

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

EVICEL roztoky na tkanivové lepidlo

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Liečivá sú:

	1 ml injekčná liekovka	2 ml injekčná liekovka	5 ml injekčná liekovka
<b>Zložka 1</b> Ľudský koagulovateľný proteín obsahujúci hlavne fibrinogén a fibronektín *	50 – 90 mg	100 – 180 mg	250 – 450 mg
<b>Zložka 2</b> Ľudský trombín	800 – 1 200 IU	1 600 – 2 400 IU	4 000 – 6 000 IU

\* Celkové množstvo proteínu je 80 – 120 mg/ml

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Roztoky na tkanivové lepidlo.  
Číre alebo slabo opalizujúce roztoky.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

EVICEL sa používa ako podporná liečba v chirurgii, kde štandardné chirurgické techniky nepostačujú na zlepšenie hemostázy (pozri časť 5.1).

EVICEL sa tiež indikuje ako podpora šitia na hemostázu v cievnej chirurgii a na utesnenie šitia pri zatváraní dura mater.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

EVICEL môžu používať výhradne skúsení chirurgovia, ktorí boli vyškolení na použitie EVICELU.

#### *Dávkovanie*

Objem EVICELU, ktorý sa má použiť, a frekvencia použitia sa má vždy riadiť podľa základných klinických potrieb pacienta.

Dávka, ktorá sa má použiť, sa má určiť podľa týchto (ale aj iných) parametrov: typ chirurgického zákroku, veľkosť plochy a spôsob plánovanej aplikácie a počet aplikácií.

Aplikáciu lieku musí určiť ošetrojúci lekár podľa individuálnych potrieb. V kontrolovaných klinických skúškach v cievnej chirurgii bola individuálne použitá dávka do 4 ml; na utesnenie šitia pri uzatváraní dura mater boli použité dávky do 8 ml, kým v retroperitoneálnej alebo intraabdominálnej chirurgii bola individuálne použitá dávka do 10 ml. Pri niektorých zákrokoch (napr. úrazy pečene) však môžu byť potrebné väčšie objemy.

Počiatočný objem lieku, ktorý sa má použiť na zvolené anatomické miesto alebo cieľovú povrchovú plochu, má byť dostačujúci na pokrytie určenej plochy aplikácie. V prípade potreby sa aplikácia môže opakovať.

#### *Spôsob podávania*

Na epiléziové použitie.

Pokyny týkajúce sa prípravy lieku pred podaním sú uvedené v časti 6.6. Liek má byť podávaný iba v súlade s pokynmi a s odporúčanými pomôckami pre tento liek (pozri časť 6.6).

Pred aplikáciou EVICELU musí byť povrch oblasti rany vysušený pomocou štandardných techník (napr. striedavou aplikáciou tlakových obväzov, tampónov, použitím odsávacích pomôcok).

Aby sa predišlo riziku vzniku potenciálne život ohrozujúcej vzduchovej alebo plynovej embólie, má sa EVICEL rozprašovať iba pomocou plynu CO<sub>2</sub> pod tlakom. Pre nanášanie rozprašovačom pozri časť 4.4 a 6.6 pre špecifické odporúčania týkajúce sa požadovaného tlaku a vzdialenosti od tkaniva pri jednotlivých chirurgických zákrokoch a dĺžky špičky aplikátora.

#### Pediatrická populácia

V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8 a 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

### **4.3 Kontraindikácie**

EVICEL sa nesmie aplikovať intravaskulárne.

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Nanášanie EVICELU rozprašovačom sa nemá používať pri endoskopických zákrokoch. Pre informácie ohľadne laparoskopie pozri časť 4.4.

EVICEL sa nesmie používať na utesnenie šitia v dura mater, ak sú medzery po šití väčšie ako 2mm.

EVICEL nesmie byť použitý ako lepidlo na fixáciu durálnych záplat.

EVICEL nesmie byť použitý ako tkanivové lepidlo, pokiaľ nemožno dura mater zošiť.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Určený len na epiléziové použitie. Nepoužívajte intravaskulárne.

Ak sa liek omylom použije intravaskulárne, môže dôjsť ku tromboembolickým komplikáciám ohrozujúcim život.

Pri použití rozprašovačov využívajúcich regulátor tlaku pri podávaní EVICELU sa vyskytla život ohrozujúca vzduchová alebo plynová embólia. Táto udalosť zrejme súvisí s použitím rozprašovača s vyšším ako odporúčaným tlakom a/alebo v tesnej blízkosti k povrchu tkaniva.

Nanášanie EVICELU rozprašovačom sa má vykonávať len v prípade, ak je možné správne odhadnúť vzdialenosť rozprašovania, najmä počas laparoskopie. Vzdialenosť rozprašovania od tkaniva a tlak

CO<sub>2</sub> majú byť v rámci rozsahov odporúčaných výrobcami (pre informácie ohľadne tlaku a vzdialenosti pozri tabuľku v časti 6.6).

