

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

EVICEL soluções para cola para tecidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Contém as seguintes substâncias ativas:

	Frasco para injetáveis de 1 ml	Frasco para injetáveis de 2 ml	Frasco para injetáveis de 5 ml
Componente 1 Proteína de coagulação humana contendo essencialmente fibrinogénio e fibronectina *	50 – 90 mg	100 – 180 mg	250 – 450 mg
Componente 2 Trombina humana	800 – 1200 UI	1600 – 2400 UI	4000 – 6000 UI

* A quantidade total de proteína é de 80 - 120 mg/ml

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Soluções para cola para tecidos.

Soluções transparentes ou ligeiramente opalescentes.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

EVICEL está indicado em adultos como tratamento de apoio em cirurgia, quando as técnicas cirúrgicas padrão são insuficientes para melhorar a hemostase (ver secção 5.1).

EVICEL também está indicado em adultos como reforço da sutura para a hemostase em cirurgia vascular e para selagem da linha de sutura no fecho da dura-máter.

4.2 Posologia e modo de administração

A utilização de EVICEL é restrita a cirurgiões com experiência e que receberam treino na utilização de EVICEL.

Posologia

O volume de EVICEL aplicado e a frequência de aplicação devem ser sempre orientados para as necessidades clínicas subjacentes do doente.

A dose a aplicar é determinada por variáveis que incluem, entre outras, o tipo de intervenção cirúrgica, a dimensão da área e o modo de aplicação pretendido, bem como o número de aplicações.

A aplicação do produto deve ser adaptada individualmente pelo médico responsável. Em ensaios clínicos controlados na área da cirurgia vascular, a dosagem individual máxima utilizada foi de 4 ml,

para selagem da linha de sutura no fecho da dura-máter foi utilizada uma dosagem máxima de 8 ml, ao passo que na cirurgia retroperitoneal ou intra-abdominal a dosagem individual máxima utilizada foi de 10 ml. Contudo, para determinados procedimentos (por ex. traumatismos do fígado) podem ser necessários volumes maiores.

O volume inicial do produto a aplicar numa superfície-alvo ou local anatómico escolhido deve ser suficiente para cobrir completamente a área de aplicação pretendida. A aplicação pode ser repetida, se necessário.

Modo de administração

EVICEL é para aplicação epilesional.

Para indicações sobre a preparação do medicamento antes da administração, ver a secção 6.6. O produto deve ser administrado apenas conforme as indicações e com os dispositivos recomendados para este produto (ver secção 6.6).

Antes da aplicação de EVICEL, a área de superfície da lesão tem de ser bem seca utilizando as técnicas habituais (por ex., aplicação intermitente de compressas, cotonetes, uso de dispositivos de aspiração).

Para evitar o risco de embolia aérea ou gasosa potencialmente fatal, a pulverização de EVICEL deve ser apenas efectuada com gás CO₂ pressurizado. Para a aplicação por pulverização, ver as secções 4.4 e 6.6 para recomendações específicas sobre a pressão e distância necessárias do tecido, conforme procedimento cirúrgico e comprimento da ponta aplicadora.

População pediátrica

Os dados atuais disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8 e 5.1 mas não podem ser feitas recomendações posológicas.

4.3 Contraindicações

EVICEL não deve ser aplicado por via intravascular.

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes listados na secção 6.1.

O EVICEL não deve ser aplicado por pulverização em procedimentos endoscópicos. Para informações em laparoscopia, consultar secção 4.4.

O EVICEL não deve ser utilizado para colar a linha de sutura na dura-máter, se houver um espaço maior que 2 mm após a sutura.

O EVICEL não deve ser utilizado como cola para fixação de fragmentos duros.

O EVICEL não deve ser utilizado como cola para tecidos quando a dura-máter não pode ser suturada.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

EVICEL é apenas para aplicação epilesional. Não deve ser aplicado por via intravascular.

Podem ocorrer complicações tromboembólicas potencialmente fatais caso o produto seja acidentalmente aplicado por via intravascular.

Ocorreram casos de embolia gasosa potencialmente fatais após a utilização de dispositivos de pulverização, utilizando um regulador de pressão para administrar EVICEL.

Este fenómeno parece estar relacionado com a utilização do dispositivo de pulverização com pressões superiores às recomendadas e/ou em estreita proximidade com a superfície do tecido.

A aplicação de EVICEL por pulverização deve ser empregue apenas se for possível avaliar com precisão a distância de pulverização, particularmente durante procedimentos laparoscópicos. A distância de pulverização do tecido e a pressão de CO₂ devem estar dentro dos intervalos recomendados pelo fabricante (ver tabela de pressões e distâncias na secção 6.6).

Quando pulverizar EVICEL, deve proceder à monitorização de alterações da pressão arterial, pulso, saturação de oxigénio e CO₂ no final da expiração, em virtude da possibilidade de ocorrência de embolia gasosa.

Quando se utilizarem pontas acessórias com este produto, devem ser seguidas as instruções de utilização das pontas.

Antes da administração de EVICEL, deve tomar-se cuidado para que as partes do corpo fora da área de aplicação pretendida estejam suficientemente protegidas (cobertas), de modo a evitar a aderência dos tecidos em locais indesejáveis.

EVICEL deve ser aplicado como uma camada fina. Uma espessura excessiva do coágulo poderá interferir negativamente com a eficácia do produto e com o processo de cicatrização da ferida.

Não estão disponíveis dados adequados que sustentem a utilização deste produto na colagem de tecidos, aplicação por endoscópio flexível no tratamento de hemorragias ou em anastomoses gastrointestinais.

Tal como acontece com qualquer produto à base de proteínas, podem ocorrer reacções de hipersensibilidade do tipo alérgico. Os sinais de reacção de hipersensibilidade incluem erupção cutânea, urticária generalizada, sensação de aperto no peito, pieira, hipotensão e anafilaxia. Caso ocorra algum destes sintomas, a administração deve ser interrompida imediatamente.

Em caso de choque, deve aplicar-se o tratamento médico padrão para o choque.

A utilização concomitante de EVICEL para selagem da linha de sutura dural com implantes de materiais sintéticos ou fragmentos duros não foi avaliada em estudos clínicos.

Não foi avaliada a utilização de EVICEL em doentes sujeitos a radioterapia nos primeiros 7 dias após a cirurgia. Desconhece-se se a radioterapia poderá afectar a eficácia do selante de fibrina, quando utilizado para selagem da linha de sutura no fecho da dura-máter.

Antes de aplicar EVICEL para selagem da linha de sutura dural, deve alcançar-se hemostase completa.

