracht.

Een applicator en de juiste toegevoegde tips worden afzonderlijk geleverd.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant:

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

GEBRUIKSAANWIJZING

Lees dit voordat u de verpakking opent

EVICEL wordt geleverd in steriele verpakkingen en daarom is het belangrijk om *alleen* onbeschadigde verpakkingen te gebruiken die niet geopend zijn (sterilisatie achteraf is niet mogelijk).

Bewaren

De goedgekeurde houdbaarheid van EVICEL bedraagt 2 jaar opslag bij -18 °C of kouder. Niet te gebruiken na de op de doos en het etiket vermelde uiterste gebruiksdatum.

Binnen de houdbaarheidsperiode van 2 jaar kunnen ongeopende flacons na ontdooien bij 2-8 °C (in een koelkast) en beschermd tegen licht maximaal 30 dagen bewaard worden. De datum waarop de bewaring in de koelkast is begonnen, moet in de daartoe bestemde ruimte op de kartonnen doos genoteerd worden. Niet opnieuw invriezen. De bestanddelen fibrinogeen en trombine zijn bij kamertemperatuur 24 uur stabiel, maar wanneer ze eenmaal zijn opgezogen in de applicator, moeten ze onmiddellijk worden gebruikt.

De flacons moeten rechtopstaand worden bewaard.

Niet te gebruiken na de op de doos en het etiket vermelde uiterste gebruiksdatum.

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

De applicator moet op kamertemperatuur worden bewaard, afzonderlijk van de bestanddelen fibrinogeen en trombine bewaren.

Ontdooien

De flacons moeten op een van de volgende manieren ontdooid worden:

2-8 °C (koelkast): de flacons ontdooien binnen 1 dag, of

20-25 °C (kamertemperatuur): de flacons ontdooien binnen 1 uur, of

37 °C (bijv. au bain marie, met gebruikmaking van aseptische techniek, of door de flacons in de hand op te warmen): de flacons moeten binnen 10 minuten ontdooid worden en mogen niet langer dan 10 minuten op deze temperatuur blijven of totdat ze volledig zijn ontdooid. De temperatuur mag niet hoger zijn dan 37 °C.

Voor gebruik moet het middel een temperatuur van 20-30 °C bereiken.

Bereiding

EVICEL mag uitsluitend gebruikt worden met behulp van de CE-gemarkeerde EVICEL-applicator en optioneel met een tip die bij het apparaat behoort. Bij de verpakking van de applicator en de optionele toegevoegde tips worden bijsluiters geleverd met gedetailleerde instructies voor het gebruik van EVICEL in combinatie met de applicator en de toegevoegde tips. Het gebruik van de toegevoegde tips is alleen toegestaan voor personen die voldoende zijn getraind in laparoscopische, laparoscopie ondersteunende of open chirurgische procedures. Het product mag alleen worden samengesteld en toegediend volgens de aanwijzingen en met de instrumenten die voor dit product zijn geadviseerd.

Om het risico van mogelijk levensbedreigende lucht- of gasembolie te vermijden moet EVICEL alleen worden verstoven door middel van onder druk gebracht CO₂-gas.

De oplossingen zijn helder of licht opalescent. Gebruik geen oplossingen die troebel zijn of neerslag bevatten. Zuig de inhoud van de twee flacons op in de applicator, waarbij u de instructies voor het gebruik naleeft, die zich in de verpakking van het instrument bevinden. Beide spuiten moeten gevuld worden met een gelijke hoeveelheid en mogen geen luchtbelletjes bevatten. Bij de bereiding van EVICEL voor toepassing worden geen naalden gebruikt.

Vóór het aanbrengen van EVICEL moet het wondoppervlak worden gedroogd met standaard technieken (bijv. met tussenpozen opbrengen van kompressen, watten, gebruik van zuiginstrumenten).

Aanbrengen door druppelen

Houd de tip van de applicator zo dicht mogelijk bij het weefseloppervlak, zonder het weefsel tijdens de toepassing aan te raken. Dien de druppels een voor een toe op het te behandelen gebied. Als de tip van de applicator verstopt raakt, kan de kathetertip per stukje van 0,5 cm afgesneden worden.

Aanbrengen door verstuiving

EVICEL mag alleen worden verstoven door middel van onder druk gebrachte CO₂.

Sluit de korte slang op de applicator aan op het mannelijke Luer-lockuiteinde van de lange gas slang. Sluit de vrouwelijke Luer-lock van de gas slang (met een bacteriostatisch filter van 0,2 µm) aan op een drukregelaar. De drukregelaar moet gebruikt worden conform de aanwijzingen van de fabrikant.

Zorg er bij het aanbrengen van EVICEL met een verstuiver voor dat u een druk en een afstand tot het weefseloppervlak gebruikt binnen de door de fabrikant aanbevolen waarden.

Operatie	Te gebruiken verstuivings-set	Te gebruiken applicatortips	Te gebruiken drukregelaar	Afstand tot het doelweefsel	Verstuivingsdruk
Open chirurgie	EVICEL Applicator-instrument	6 cm flexibele tip	Omrix drukregelaar	10-15 cm (4-6 inches)	20-25 psi/ (1,4-1,7 bar)
		35 cm starre tip			
		45 cm flexibele tip			
Laparoscopische procedures		35 cm starre tip		4-10 cm (1,6-4 inches)	15-20 psi/ (1,0-1,4 bar)
		45 cm flexibele tip			

Vervolgens moet het middel op het weefseloppervlak door middel van korte stoten (0,1 – 0,2 ml) verstoven worden om een dunne, gelijkmatige laag te vormen. EVICEL vormt een heldere, dunne laag op het toepassingsgebied.

Tijdens het verstuiven van EVICEL moeten veranderingen in bloeddruk, hartfrequentie, zuurstofverzadiging en eindexpiratoire CO₂ in de gaten worden gehouden, vanwege het risico op gasembolie.

Verwijderen

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig de plaatselijke voorschriften.