Pri rozprašovaní EVICELU je potrebné monitorovať zmeny krvného tlaku, pulzu, saturácie kyslíka a hladiny CO<sub>2</sub> na konci výdychu vzhľadom na možnosť vzniku plynovej embólie.

Pri použití prídavných špičiek k tomuto lieku sa má dodržiavať návod na použitie špičky.

Pred podaním EVICELU sa musí dbať na to, aby časti tela mimo požadovanej plochy aplikácie boli dostatočne chránené (kryté), aby sa zabránilo prilepeniu tkaniva na nežiaduce miesta.

EVICEL sa má aplikovať v tenkej vrstve. Nadmerná hrúbka zrazeniny môže negatívne ovplyvniť účinnosť lieku a proces hojenia rán.

Nie súk dispozícii dostatočné údaje, ktoré by potvrdzovali možnosť použitia tohto lieku na lepenie tkanív, použitia cez flexibilný endoskop na liečbu krvácania alebo pri gastrointestinálnych anastomózach.

Tak, ako pri iných proteínových liekoch, môže dôjsť k reakciám precitlivenosti alergického typu. K prejavom reakcií precitlivenosti patria žihľavka, generalizovaná žihľavka, tlak na hrudníku, chrípota, nízky krvný tlak a anafylaxia. Ak sa tieto symptómy vyskytnú, podávanie sa má okamžite prerušiť.

V prípade šoku sa má zaviesť štandardná liečba šoku.

V klinických štúdiách nebolo hodnotené súčasné použitie EVICELU na utesnenie durálneho šitia s implantátmi zo syntetických materiálov alebo durálnymi záplatami.

Nebolo ani hodnotené použitie EVICELU u pacientov podstupujúcich rádioterapiu v priebehu 7 dní po chirurgickom zákroku. Či by rádioterapia mohla ovplyvniť účinnosť fibrínového tkanivového lepidla použitého na utesnenie šitia pri zatvorení dura mater, nie je známe.

Pred aplikáciou EVICELU na utesnenie durálneho šitia by mala byť zabezpečená úplná hemostáza.

Použitie EVICELU ako tkanivového lepidla pri transsfenoidálnych a otoneurochirurgických zákrokoch sa neštudovalo.

Medzi štandardné opatrenia na zabránenie infekcií z použitia liekov pripravených z ľudskej krvi alebo plazmy patrí výber darcov, vyšetrenie jednotlivej darovanej krvi a zmesi plazmy, či neobsahujú špecifické markery infekcie, a zaradenie efektívnych výrobných krokov na inaktiváciu/odstránenie vírusov. Napriek tomu sa možnosť prenosu pôvodcov infekcie pri podávaní liekov pripravených z ľudskej krvi alebo plazmy nedá úplne vylúčiť. Týka sa to aj neznámych alebo nových vírusov a iných patogénov.

Prijaté opatrenia sa považujú za účinné pre obalené vírusy, ako napr. HIV, vírus hepatitídy C a vírus hepatitídy B a tiež aj pre neobalený vírus hepatitídy A. Prijaté opatrenia nemusia byť dostatočné proti neobaleným vírusom, ako je parvovírus B19. Infekcia parvovírusom B19 môže byť závažná pre gravidné ženy (infekcia plodu) a pre jednotlivcov s nedostatočnou imunitou alebo zvýšenou erytropoézou (napr. hemolytická anémia).

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Podobne, ako u porovnateľných liekov alebo roztokov trombínu, liek sa môže denaturovať po expozícii roztokom s obsahom alkoholu, jódu alebo ťažkých kovov (napr. antiseptické roztoky). Také látky majú byť v maximálnej možnej miere pred podávaním lieku odstránené.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Bezpečnosť použitia fibrínových tkanivových lepidiel/hemostatík počas gravidity u žien alebo počas dojčenia nebola v kontrolovaných klinických skúškach preukázaná. Experimentálne štúdie na zvieratách nepostačujú na hodnotenie bezpečnosti vzhľadom na reprodukciu, vývoj embrya alebo plodu, priebeh gravidity a perinatálny a postnatálny vývoj. Preto sa liek má podávať gravidným a dojčiacim ženám len v nevyhnutných prípadoch.

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Netýka sa.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Precitlivenosť alebo alergické reakcie (ktoré môžu zahŕňať angioedém, pálenie a pichavú bolesť v mieste použitia, bronchospazmus, zimnicu, návaly horúčavy, generalizovanú žihľavku, bolesť hlavy, vyrážky, nízky tlak, letargiu, nevoľnosť, nepokoj, tachykardiu, tlak na hrudníku, mravčenie, vracanie, dýchavičnosť) sa môžu vyskytovať v ojedinelých prípadoch u pacientov liečených fibrínovými tkanivovými lepidlami/hemostatikami. V ojedinelých prípadoch sa tieto reakcie vyvinuli do ťažkej anafylaxie. Takéto reakcie je možné pozorovať predovšetkým vtedy, ak sa liek aplikuje opakovane alebo sa podáva pacientom, ktorí sú precitlivení na zložky lieku.