A utilização de EVICEL como cola para tecidos em procedimentos cirúrgicos transfenoidais e otoneurológicos não foi estudada.

As medidas habitualmente utilizadas na prevenção de infecções resultantes da utilização de medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humano incluem a selecção dos doadores, o rastreio das doações individuais e “pools” de plasma para identificar marcadores específicos de infecção e a inclusão de etapas de fabrico eficazes para a inativação/eliminação de vírus. No entanto, quando se administram medicamentos derivados do sangue ou plasma humano, não se pode excluir totalmente a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos. O mesmo aplica-se também a vírus desconhecidos ou emergentes e outros agentes patogénicos.

As medidas tomadas são consideradas eficazes para vírus com envelope, como é o caso do VIH, do vírus da hepatite C e do vírus da hepatite B, e para o vírus sem envelope da hepatite A. As medidas tomadas poderão ter um valor limitado contra os vírus sem envelope, tal como o parvovírus B19. As infecções por parvovírus B19 podem ser graves em mulheres grávidas (infecção fetal) e indivíduos com imunodeficiência ou aumento da eritropoiese (p. ex. anemia hemolítica).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Tal como acontece com produtos ou soluções de trombina comparáveis, o produto pode desnaturar quando exposto a soluções que contenham álcool, iodo ou metais pesados (p. ex. soluções antissépticas). As substâncias deste tipo devem ser eliminadas tanto quanto possível antes da aplicação do medicamento.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

A segurança da utilização de colas para tecidos/hemostáticos à base de fibrina durante a gravidez e amamentação nos seres humanos não foi estabelecida em ensaios clínicos controlados. Os estudos experimentais em animais são insuficientes para avaliar a segurança no que diz respeito à reprodução, desenvolvimento do embrião ou do feto, evolução da gestação e desenvolvimento peri e pós-natal. Por conseguinte, o medicamento só deverá ser administrado durante a gravidez ou amamentação quando for claramente necessário.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Em casos raros, podem ocorrer em doentes tratados com colas para tecidos/hemostáticos à base de fibrina hipersensibilidade ou reações alérgicas (que podem incluir angioedema, sensação de queimadura e ardor no local de aplicação, broncospasmo, calafrios, rubores, urticária generalizada, cefaleias, erupção cutânea, hipotensão, letargia, náuseas, agitação, taquicardia, sensação de aperto no peito, formiguento, vômitos, sibilos). Em casos isolados, tais reações progrediram para a anafilaxia grave. Estas reações podem ser observadas especialmente se a preparação for aplicada repetidamente ou administrada em doentes com hipersensibilidade conhecida a componentes do medicamento.

Raramente, pode ocorrer a formação de anticorpos contra componentes dos medicamentos de colas para tecidos/hemostáticos à base de fibrina.

A injeção intravascular inadvertida pode conduzir a um acontecimento tromboembólico e coagulação intravascular disseminada (CID), havendo igualmente o risco de uma reação anafilática (ver secção 4.4).

Ocorreram casos de embolia gasosa potencialmente fatais após a utilização de dispositivos de pulverização, utilizando um regulador de pressão para administrar EVICEL. Este fenómeno parece estar relacionado com a utilização do dispositivo de pulverização com pressões superiores às recomendadas e/ou em estreita proximidade com a superfície do tecido.

Sobre a segurança relativamente aos agentes transmissíveis, ver secção 4.4.

Lista tabulada de reações adversas

A tabela apresentada abaixo está de acordo com a classe de sistemas de órgãos MedDRA (SOC e Nível de Termos Preferidos).

As frequências foram avaliadas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classe de sistemas de órgãos MedDRA	Termo preferido	Frequência
<i>Reações adversas nos estudos de cirurgia retroperitoneal ou intra-abdominal</i>		
Infecções e infestações	Abcesso abdominal	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia	Frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático	Coagulopatia	Frequentes
<i>Reações adversas no estudo de cirurgia vascular</i>		
Infecções e infestações	Infeção após enxerto, infeção estafilocócica	Pouco frequentes
Vasculopatias	Hematoma	Pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Edema periférico	Pouco frequentes
Exames complementares de diagnóstico	Redução da hemoglobina	Pouco frequentes
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Hemorragia no local da incisão	Pouco frequentes
	Oclusão do enxerto vascular	Pouco frequentes
	Ferida	Pouco frequentes
	Hematoma pós-procedimento	Pouco frequentes
	Complicação pós-operatória com a ferida	Pouco frequentes
<i>Reações adversas nos estudos de neurocirurgia</i>		
Infecções e infestações	Meningite	Pouco frequentes
Doenças do sistema nervoso	Pseudomeningocele	Pouco frequentes
	Hipotensão intracraniana (fuga de LCR)	Frequentes
	Rinoliquirreia	Frequentes
	Cefaleia	Pouco frequentes
	Hidrocefalia	Pouco frequentes
	Higroma subdural	Pouco frequentes
Vasculopatias	Hematoma	Pouco frequentes

Descrição de reações adversas selecionadas

Frequência de reações adversas nos estudos de cirurgia retroperitoneal ou intra-abdominal

Nos 135 doentes submetidos a cirurgia retroperitoneal e intra-abdominal (67 doentes tratados com EVICEL, 68 no grupo de controlo), e de acordo com a avaliação do investigador, em nenhum caso se considerou uma relação causal entre o evento adverso e o tratamento do estudo. Contudo, 3 acontecimentos adversos graves (AAG) (um abcesso abdominal no grupo EVICEL e um abcesso abdominal e um abcesso pélvico no grupo de controlo) foram considerados pelo patrocinador possivelmente relacionados com o tratamento do estudo.

Num estudo numa população pediátrica que envolvia 40 doentes (20 doentes tratados com EVICEL e 20 no grupo de controlo), dois eventos adversos (pirexia e coagulopatia) foram considerados como possivelmente relacionados com EVICEL pelo investigador.

Reações adversas – cirurgia vascular

Num estudo controlado que envolveu 147 doentes submetidos a procedimentos de enxerto vascular (75 tratados com EVICEL, 72 no grupo de controlo), foi notificado um total de 16 indivíduos em que ocorreu um acontecimento adverso do tipo trombose/occlusão do enxerto durante o período do estudo. Os acontecimentos distribuíram-se de forma homogénea pelos ramos de tratamento, tendo ocorrido 8 no grupo do EVICEL e outros 8 no grupo de controlo.

Foi realizado um estudo de segurança pós-autorização não intervencional que envolveu 300 doentes submetidos a cirurgia vascular durante a qual foi usado EVICEL. A monitorização de segurança foi centrada nas reações adversas específicas de patência do enxerto, acontecimentos trombóticos e hemorrágicos. Não ocorreram reações adversas durante o estudo.

Reações adversas – neurocirurgia

Num estudo controlado que envolveu 139 doentes submetidos a procedimentos neurocirúrgicos electivos (89 tratados com EVICEL e 50 no grupo de controlo), num total de 7 indivíduos tratados com EVICEL ocorreram nove reações adversas que foram consideradas como estando possivelmente relacionadas com o medicamento do estudo. Estas incluíram hipotensão intracraniana (fuga de LCR), rinoliquorria, meningite, cefaleia, hidrocefalia, higroma subdural e hematoma.

As incidências de fuga de LCR e de infeções no sítio cirúrgico foram monitorizadas como *endpoints* de segurança neste estudo. Nos primeiros 30 dias do pós-operatório, a incidência de infeções no sítio cirúrgico foi semelhante entre os dois grupos de tratamento. A fuga de LCR nos primeiros 30 dias do pós-operatório ocorreu em 4 dos 89 (4,5%) participantes tratados com EVICEL (dois casos de fuga de LCR com compromisso da cicatrização da ferida e dois casos de rinorria) e em 1 dos 50 (2,0%) participantes tratados com suturas de reforço.

Em doentes pediátricos, 1/26 dos doentes (3,8%) tratados com EVICEL tiveram um acontecimento adverso grave de pseudomeningocele que foi avaliado pelo Promotor como possivelmente relacionado com EVICEL. No grupo de controlo, 4/14 dos doentes (28.6%) tiveram pseudomeningocele (consulte o ponto 5.1 para descrição do estudo).

Notificação de suspeitas de reações adversas

É importante notificar suspeitas de reações adversas após concessão da autorização de introdução no mercado. Isto permite monitorização contínua da relação risco-benefício do medicamento. Os profissionais de saúde devem notificar quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema de notificação nacional, indicado no Anexo V.

4.9 Sobredosagem

Não foram observados casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: hemostáticos locais, combinações, código ATC: B02BC30

Mecanismo de ação

O sistema de adesão da fibrina inicia a última fase fisiológica da coagulação do sangue. A conversão do fibrinogénio em fibrina ocorre através da divisão do fibrinogénio em monómeros de fibrina e fibrinopeptidos. Os monómeros de fibrina agregam-se e formam um coágulo de fibrina. O Factor XIIIa, que é activado a partir do Factor XIII pela trombina, forma uma rede com a fibrina. São necessários íons de cálcio em ambos os casos, para a conversão do fibrinogénio e para a formação da rede de fibrina. À medida que a cicatrização da ferida progride, uma maior actividade fibrinolítica é induzida pela plasmina, e inicia-se a decomposição da fibrina em produtos de degradação da fibrina.

Eficácia e segurança clínicas

Foram realizados estudos clínicos para demonstração do suporte à hemostase e sutura num total de 147 doentes (75 com EVICEL, 72 no grupo de controlo) submetidos a cirurgia vascular com enxertos

PTFE e num total de 135 doentes (66 com EVICEL, 69 no grupo de controlo) submetidos a cirurgia retroperitoneal e intra-abdominal.

A eficácia do EVICEL para selagem da linha de sutura no fecho da dura-máter ficou demonstrada em 139 pacientes (89 participantes tratados com EVICEL e 50 controlos) submetidos a procedimentos de craniotomia/craniectomia.

População pediátrica

Estão disponíveis os seguintes dados pediátricos para sustentar a eficácia e a segurança do EVICEL nesta população: dos 135 doentes submetidos a cirurgia retroperitoneal e intra-abdominal que participaram no estudo controlado com o EVICEL, 4 doentes pediátricos foram tratados com EVICEL. Destes, 2 eram crianças com 2 e 5 anos de idade e 2 eram adolescentes com 16 anos. Um estudo clínico pediátrico, aleatorizado, controlado que avaliava a segurança e eficácia do EVICEL, como adjuvante da hemóstase em hemorragia do tecido mole ou órgão parenquimatoso, foi realizado em 40 doentes (20 tratados com EVICEL e 20 no grupo de controlo). A idade dos doentes variava entre 11 meses de idade e 17 anos. Os dados deste estudo foram consistentes com os resultados do estudo anterior em cirurgia retroperitoneal e intra-abdominal, em que foi demonstrada a eficácia hemostática não inferior do EVICEL.

Além disso, um estudo clínico pediátrico, aleatorizado, controlado que avaliava a segurança e eficácia do EVICEL como adjuvante quando utilizado na selagem da linha de sutura no fecho da dura-máter para permitir o fecho intra-operativo da membrana de revestimento, foi realizado em 40 doentes (26 tratados com EVICEL e 14 no grupo de controlo) que foram submetidos a craniotomia e craniectomia. A idade dos doentes neste estudo variava entre 7 meses de idade e 17 anos. Os dados deste estudo estão em linha com o perfil de segurança conhecido de EVICEL em doentes adultos (ver também a secção 4.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O EVICEL destina-se exclusivamente a aplicação epilesional. A administração intravascular está contra-indicada. Consequentemente, não foram realizados estudos farmacocinéticos intravasculares em seres humanos.

Foram realizados estudos em coelhos para avaliar a absorção e eliminação da trombina aplicada sobre a superfície cortada do fígado, em resultado de uma hepatectomia parcial. Utilizando trombina marcada com ^{125}I , demonstrou-se que ocorreu uma absorção lenta dos péptidos biologicamente inactivos resultantes da decomposição da trombina, atingindo-se uma concentração máxima ($C_{\text{máx}}$) no plasma após 6-8 horas. À $C_{\text{máx}}$, a concentração plasmática representava apenas 1-2% da dose aplicada.

As colas para tecidos/hemostáticos à base de fibrina são metabolizados da mesma maneira que a fibrina endógena, por fibrinólise e fagocitose.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos realizados em bactérias para determinar o potencial mutagénico deram resultados negativos para a trombina isolada, o Componente Biológico Activo (que contém fibrinogénio, citrato, glicina, ácido tranexâmico e cloridrato de arginina), TnBP isolado e Triton X-100 isolado, para todas as concentrações testadas. Todas as concentrações da combinação de TnBP com Triton X-100 também deram resultados negativos quando testadas em ensaios realizados para determinar o potencial mutagénico em células de mamíferos, aberrações cromossómicas e indução de micronúcleos.