V zriedkavých prípadoch sa môžu vyskytnúť protilátky proti zložkám prípravkov fibrínových tkanivových lepidiel/hemostatík.

Náhodné intravaskulárne podanie by mohlo spôsobiť tromboembolickú príhodu a diseminovanú intravaskulárnu koaguláciu (disseminated intravascular coagulation, DIC) a existuje tiež riziko anafylaktickej reakcie (pozri časť 4.4).

Pri použití rozprašovačov využívajúcich regulátor tlaku pri podávaní EVICELU sa vyskytla život ohrozujúca vzduchová alebo plynová embólia. Táto udalosť zrejme súvisí s použitím rozprašovača s vyšším ako odporúčaným tlakom a/alebo v tesnej blízkosti k povrchu tkaniva.

Pre bezpečnostné opatrenia v súvislosti s prenosnými látkami pozri časť 4.4.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Ďalej uvedená tabuľka je v súlade s klasifikáciou systémových orgánov podľa slovníka MedDRA (trieda orgánových systémov SOC a preferovaná úroveň terminológie).

Frekvencie boli hodnotené podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

Nasledovné nežiaduce reakcie v retroperitoneálnej alebo intraabdominálnej chirurgii a neurochirurgii boli časté (definované ako  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ). Frekvencia nežiaducich reakcií v cievnej chirurgii bola menej častá (definovaná ako  $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ).

<b>Triedy systémových orgánov podľa MedDRA</b>	<b>Preferovaný názov</b>	<b>Frekvencia</b>
<i>Nežiaduce reakcie v retroperitoneálnych alebo intraabdominálnych chirurgických štúdiách</i>		
Infekcie a nákazy	Brušný absces	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia	Časté
<i>Nežiaduce reakcie v cievnej chirurgickej štúdii</i>		
Infekcie a nákazy	Infekcia štepu, stafylokoková infekcia	Menej časté
Poruchy ciev	Hematóm	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Periférny edém	Menej časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Znížený hemoglobín	Menej časté
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Hemorágia v mieste rezu	Menej časté
	Oklúzia cievneho štepu	Menej časté
	Rana	Menej časté
	Hematóm po ukončení liečebného postupu	Menej časté
	Pooperačné komplikácie rany	Menej časté
<i>Nežiaduce reakcie v neurochirurgických štúdiách</i>		
Infekcie a nákazy	Meningitída	Menej časté
Poruchy nervového systému	Pseudomeningokéla	Menej časté
	Intrakraniálna hypotenzia (únik cerebrospinálneho moku)	Časté
	Rinorea cerebrospinálneho moku	Časté
	Bolesti hlavy	Menej časté
	Hydrocefalus	Menej časté
	Subdurálny hydróm	Menej časté
Poruchy ciev	Hematóm	Menej časté

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

##### *Pomer nežiaducich reakcií v retroperitoneálnych alebo intraabdominálnych chirurgických štúdiách*

Medzi 135 pacientmi, ktorí podstúpili retroperitoneálny a intraabdominálny chirurgický zákrok (67 pacientov bolo liečených EVICELom a 68 pacientov bolo v kontrolnej skupine), sa žiadne nežiaduce udalosti nepovažovali za udalosti, ktoré majú podľa hodnotení skúšajúceho kauzálny vzťah so skúmanou liečbou. Tri závažné nežiaduce udalosti (SAE) (jeden abdominálny absces v skupine liečenej EVICELom a jeden abdominálny a jeden panvový absces v kontrolnej skupine) boli podľa zadávateľa považované za pravdepodobne súvisiace so skúmanou liečbou.

##### *Nežiaduce reakcie – cievna chirurgia*

V kontrolovanej štúdii so zapojením 147 pacientov, ktorí podstúpili cievne transplantácie (75 liečených EVICELom, 72 pacientov v kontrolnej skupine), bola počas doby štúdie celkovo u 16

pacientov hlásená trombóza/oklúzia štepu. Tieto udalosti boli rovnomerne distribuované v rámci liečebných ramien, 8 sa ich vyskytlo v ramene s EVICELom a 8 v kontrolných skupinách.

Bola uskutočnená neintervenčná peregistračná štúdia bezpečnosti, ktorá zahŕňala 300 pacientov podstupujúcich vaskulárny chirurgický zákrok, počas ktorého bol použitý EVICEL. Monitorovanie bezpečnosti bolo zamerané na konkrétne nežiaduce reakcie týkajúce sa priechodnosti štepu, trombotických príhod a krvácajúcich príhod. Počas tejto štúdie neboli hlásené žiadne nežiaduce reakcie.

#### *Nežiaduce reakcie – neurochirurgia*

V kontrolovanej štúdii, ktorá zahrňovala 139 pacientov podstupujúcich voliteľný neurochirurgický zákrok (89 bolo ošetrovaných pomocou EVICELU a 50 tvorilo kontrolu), spolu 7 osôb ošetrovaných EVICELom zaznamenalo deväť nežiaducich účinkov, ktoré sa považovali za potenciálne súvisiace s produktom štúdie. Medzi nežiaduce účinky patrila intrakraniálna hypotenzia (únik cerebrospinálneho moku), rinorea cerebrospinálneho moku, meningitída, bolesti hlavy, hydrocefalus, subdurálny hygrom a hematóm.

Výskyt úniku cerebrospinálneho moku a výskyt infekcií v mieste chirurgického zákroku boli v štúdiu monitorované ako bezpečnostné ukazovatele. 30 dní po operácii bol výskyt infekcií v mieste chirurgického zákroku podobný u oboch ošetrovaných skupín. Pooperačný únik cerebrospinálneho moku sa do 30 dní od ošetrenia vyskytol u 4 z 89 osôb (4,5%) ošetrovaných EVICELom (2 prípady úniku cerebrospinálneho moku pri zhoršenom hojení rany a 2 prípady rinorea) a u 1 z 50 osôb (2%) ošetrovaných len ďalším šitím.

U pediatrických pacientov sa u 1/26 pacientov (3,8 %) liečených EVICELom vyskytla pseudomeningokéla ako závažná nežiaduca udalosť, ktorú zadávateľ vyhodnotil ako potenciálne súvisiacu s EVICELom. V kontrolnej skupine sa pseudomeningokéla vyskytla u 4/14 pacientov (28,6 %). (Opis štúdie sa uvádza v časti 5.1).

#### *Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie*

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

Nebol hlásený žiaden prípad predávkovania.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: lokálne hemostatiká, ATC kód: B02BC30 kombinácie

#### Mechanizmus účinku

Systém adhézie fibrínu spúšťa poslednú fázu fyziologického zrážania krvi. Konverzia fibrinogénu na fibrín prebieha štiepením fibrinogénu na monoméry fibrínu a fibrinopeptidy. Monoméry fibrínu sa zhlukujú a tvoria fibrínovú zrazeninu. Faktor XIIIa, ktorý je aktivovaný z faktora XIII trombínom, vytvára fibrínové siete. Pre konverziu fibrinogénu aj zosieťovanie fibrínu sú potrebné ióny vápnika. Ako hojenie rany pokračuje, je plazmínom vyvolaná zvýšená fibrinolytická aktivita a spúšťa sa rozklad fibrínu na rozkladné produkty fibrínu.

## Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinické štúdie preukazujúce hemostázu a podporu šitia boli vykonané na celkovom počte 147 pacientov (75 s EVICELom, 72 pacientov v kontrolnej skupine), ktorí podstúpili cievny chirurgický zákrok so štepni PTFE, a na celkovom počte 135 pacientov (66 s EVICELom, 69 s kontrolnou liečbou), ktorí podstúpili retroperitoneálny chirurgický zákrok a intraabdominálny chirurgický zákrok.

Účinnosť EVICELU na utesnenie šitia pri zatváraní dura mater bola ukázaná u 139 pacientov (89 bolo ošetrovaných EVICELom a 50 tvorilo kontrolu), ktorí podstúpili kraniotómické/kraniektómické zákroky.

### Pediatrická populácia

K dispozícii sú nasledujúce pediatrické údaje na to, aby mohli podporiť bezpečnosť a účinnosť EVICELU u detí:

Zo 135 pacientov, ktorí podstúpili retroperitoneálny chirurgický zákrok a intraabdominálny chirurgický zákrok a ktorí boli zahrnutí do kontrolnej štúdie EVICELU, boli 4 pacienti vo veku 16 rokov a mladší. Z týchto boli 2 deti vo veku 2 a 5 rokov a 2 boli 16-roční dospievajúci.

U 40 pacientov (20 liečených EVICELom a 20 v kontrolnej skupine) bola vykonaná pediatrická, randomizovaná, kontrolovaná, klinická štúdia hodnotiaca bezpečnosť a účinnosť EVICELU ako doplnku k hemostáze v mäkkom tkanive alebo pri krvácaní parenchýmového orgánu. Pacienti boli vo veku od 11 mesiacov do 17 rokov. Údaje z tejto štúdie boli v súlade s výsledkami z predchádzajúcej štúdie na retroperitoneálnom a intraabdominálnom chirurgickom zákroku, v ktorej sa preukázal neinferiorný hemostatický účinok EVICELU.