No seguimento da aplicação local, a absorção da trombina para o plasma é lenta e consiste principalmente nos produtos de degradação da trombina que são eliminados.

Não se esperam efeitos toxicológicos devidos aos reagentes detergentes solventes (TnBP e Triton X-100) utilizados no procedimento de inativação viral, uma vez que os níveis residuais são inferiores a 5 µg/ml.

Os estudos de neurotoxicidade realizados com EVICEL confirmaram que a administração subdural no coelho não ficou associada a qualquer evidência de neurotoxicidade. As observações neurocomportamentais durante 14±1 dias não mostraram resultados anormais. Não foram observados sinais macroscópicos importantes, indicadores de intolerância local, nem resultados macroscópicos relacionados com o tratamento. A análise do líquido cefalorraquidiano não revelou grandes sinais de inflamação.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Frasco para injetáveis de fibrinogénio humano

Cloridrato de arginina

Glicina

Cloreto de sódio

Citrato de sódio

Cloreto de cálcio

Água para preparações injetáveis

Frasco para injetáveis de trombina humana

Cloreto de cálcio

Albumina humana

Manitol

Sódio, acetato

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

No prazo de validade de 2 anos, depois de descongelarem, os frascos para injetáveis não abertos podem ser conservados a 2 °C – 8 °C e protegidos da luz, até 30 dias. Os frascos para injetáveis podem ser conservados à temperatura ambiente durante 24 horas. Após este período, o produto tem de ser utilizado ou eliminado.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no congelador a temperatura igual ou inferior a -18°C. Não voltar a congelar.

Manter os frascos dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Os frascos para injetáveis devem ser conservados na vertical.

Condições de conservação do medicamento após o descongelamento, ver secção 6.3. A nova data de validade a 2 °C– 8 °C deve ser anotada na embalagem, mas não deve exceder o prazo de validade impresso pelo fabricante na embalagem e no rótulo. Após este período, o produto tem de ser utilizado ou eliminado.

A partir do momento em que sejam colocados no dispositivo aplicador, o medicamento tem de ser utilizado imediatamente.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

EVICEL é fornecido numa embalagem que contém dois frascos para injectáveis separados (vidro tipo I) com rolhas de borracha (tipo I), cada um contendo 1 ml, 2 ml ou 5 ml de solução de Fibrinogénio Humano e Trombina Humana, respectivamente.

Um dispositivo aplicador e pontas acessórias adequadas são fornecidos em separado.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

As instruções de utilização também estão descritas na secção do folheto informativo para os profissionais de saúde.

As soluções são transparentes ou ligeiramente opalescentes. Soluções turvas ou com depósito não devem ser utilizadas.

▪ Descongelação:

Os frascos para injectáveis devem ser descongelados de um dos seguintes modos:

2 °C -8 °C (frigorífico): os frascos para injectáveis descongelam no prazo de 1 dia, ou

20 °C -25 °C (temperatura ambiente): os frascos para injectáveis descongelam no prazo de 1 hora, ou

37° C (por ex. banho de água em condições assépticas ou aquecendo os frascos na mão): os frascos para injectáveis devem descongelar no prazo de 10 minutos e não podem ser mantidos a esta temperatura durante mais de 10 minutos ou até estarem completamente descongelados. A temperatura não deve exceder os 37 °C.

Antes da utilização, o produto deve atingir os 20-30 °C.

Preparação do dispositivo

EVICEL deve ser aplicado exclusivamente com o dispositivo aplicador EVICEL com a marca CE e com a utilização opcional de pontas acessórias no dispositivo. Folhetos com instruções detalhadas sobre a utilização de EVICEL em conjunto com o dispositivo aplicador e pontas acessórias opcionais são fornecidos com a embalagem do dispositivo aplicador e das pontas acessórias. As pontas acessórias devem ser utilizadas apenas por pessoal com a formação adequada em intervenções de laparoscopia, laparoscopia assistida e cirurgia aberta.

Aspire o conteúdo dos dois frascos para injectáveis para dentro do dispositivo aplicador, seguindo as instruções de utilização descritas na embalagem do dispositivo. Ambas as seringas devem ser enchidas com volumes iguais e não devem conter bolhas de ar. Não são utilizadas agulhas na preparação do EVICEL para administração.

▪ Aplicação gota a gota

Mantendo a ponta do aplicador o mais próxima possível da superfície do tecido, mas sem tocar no tecido durante a aplicação, aplique gotas isoladas sobre a área a tratar. Se a ponta do aplicador ficar bloqueada, a ponta do cateter pode ser cortada em incrementos de 0,5 cm.

▪ **Aplicação por pulverização**

Para evitar o risco de aeroembolismo ou embolia gasosa potencialmente fatal, EVICEL deve ser pulverizado utilizando apenas CO₂ pressurizado (ver tabela abaixo).

O regulador de pressão deve ser utilizado em conformidade com as indicações do fabricante.

Ligue o tubo curto do dispositivo aplicador à ponta “luer lock” macho do tubo comprido do gás. Ligue o fecho “luer lock” fêmea do tubo de gás (com o filtro bacteriostático de 0,2 µm) a um regulador da pressão. O regulador de pressão deve ser utilizado de acordo com as instruções do fabricante.

Ao aplicar EVICEL com um pulverizador, deve garantir-se que a pressão e a distância do tecido estão dentro dos limites recomendados pelo titular de autorização de introdução no mercado deste produto, conforme a tabela seguinte:

Cirurgia	Pulverizador a ser utilizado	Pontas do aplicador a serem utilizadas	Regulador de pressão a ser utilizado	Distância do tecido-alvo recomendada	Pressão de pulverização recomendada
Cirurgia aberta	Dispositivo aplicador EVICEL	Ponta flexível de 6 cm	Regulador de pressão Omrix	10-15 cm (4 – 6 polegadas)	20-25 psi/ 1,4-1,7 bar
		Ponta rígida de 35 cm			
Procedimentos laparoscópicos		Ponta flexível de 45 cm		4 – 10 cm (1,6 – 4 polegadas)	15 – 20 psi/ 1,0 – 1,4 bar
		Ponta rígida de 35 cm			
		Ponta flexível de 45 cm			

O produto deve ser pulverizado sobre a superfície do tecido com jactos curtos (0,1-0,2 ml) de modo a formar uma camada fina e uniforme. EVICEL forma uma película transparente sobre a área de aplicação.

Quando pulverizar EVICEL, deve proceder à monitorização de alterações da pressão arterial, pulso, saturação de oxigénio e CO₂ no final da expiração, em virtude da possibilidade de ocorrência de embolia gasosa.