Navyše u 40 pacientov (26 liečených EVICELom a 14 v kontrolnej skupine), ktorí podstúpili kraniotómiu alebo kraniektómiu, sa vykonala pediatrická, randomizovaná, kontrolovaná klinická štúdia na zhodnotenie bezpečnosti a účinnosti EVICELU ako podporného prostriedku na utesnenie šitia pri zatváraní dura mater na vytvorenie intraoperatívneho vodotesného uzáveru. Pacienti v tejto štúdii boli vo veku od 7 mesiacov do 17 rokov. Údaje z tejto štúdie zodpovedajú známemu profilu bezpečnosti EVICELU u dospelých pacientov (pozri aj časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

EVICEL je určený len na epileziové použitie. Intravaskulárne podávanie je kontraindikované. V dôsledku toho neboli u ľudí vykonané žiadne intravaskulárne farmakokinetické štúdie.

U králikov boli vykonané štúdie na zhodnotenie absorpcie a eliminácie trombínu pri aplikácii na povrchový rez pečene po čiastočnej hepatektómii. Pomocou <sup>125</sup>I-trombínu bolo preukázané, že prebehla pomalá absorpcia biologicky neaktívnych peptidov pochádzajúcich z rozpadu trombínu, čím sa  $C_{max}$  v plazme dosiaholo po 6 – 8 hodinách. Plazmové koncentrácie pri  $C_{max}$  predstavovali len 1 – 2 % použitej dávky.

Fibrínové tkanivové lepidlá/hemostatiká sú metabolizované rovnakým spôsobom ako endogénny fibrín: fibrinolýzou a fagocytózou.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Štúdie vykonané u baktérií na určenie mutagenity boli negatívne pre samotný trombín, biologicky účinnú zložku (obsahujúcu fibrinogén, citrát, glycín, kyselinu tranexamovú a arginínhydrochlorid), samotný TnBP a samotný Triton X-100 vo všetkých stanovovaných koncentráciách. Všetky koncentrácie kombinácie TnBP a látky Triton X-100 boli tiež stanovené ako negatívne v stanoveniach vykonaných na určenie mutagenity cicavčích buniek, chromozomálnych aberácií a vyvolania mikrojadier.

Po lokálnej aplikácii je absorpcia trombínu do plazmy pomalá a spočíva hlavne z degradačných produktov trombínu, ktoré sa eliminujú.



Nepredpokladajú sa žiadne toxikologické účinky spôsobené rozpúšťadlovými detergentnými činidlami (TnBP a Triton X-100) použitými pri inaktivácii vírusov, lebo reziduálne hladiny sú nižšie ako 5 µg/ml.

Štúdie neurotoxicity vykonané s EVICELom potvrdili, že subdurálne podávanie u králikov nebolo spojené so žiadnym dôkazom neurotoxicity. Neurobehaviorálne pozorovania počas  $14 \pm 1$  dní neukázali žiadne abnormálne nálezy. Neboli pozorované žiadne makroskopické znaky lokálnej intolerancie ani žiadne makroskopické nálezy spojené s liečbou. Analýza cerebrospinálnej tekutiny neodhalila výrazné znaky zápalu.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

*Injekčná liekovka s ľudským fibrinogénom:*

Arginínhydrochlorid

Glycín

Chlorid sodný

Citrát sodný

Chlorid vápenatý

Voda na injekcie

*Injekčná liekovka s ľudským trombínom:*

Chlorid vápenatý

Ľudský albumín

Manitol

Octan sodný

Voda na injekcie

Každý ml obsahuje 11,6 – 12,9 mg sodíka.

### **6.2 Inkompatibility**

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

Schválená doba použitia EVICELU je 24 mesiacov pri uskladnení pri teplote  $\leq -18$  °C.

V rámci 24-mesačnej doby použitia po rozmrazení možno neotvorené injekčné liekovky uskladniť pri teplote 2 °C – 8 °C a chránené pred svetlom maximálne 30 dní. Injekčné liekovky možno uchovávať pri izbovej teplote maximálne 24 hodín.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Injekčné liekovky sa musia uchovávať vo vzpriamenej polohe.

Uchovávajú sa v mrazničke pri teplote -18 °C alebo nižšej. Injekčné liekovky uchovávajú sa v škatuľke na ochranu pred svetlom. Opätovne nezmrazujú sa.

Po rozmrazení sa neotvorené injekčné liekovky môžu uchovávať pri teplote 2 – 8 °C a chránené pred svetlom až 30 dní bez toho, aby sa počas tejto doby opätovne zmrazili. Na škatuľku treba napísať nový dátum expirácie vzťahujúci sa na uchovávanie pri teplote. Na konci tejto doby sa liek musí použiť alebo zlikvidovať.

Fibrinogénové a trombínové zložky sú stabilné pri izbovej teplote až 24 hodín. Keď už raz EVICEL dosiahol izbovú teplotu, nevkladajte ho znova do chladničky. Po natihnutí do aplikačnej pomôcky sa musia použiť okamžite.

Nepoužitý liek s izbovou teplotou znehodnoťte po 24 hodinách.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

EVICEL sa dodáva ako balenie s obsahom dvoch osobitných injekčných liekoviek (sklo typu I) s gumenými zátkami (typ I) a každá obsahuje 1 ml, 2 ml alebo 5 ml roztoku ľudského fibrinogénu a ľudského trombínu.

Aplikačná pomôcka a príslušné prídavné špičky sa dodávajú osobitne.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Návod na použitie je opísaný aj v písomnej informácii pre používateľov, v časti pre zdravotníckych pracovníkov.

Roztoky sú číre alebo slabo opalizujúce. Nemajú sa používať zakalené roztoky alebo roztoky s usadeninami.

### ▪ Rozmrazovanie:

Injekčné liekovky sa majú rozmraziť jedným z týchto spôsobov:

**2 – 8 °C** (chladnička): injekčné liekovky sa rozmrazia do 1 dňa, alebo

**20 – 25 °C** (izbová teplota): injekčné liekovky sa rozmrazia do 1 hodiny, alebo

**37 °C** (napr. vodný kúpeľ pomocou aseptickéj techniky alebo zahriatím injekčných liekoviek v ruke): injekčné liekovky sa majú rozmraziť do 10 minút a nesmú sa pri tejto teplote ponechať dlhšie ako 10 minút alebo až do úplného rozmrazenia. Teplota nesmie prekročiť 37 °C.

**Pred použitím musí mať liek teplotu 20 – 30 °C.**

EVICEL sa má používať len pomocou aplikačnej pomôcky EVICELU s označením CE a môžete sa rozhodnúť, či s pomôckou použijete prídavné špičky. Písomné informácie poskytujúce podrobný návod na použitie EVICELU spolu s aplikačnou pomôckou a voliteľnými prídavnými špičkami sa nachádzajú v balení aplikačnej pomôcky a prídavných špičiek. Prídavné špičky môžu používať iba osoby adekvátne zaškolené do laparoskopických, asistovaných laparoskopických alebo otvorených chirurgických zákrokov.

Obsah dvoch injekčných liekoviek natihnete do aplikačnej pomôcky podľa návodu na použitie na obale pomôcky. Obe injekčné striekačky sa majú naplniť rovnakým objemom a nemajú obsahovať vzduchové bubliny. Na prípravu EVICELU na podanie sa nevyžadujú žiadne ihly.

### ▪ Nanášanie kvapkaním

Držte špičku aplikátora čo najbližšie k povrchu tkaniva, ale bez toho aby sa počas aplikácie dotkla dotyku tkaniva, aplikujte jednotlivé kvapky na ošetrovanú plochu. Ak sa špička aplikátora upchá, špička katétra sa môže skracovať po 0,5 cm.

### ▪ Nanášanie rozprašovačom

Aby nevzniklo riziko potenciálne život ohrozujúcej vzduchovej alebo plynovej embólie, má sa EVICEL rozprašovať iba pomocou stlačeného plynu CO<sub>2</sub> (pozri nižšie uvedenú tabuľku).

Regulátor tlaku sa má používať v súlade s pokynmi výrobcu.

Pripojte krátku trubicu aplikačnej pomôcky k zasúvaciemu koncu luer-lock dlhej plynovej trubice. Samičku uzáveru luer-lock plynovej hadičky (s 0,2 µm bakteriostatickým filtrom) pripojte k regulátoru tlaku.

Pri aplikácii EVICELU pomocou rozprašovača sa musí zabezpečiť, aby tlak a vzdialenosť od tkaniva boli v rozsahoch odporúčaných držiteľom rozhodnutia o registrácii tohto lieku, ako sa uvádza v nasledujúcej tabuľke:

Chirurgický zákrok	Súprava rozprašovača, ktorý sa má použiť	Špičky aplikátora, ktoré sa majú použiť	Regulátor tlaku, ktorý sa má použiť	Odporúčaná vzdialenosť od cieľového tkaniva	Odporúčaná tlak rozprašovania
Otvorený chirurgický zákrok	Aplikátor EVICEL	6cm ohybná špička	Regulátor tlaku Omrix	10 – 15 cm	20 – 25 psi (1,4 – 1,7 bar)
		35cm pevná špička			
		45cm ohybná špička			
Laparoskopické zákroky		35cm pevná špička		4 – 10 cm	15 – 20 psi (1,0 – 1,4 bar)
		45cm ohybná špička			20 psi (1,4 bar)

Liek sa má rozprašovať na povrch tkaniva krátkymi dávkami (0,1– 0,2 ml), aby sa vytvárala tenká rovnomerná vrstva. EVICEL tvorí na aplikovanom povrchu priehľadný film.