Quando se utilizarem pontas acessórias com este produto, deve ser seguidas as instruções de utilização das pontas.

▪ **Eliminação**

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

Bélgica
Tel: + 32 2 746 30 00
Fax: + 32 2 746 30 01

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 06 de Outubro de 2008
Data da última renovação: 23 de Agosto de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Fibrinogénio humano e trombina humana:
Omrix Biopharmaceuticals Ltd.
Plasma Fractionation Institute (Omrix-PFI)
MDA Blood Bank
Sheba Hospital
Ramat Gan 5262000
POB 888
Kiryat Ono 5510801
Israel

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

- **Libertação oficial do lote**

Nos termos do artigo 114.º da Diretiva 2001/83/CE, a libertação oficial do lote será feita por um laboratório estatal ou um laboratório designado para esse efeito.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios Periódicos de Segurança Actualizados**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as actividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos devem ser apresentados ao mesmo tempo.

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Em conformidade com a decisão da Comissão Europeia relativa ao procedimento

EMA/H/C/000898/A20/0018, para mitigar o risco de embolia gasosa potencialmente fatal quando o produto é pulverizado a pressões superiores às recomendadas e/ou próximo da superfície de tecidos, o titular da AIM deverá assegurar que:

- Quando EVICEL é pulverizado utilizando gás pressurizado, o gás deve ser dióxido de carbono porque a maior solubilidade do dióxido de carbono no sangue reduz o risco de embolia.
- EVICEL não é pulverizado através de um endoscópio quando não for possível manter a distância de segurança mínima recomendada.
- Os reguladores de pressão não excedem a pressão máxima de 1.7 bar para pulverizar EVICEL, e contêm rótulos indicando a pressão e distância recomendadas.

O titular da AIM deverá assegurar que a todos os utilizadores da aplicação por pulverização deste produto seja fornecido:

- rótulos para o regulador de pressão com informação sobre as pressões e distâncias corretas, em procedimentos de cirurgia aberta e laparoscópica
- um cartão de advertência com informação sobre as pressões e distâncias corretas, em procedimentos de cirurgia aberta e laparoscópica
- uma etiqueta, a ser colocada na mangueira de ar do dispositivo, com instruções de utilização. Se a etiqueta for fornecida juntamente com o medicamento, deve ser incorporada na informação do produto através de um procedimento de alteração

O titular de AIM deverá assegurar que em cada Estado-Membro onde o Evicel é comercializado, todos os profissionais de saúde que utilizam Evicel recebem um pacote educativo cujo objetivo é aumentar a consciencialização sobre o risco de embolia gasosa potencialmente fatal se o produto for pulverizado de forma incorreta e que forneça orientação sobre como gerir esse risco:

- **O material educativo** deve conter:
 - O Resumo das Características do Medicamento
 - A secção intitulada “A informação que se segue destina-se apenas a profissionais de saúde” do folheto incluso mais recente.
 - Material de formação para profissionais de saúde
- **O material de formação** para profissionais de saúde deverá informar sobre
 - O risco de embolia gasosa potencialmente fatal se o produto for pulverizado de forma incorreta
 - A utilização exclusiva de CO₂ pressurizado
 - Utilização restrita a procedimentos de cirurgia aberta e laparoscópica, as distâncias de pulverização mínimas têm de ser observadas:
 - Cirurgia aberta – mínimo 10 cm
 - Cirurgia laparoscópica – mínimo 4 cm, se for possível julgar de forma precisa a distância de pulverização
 - A pressão e distância corretas dependem do tipo de cirurgia (aberta ou laparoscópica)
 - Requisito para secagem da ferida utilizando as técnicas habituais (por exemplo: aplicação intermitente de compressas, cotonetes, utilização de dispositivos de aspiração), antes de utilizar o produto

- Requisito para proceder à monitorização da pressão arterial, frequência do pulso, saturação de oxigénio e CO₂ no final da expiração, ao pulverizar o produto, relativamente à ocorrência de embolia gasosa.
- Qual(is) o(s) regulador(es) que deve(m) ser utilizado(s), de acordo com as recomendações do fabricante e as instruções de utilização descritas no RCM

O conteúdo e formato exato do material educativo e programa educativo, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa, deverão ser acordados com a autoridade competente nacional.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

EVICEL soluções para cola para tecidos
fibrinogénio humano, trombina humana

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

As substâncias ativas são:

Componente 1: 1 frasco para injetáveis com 1 ml de proteína de coagulação humana (50 – 90 mg/ml)
Componente 2: 1 frasco para injetáveis com 1 ml de trombina humana (800 – 1200 UI/ml).

As substâncias ativas são:

Componente 1: 1 frasco para injetáveis com 2 ml de proteína de coagulação humana (50 – 90 mg/ml)
Componente 2: 1 frasco para injetáveis com 2 ml de trombina humana (800 – 1200 UI/ml).

As substâncias ativas são:

Componente 1: 1 frasco para injetáveis com 5 ml de proteína de coagulação humana (50 – 90 mg/ml)
Componente 2: 1 frasco para injetáveis com 5 ml de trombina humana (800 – 1200 UI/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Fibrinogénio humano: cloridrato de arginina, glicina, cloreto de sódio, citrato de sódio, cloreto de cálcio, água para preparações injetáveis.

Trombina humana: cloreto de cálcio, albumina humana, manitol, acetato de sódio, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Soluções para cola para tecidos

1 frasco para injetáveis com 1 ml de proteína de coagulação humana
1 frasco para injetáveis com 1 ml de trombina humana

1 frasco para injetáveis com 2 ml de proteína de coagulação humana
1 frasco para injetáveis com 2 ml de trombina humana

1 frasco para injetáveis com 5 ml de proteína de coagulação humana
1 frasco para injetáveis com 5 ml de trombina humana

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para aplicação epilesional.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não aplicar por via intravascular.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter na vertical.

Não voltar a congelar depois de descongelado.

Conservar na embalagem exterior a temperatura igual ou inferior a -18 °C, para proteger da luz.