Pri rozprašovaní EVICELU je potrebné monitorovať zmeny krvného tlaku, pulzu, saturácie kyslíka a hladiny CO<sub>2</sub> na konci výdychu vzhľadom na možnosť vzniku plynovej embólie.

Pri použití prídavných špičiek k tomuto lieku sa má dodržiavať návod na použitie špičiek.

#### ▪ **Likvidácia**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

EU/1/08/473/003

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 06 október 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 06 október 2013

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÝCH LIEČIV A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA BIOLOGICKÝCH LIEČIV A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

Ludský fibrinogén a ľudský trombín:  
Omrix Biopharmaceuticals Ltd.  
Plasma Fractionation Institute (Omrix-PFI)  
MDA Blood Bank  
Sheba Hospital  
Ramat Gan 5262000  
POB 888  
Kiryat Ono 5510801  
Izrael

### Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

- **Oficiálne uvoľnenie šarže**

Podľa článku 114 smernice 2001/83/ES, vykoná oficiálne uvoľnenie šarže štátne laboratórium alebo laboratórium určené na tento účel.

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (PRR)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom pláne riadenia rizík predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Je potrebné predložiť aktualizovaný plán riadenia rizík:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,

- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodickej aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie plánu riadenia rizík, môžu sa predložiť súčasne.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii je povinný predložiť aktualizovaný plán riadenia rizík do 16.12.2013.

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizík**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii je povinný zabezpečiť, že v čase rozhodnutia Európskej komisie pre tento postup (EMA/H/C/000898/A20/0018), bude všetkým používateľom nanášania tohto lieku rozprašovačom zabezpečený študijný materiál. Tento materiál ich bude informovať o:

- riziku život ohrozujúcej plynovej embólie, ak je liek rozprašovaný nesprávnym spôsobom
- tom, že sa smie používať len stlačený CO<sub>2</sub>
- obmedzení na otvorený chirurgický zákrok a – ak je možné presne posúdiť minimálnu 4 cm vzdialenosť rozprašovača - laparoscopia
- správnom tlaku a vzdialenosti od tkaniva v závislosti od druhu chirurgického zákroku (otvorený alebo laparoskopický)
- potrebe vysušiť ranu pred použitím lieku a to použitím štandardných techník (napr. striedavou aplikáciou tlakových obväzov, tampónov, použitím odsávacích pomôcok)
- potrebe pozorne sledovať hodnoty tlaku krvi, pulzovej frekvencie, saturácie kyslíka a hladiny CO<sub>2</sub> na konci výdychu kvôli výskytu plynovej embólie
- tom, ktorý regulátor (ktoré regulátory) by sa mal(i) použiť v súlade s odporučeniami od výrobcu a návodom na použitie

Materiál má obsahovať posledný súhrn charakteristických vlastností lieku a z najnovšieho príbalového letáku časť s názvom „Nasledujúce informácie sú určené len pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov“.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii je povinný ponúknuť vzdelávací program všetkým používateľom nanášania tohto lieku rozprašovaním. Program by ich mal vyškoliť v rozsahu zmieneneho študijného materiálu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí presný obsah a formát študijného materiálu a vzdelávacieho programu dohodnúť s príslušným národným kompetentným orgánom.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí zabezpečiť, že v súlade s rozhodnutím Európskej komisie pre postup EMA/H/C/000898/A20/0018 bude všetkým používateľom nanášania tohto lieku rozprašovaním poskytnuté:

- značenie na regulátor tlaku, ktoré bude informovať o správnych hodnotách tlaku a vzdialenostiach pri otvorených a laparoskopických chirurgických zákrokoch,
- kartička s varovaním, ktorá bude informovať o správnych hodnotách tlaku a vzdialenostiach pri rozprašovaní pri otvorených a laparoskopických chirurgických zákrokoch,
- štítok poskytujúci návod na použitie, ktorý sa má umiestniť na vzduchovú hadičku zariadenia. Pokiaľ je štítok už súčasťou lieku, má byť integrovaný v informáciách ku lieku procesom obmeny.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží správu o realizácii týchto opatrení do 16. decembra 2013 v kontexte s periodickej aktualizovanou správou o bezpečnosti lieku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí zabezpečiť, že v období 2 rokov od rozhodnutia Európskej komisie pre tento postup (EMA/H/C/000898/A20/0018) sa liek smie používať len s regulátorom tlaku s limitovaným maximálnym tlakom 1,7 baru.