Depois de descongelar, conservar os frascos para injectáveis fechados na embalagem exterior a 2 °C - 8 °C durante o máximo de 30 dias, a partir do dia:

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

EVICEL soluções para cola para tecidos
fibrinogénio humano:

Componente 1: Proteína de coagulação humana 50 – 90 mg/ml

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Para aplicação epilesional.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml
2 ml
5 ml

6. OUTRAS

A utilizar como medicamento com dois componentes, com o dispositivo fornecido.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

EVICEL soluções para cola para tecidos
Trombina humana
Componente 2: Trombina humana 800-1200 UI/ml

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Para aplicação epilesional.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml
2 ml
5 ml

6. OUTRAS

A utilizar como medicamento com dois componentes, com o dispositivo fornecido.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: informação para o doente

EVICEL solução para cola para tecidos

fibrinogénio humano, trombina humana

Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é EVICEL e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar EVICEL
3. Como utilizar EVICEL
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar EVICEL
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é EVICEL e para que é utilizado

EVICEL é uma Cola para Tecidos à base de Fibrina Humana fornecida sob a forma de uma embalagem com dois frascos para injectáveis separados, contendo cada um 1 ml, 2 ml ou 5 ml de solução de fibrinogénio humano e trombina humana respetivamente.

Um dispositivo aplicador e pontas acessórias adequadas são fornecidos em separado.

O fibrinogénio é um concentrado de proteína de coagulação e a trombina é uma enzima que provoca a coalescência da proteína de coagulação. Deste modo, quando os dois componentes são misturados, coagulam instantaneamente.

EVICEL é aplicado durante operações cirúrgicas em adultos para reduzir a hemorragia e exsudação durante e após a operação.

EVICEL pode ser utilizado na cirurgia vascular (dos vasos sanguíneos) e em cirurgias realizadas na parede abdominal posterior. EVICEL também pode ser utilizado para reforçar o fecho da membrana de revestimento do cérebro (dura-máter), durante operações de neurocirurgia, quando outras técnicas cirúrgicas são insuficientes.

É aplicado gota a gota ou pulverizado sobre o tecido cortado, onde forma uma película fina que cola o tecido e/ou estanca a hemorragia.

2. O que precisa de saber antes de utilizar EVICEL

Não utilize EVICEL

- Se tem alergia a produtos derivados do sangue humano ou a qualquer outro componente do

EVICEL (indicados na secção 6). Os sinais de reações alérgicas incluem erupção cutânea, urticária, sensação de aperto no peito, sibilos, queda da tensão arterial e dificuldade em respirar. Se ocorrer algum destes sintomas, a administração tem de ser interrompida imediatamente.

- O EVICEL não deve ser aplicado por via intravascular.
- O EVICEL não deve ser usado em procedimentos cirúrgicos endoscópicos. Para laparoscopia, consultar as recomendações abaixo indicadas.
- O EVICEL não pode ser utilizado para colar a linha de sutura na dura-máter, se houver um espaço maior que 2 mm após a sutura.
- O EVICEL não pode ser utilizado como cola para fixação de pedaços de dura-máter
- O EVICEL não pode ser utilizado como selante quando a dura-máter não pode ser suturada.

Advertências e precauções

- Para evitar o risco potencialmente fatal de embolia aérea ou gasosa, EVICEL deve ser pulverizado apenas com gás CO₂ pressurizado.
- Antes da aplicação de EVICEL, a área de superfície da ferida deve ser seca utilizando as técnicas habituais, como aplicação intermitente de compressas ou dispositivos de aspiração.
- Quando EVICEL é aplicado durante a cirurgia, o cirurgião tem de assegurar que o produto é aplicado apenas sobre a superfície do tecido. EVICEL não pode ser injetado no tecido nem nos vasos sanguíneos, pois iria provocar coágulos que poderiam ser fatais.
- A utilização de EVICEL nos procedimentos a seguir indicados não foi estudada, pelo que não existem informações relativas à sua eventual eficácia nestes procedimentos:
 - colagem de tecidos
 - cirurgia do cérebro ou da coluna, excepto para reforçar a sutura das membranas de revestimento do cérebro (dura-máter)
 - controlo de hemorragias no estômago ou nos intestinos mediante a aplicação do medicamento através de um endoscópio (tubo)
 - colagem de reparação cirúrgica nos intestinos.
 - colagem em procedimentos cirúrgicos transfenoidais e otoneurológicos.
- Não se sabe se a radioterapia pode afectar a eficácia do selante de fibrina, quando é utilizado para colagem da linha de sutura durante neurocirurgia.
- Não foi avaliada em estudos clínicos a utilização de EVICEL durante neurocirurgia, em doentes que estão também a ser tratados com implantes ou com pedaços de dura-máter.
- O sangramento deve ser controlado antes de se utilizar EVICEL para colar a linha de sutura da dura-máter.
- EVICEL será aplicado como uma camada fina. Um coágulo demasiado espesso poderá interferir de forma negativa com a eficácia do produto e com o processo de cicatrização da ferida.

Ocorreram casos de embolia gasosa potencialmente fatal após a utilização de dispositivos de pulverização com regulador de pressão para aplicar EVICEL. Este fenómeno parece estar relacionado com a utilização do dispositivo de pulverização com pressões superiores às recomendadas e/ou em estreita proximidade com a superfície dos tecidos. A aplicação de EVICEL com um dispositivo de pulverização só deve ser feita se for possível avaliar com precisão a distância de pulverização, especialmente durante laparoscopia. A distância de pulverização até ao tecido e a pressão devem estar nos intervalos recomendados pelo fabricante (ver tabela na secção Instruções de Utilização). Quando pulverizar EVICEL, deve proceder à monitorização de alterações da pressão arterial, pulso, saturação de oxigénio e CO₂ no final da expiração, em virtude da possibilidade de ocorrência de embolia gasosa. Os dispositivos de pulverização e as pontas acessórias são fornecidos com instruções de utilização com recomendações sobre intervalos de pressão e proximidade com a superfície dos tecidos, que devem ser cuidadosamente seguidas.

- As zonas circundantes devem ser protegidas, a fim de garantir que o EVICEL apenas é aplicado na superfície a tratar.
- Tal como acontece com qualquer produto à base de proteínas, podem ocorrer reacções de hipersensibilidade de tipo alérgico. Os sinais de reacções deste tipo incluem erupção cutânea, urticária, sensação de aperto no peito, sibilos, queda da tensão arterial e anafilaxia. Se ocorrer algum destes sintomas, a administração tem de ser interrompida imediatamente.
- Quando os medicamentos são fabricados a partir de sangue ou plasma humano, são tomadas certas medidas para prevenir que sejam transmitidas infeções aos doentes. Estas incluem a seleção cuidadosa dos dadores de sangue e plasma para assegurar a exclusão daqueles que apresentam risco de infeção, e a realização de testes em cada doação e nos “pools” de plasma para detectar sinais de vírus ou infeções. Os fabricantes destes produtos incluem também passos no processamento do sangue e do plasma que permitem inativar ou eliminar os vírus. Apesar destas medidas, quando se administram medicamentos derivados do sangue ou plasma humano, não se pode excluir totalmente a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos. Isto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes, ou a outros tipos de infeção.

As medidas tomadas no fabrico do fibrinogénio e da trombina são consideradas eficazes contra vírus cobertos por uma camada de lípidos, como o vírus da imunodeficiência humana (VIH), o vírus da hepatite B e o vírus da hepatite C, e contra o vírus sem envelope da hepatite A. As medidas tomadas podem ter um valor limitado contra o parvovírus B19. As infeções por parvovírus B19 podem ser graves em mulheres grávidas (infeção do feto) e em indivíduos com o sistema imunitário deprimido ou com determinados tipos de anemia (por ex. anemia falciforme ou anemia hemolítica).

Os profissionais de saúde irão registar o nome e número de lote do medicamento de modo a manter a rastreabilidade de qualquer fonte de infeção.

Crianças e adolescentes

Estão disponíveis dados pediátricos para sustentar a eficácia e a segurança do EVICEL nesta população.

Outros medicamentos e EVICEL

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Gravidez e amamentação

Não está disponível informação suficiente para determinar se existem riscos específicos associados à utilização de EVICEL durante a gravidez ou amamentação. Contudo, uma vez que EVICEL é utilizado durante operações cirúrgicas, se estiver grávida ou a amamentar deve discutir todos os riscos da operação com o seu médico.

3. Como utilizar EVICEL

O EVICEL é aplicado pelo seu médico durante a intervenção cirúrgica. Durante a operação, o seu médico irá aplicar gota a gota ou pulverizar EVICEL sobre o tecido aberto utilizando um dispositivo aplicador. Esse dispositivo permite a administração, ao mesmo tempo, de quantidades iguais dos dois componentes de EVICEL e assegura que estes são misturados de forma igual, o que é importante para que a cola para tecidos atue da melhor forma possível.

A quantidade de EVICEL a aplicar depende da superfície de tecido a tratar durante a operação. O EVICEL é aplicado gota a gota no tecido em muito pequenas quantidades ou pulverizado em jatos curtos (0,1-0,2 ml), de modo a formar uma camada fina e uniforme. Se a aplicação de uma única camada de EVICEL não parar completamente a hemorragia, pode ser aplicada uma segunda camada.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. Os seguintes efeitos secundários que ocorreram durante estudos clínicos foram considerados relacionados com o uso de EVICEL.

Efeitos secundários mais graves

- Líquido parecido com água a sair da ferida ou do nariz (fuga de LCR/rinoliquorreia). Os efeitos foram considerados frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas).
- Dor de cabeça, náuseas e vômitos (devido a higroma subdural, que é a acumulação de LCR no espaço subdural). Os efeitos foram considerados pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas).
- Febre ou prisão de ventre prolongada, gases (devido a abscesso abdominal). Os efeitos foram considerados frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas).
- Acumulação de líquido cefalorraquidiano entre os tecidos circundantes da membrana dural devido a fuga do líquido que habitualmente circunda o cérebro (pseudomeningocele). Os efeitos foram considerados pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas).

- Adormecimento ou dor nas extremidades, alterações na cor da pele (devido a oclusão do enxerto ou trombose).

Estes efeitos secundários foram considerados pouco frequentes (podem afectar até 1 em cada 100 pessoas).

Caso tenha algum dos sintomas acima mencionados ou quaisquer outros sintomas relacionados com a cirurgia, contacte imediatamente o seu médico ou cirurgião. Se não se sentir bem, informe imediatamente o seu médico, mesmo que os seus sintomas sejam diferentes dos descritos acima.

Outros efeitos secundários

Durante os estudos clínicos com o EVICEL ocorreram outros efeitos secundários frequentes (ou seja, podem afetar até 1 em cada 10 pessoas), nomeadamente, febre e dificuldade de coagulação do sangue. Todos estes efeitos secundários foram considerados frequentes.

Entre os efeitos secundários que foram pouco frequentes durante estudos clínicos realizados com EVICEL (ou seja, podem afetar até 1 em cada 100 pessoas) incluem-se meningite, acumulação de líquido LCR nas cavidades do cérebro (hidrocefalia), infeção, acumulação de sangue (hematoma), inchaço, diminuição dos níveis de hemoglobina e complicações pós-operatórias da ferida (incluindo sangramento ou infeção).

EVICEL é uma cola para tecidos à base de fibrina. As colas para tecidos à base de fibrina em geral podem provocar reacções alérgicas em casos raros (até 1 em cada 1000 pessoas). Se tiver uma reacção alérgica, pode sentir um ou mais dos seguintes sintomas: manchas na pele, erupção cutânea ou urticária, sensação de aperto no peito, calafrios, vermelhidão, dor de cabeça, tensão arterial baixa, letargia, náuseas, agitação, aumento da ritmo cardíaco, formigueiro, vômitos ou sibilos. Até ao momento não foram comunicadas reacções alérgicas em doentes tratados com EVICEL.

Também existe uma possibilidade teórica de desenvolver anticorpos contra as proteínas presentes no EVICEL, o que poderia potencialmente interferir com a coagulação do sangue. Não se sabe a frequência deste tipo de evento (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos

secundários directamente através do sistema de notificação nacional mencionado no Anexo V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar EVICEL

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo, bem como na embalagem exterior a seguir a EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Os frascos para injectáveis devem ser conservados na vertical.

Conservar num congelador a uma temperatura igual ou inferior a -18 °C. Conserve os frascos para injectáveis dentro da embalagem exterior de modo a protegê-los da luz. Não voltar a congelar.

Depois de descongelados, os frascos para injectáveis fechados podem ser conservados a 2 °C -8 °C e protegidos da luz durante o máximo de 30 dias, sem serem congelados novamente durante este período. O novo prazo de validade a 2 °C -8 °C deve ser anotado na embalagem, mas não deve exceder o prazo de validade impresso pelo fabricante na embalagem e no rótulo. Após este período, o produto tem de ser utilizado ou eliminado.

Os componentes fibrinogénio e trombina são estáveis à temperatura ambiente durante 24 horas. Não refrigerar EVICEL após atingir a temperatura ambiente.

A partir do momento em que sejam colocados no dispositivo aplicador, têm de ser utilizados imediatamente. Eliminar produto não utilizado após 24 horas à temperatura ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de EVICEL

- As substâncias ativas são:

Componente 1: Proteína de coagulação humana contendo essencialmente fibrinogénio e fibronectina (50 – 90 mg/ml)

Componente 2: Trombina humana (800 – 1200 UI/ml)

- Os outros componentes são:

Componente 1: cloridrato de arginina, glicina, cloreto de sódio, citrato de sódio, cloreto de cálcio e água para preparações injetáveis.

Componente 2: cloreto de cálcio, albumina humana, manitol, acetato de sódio e água para preparações injetáveis.

Qual o aspecto de EVICEL e conteúdo da embalagem

Embalagem

EVICEL é uma cola para tecidos à base de fibrina humana fornecida sob a forma de uma embalagem com dois frascos de vidro para injectáveis separados. Contendo cada um 1 ml, 2 ml ou 5 ml de solução de fibrinogénio humano e trombina humana, respectivamente.

EVICEL está disponível com as seguintes apresentações: 2 x 1 ml, 2 x 2 ml e 2 x 5 ml. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações em todos os países.

Um dispositivo aplicador e pontas acessórias adequadas são fornecidos em separado.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>
Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

A informação que se segue destina-se apenas a profissionais de saúde.

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Leia estas instruções antes de abrir a embalagem

EVICEL é fornecido em embalagens estéreis, pelo que é importante utilizar *exclusivamente* embalagens não danificadas que não tenham sido abertas (não é possível uma esterilização posterior).

Conservação

O prazo de validade aprovado de EVICEL é de 2 anos, conservação a $\leq -18^{\circ}\text{C}$. Não utilizar após o prazo de validade impresso na embalagem exterior.

No prazo de validade de 2 anos, após o descongelamento, os frascos para injectáveis não abertos podem ser conservados entre 2°C - 8°C (num frigorífico) e protegidos da luz, até 30 dias.

A data de início da conservação no frigorífico deve ser anotada na embalagem exterior, no espaço providenciado para esse fim. Não voltar a congelar. Os componentes de fibrinogénio e de trombina são estáveis à temperatura ambiente durante um período de até 24 horas, mas a partir do momento em que sejam colocados no dispositivo aplicador, têm de ser utilizados imediatamente.

Os frascos para injectáveis devem ser conservados na vertical.

Não utilizar após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

O dispositivo aplicador deve ser conservado à temperatura ambiente, separado do fibrinogénio e da trombina.

▪ Descongelação

Os frascos para injectáveis devem ser descongelados de um dos seguintes modos:

2°C - 8°C (frigorífico): os frascos para injectáveis descongelam no prazo de 1 dia,

20°C - 25°C (temperatura ambiente): os frascos para injectáveis descongelam no prazo de 1 hora,

37°C (por ex. banho de água em condições assépticas ou aquecendo os frascos para injectáveis na mão): os frascos para injectáveis devem descongelar no prazo de 10 minutos e não podem ser

mantidos a esta temperatura durante mais de 10 minutos ou até estarem completamente descongelados.

A temperatura não deve exceder os 37°C .

Antes da utilização, o produto deve atingir os 20°C - 30°C .

Preparação

EVICEL deve ser apenas aplicado utilizando o dispositivo aplicador EVICEL com a marca CE e com a utilização opcional de uma ponta acessória no dispositivo. Folhetos com instruções detalhadas sobre a utilização de EVICEL em conjunto com o dispositivo aplicador e pontas acessórias opcionais são fornecidos com a embalagem do dispositivo aplicador e das pontas acessórias. As pontas acessórias devem ser utilizadas apenas por pessoal com a formação adequada em intervenções de laparoscopia, laparoscopia assistida e cirurgia aberta. O produto deve ser reconstituído e administrado apenas de acordo com as instruções e com os dispositivos recomendados para este produto.

Para evitar o risco de embolia aérea ou gasosa potencialmente fatal, o EVICEL deve ser aplicado apenas com CO_2 pressurizado.

As soluções deverão ser transparentes ou ligeiramente opalescentes. Não utilize soluções turvas ou com depósito. Aspire o conteúdo dos dois frascos para injectáveis para dentro do dispositivo aplicador, seguindo as instruções de utilização descritas na embalagem do dispositivo. Ambas as seringas devem ser enchidas com volumes iguais e não devem conter bolhas de ar. Não são utilizadas agulhas na preparação do EVICEL para administração.

Antes de aplicar EVICEL, a superfície da ferida deve ser seca utilizando as técnicas habituais, como aplicação intermitente de compressas ou dispositivos de aspiração.

Aplicação gota a gota

Mantendo a ponta do aplicador o mais próxima possível da superfície do tecido, mas sem tocar no tecido durante a aplicação, aplique gotas isoladas sobre a área a tratar. Se a ponta do aplicador ficar bloqueada, a ponta do cateter pode ser cortada em incrementos de 0,5 cm.

Aplicação por pulverização

EVICEL deve ser pulverizado obrigatoriamente utilizando CO₂ pressurizado.

Ligue o tubo curto do dispositivo aplicador à ponta “luer lock” macho do tubo comprido do gás. Ligar o fecho “luer lock” fêmea do tubo de gás (com o filtro bacteriostático de 0,2 µm) a um regulador da pressão. O regulador de pressão deve ser utilizado de acordo com as instruções do fabricante.

Ao aplicar EVICEL com um pulverizador, mantenha a pressão e a distância dentro dos intervalos recomendados pelo fabricante:

Cirurgia	Pulverizador a ser utilizado	Pontas do aplicador a serem utilizadas	Regulador de pressão a ser utilizado	Distância do tecido-alvo	Pressão de pulverização
Cirurgia aberta	Dispositivo aplicador EVICEL	Ponta flexível de 6 cm	Regulador de pressão Omrix	10-15 cm (4 – 6 polegadas)	20-25 psi/ 1,4-1,7 bar
		Ponta rígida de 35 cm			
Procedimentos laparoscópicos		Ponta flexível de 45 cm		4 – 10 cm (1,6 – 4 polegadas)	15 – 20 psi/ 1,0 – 1,4 bar
		Ponta rígida de 35 cm			
		Ponta flexível de 45 cm			

O produto deve ser pulverizado sobre a superfície do tecido com jactos curtos (0,1-0,2 ml) de modo a formar uma camada fina e uniforme. EVICEL forma uma película transparente sobre a área de aplicação.

Quando pulverizar EVICEL, deve proceder à monitorização de alterações da pressão arterial, pulso, saturação de oxigénio e CO₂ no final da expiração, em virtude da possibilidade de ocorrência de embolia gasosa.

▪ **Eliminação**

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.