**PRÍLOHA III**  
**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**



## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Kartónová škatuľka obsahujúca 2 injekčné liekovky

### 1. NÁZOV LIEKU

EVICEL roztoky na tkanivové lepidlo

### 2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)

Roztoky na tkanivové lepidlo

Liečivá sú:

Zložka 1: 1 injekčná liekovka obsahujúca 1 ml ľudského koagulovateľného proteínu (50 – 90 mg/ml)

Zložka 2: 1 injekčná liekovka obsahujúca 1 ml ľudského trombínu (800 – 1200 IU/ml).

Liečivá sú:

Zložka 1: 1 injekčná liekovka obsahujúca 2 ml ľudského koagulovateľného proteínu (50 – 90 mg/ml)

Zložka 2: 1 injekčná liekovka obsahujúca 2 ml ľudského trombínu (800 – 1200 IU/ml).

Liečivá sú:

Zložka 1: 1 injekčná liekovka obsahujúca 5 ml ľudského koagulovateľného proteínu (50 – 90 mg/ml)

Zložka 2: 1 injekčná liekovka obsahujúca 5 ml ľudského trombínu (800 – 1200 IU/ml).

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ľudský fibrinogén: arginínhydrochlorid, glycín, chlorid sodný, citrát sodný, chlorid vápenatý, voda na injekcie.

Ľudský trombín: chlorid vápenatý, ľudský albumín, manitol, octan sodný, voda na injekcie.

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Roztoky na tkanivové lepidlo

Liečivá sú:

Zložka 1: 1 injekčná liekovka obsahujúca 1 ml ľudského koagulovateľného proteínu (50 – 90 mg/ml)

Zložka 2: 1 injekčná liekovka obsahujúca 1 ml ľudského trombínu (800 – 1200 IU/ml).

Liečivá sú:

Zložka 1: 1 injekčná liekovka obsahujúca 2 ml ľudského koagulovateľného proteínu (50 – 90 mg/ml)

Zložka 2: 1 injekčná liekovka obsahujúca 2 ml ľudského trombínu (800 – 1200 IU/ml).

Liečivá sú:

Zložka 1: 1 injekčná liekovka obsahujúca 5 ml ľudského koagulovateľného proteínu (50 – 90 mg/ml)

Zložka 2: 1 injekčná liekovka obsahujúca 5 ml ľudského trombínu (800 – 1200 IU/ml).

**5. SPÔSOB A CESTA(CESTY)PODANIA**

Na epiléziové použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

Nepoužívajte intravaskulárne.

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte vo vzpriamenej polohe.  
Po rozmrazení opäť nezmrazujte.  
Uchovávajte v škatuľke na ochranu pred svetlom pri teplote -18 °C alebo nižšej. Po rozmrazení uchovávajte neotvorené injekčné liekovky v škatuľke pri teplote 2 – 8 °C až do 30 dní od dátumu:

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Všetok nepoužitý liek sa má zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

#### **14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

#### **15. POKYNY NA POUŽITIE**

#### **16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

#### **17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

#### **18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC:

SN:

NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**Štítok injekčnej liekovky**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA**

Ludský fibrinogén:

EVICEL roztoky na tkanivové lepidlo

Zložka 1: ľudský koagulovateľný proteín 50 – 90 mg/ml

**2. SPÔSOB PODANIA**

Na epiléziové použitie.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

1 ml

2 ml

5 ml

**6. INÉ**

Používa sa ako dvojzložkový liek spolu s priloženou pomôckou.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**Štítok injekčnej liekovky**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY)PODANIA**

Ludský trombín:

EVICEL roztoky na tkanivové lepidlo

Zložka 2: ľudský trombín 800 - 1200 IU/ml

**2. SPÔSOB PODANIA**

Na epiléziové použitie.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

1 ml

2 ml

5 ml

**6. INÉ**

Používa sa ako dvojzložkový liek spolu s priloženou pomôckou.

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **Písomná informácia pre používateľa: Informácie pre pacienta**

### **EVICEL roztoky na tkanivové lepidlo**

Ľudský fibrinogén, ľudský trombín

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo sestru. To sa týka aj akýchkoľvek možných vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

#### **V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:**

1. Čo je EVICEL a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete EVICEL
3. Ako používať EVICEL
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať EVICEL
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je EVICEL a na čo sa používa**

EVICEL je tkanivové lepidlo z ľudského fibrínu, ktoré sa dodáva ako balenie obsahujúce dve samostatné injekčné liekovieky a každá obsahuje 1 ml, 2 ml alebo 5 ml roztoku (ľudského fibrinogénu a ľudského trombínu v uvedenom poradí).

Aplikačná pomôcka a príslušné prídavné špičky sa dodávajú osobitne.

Fibrinogén je koncentrát koagulovateľného proteínu a trombín je enzým spôsobujúci zhlukovanie koagulovateľného proteínu. Po tom, ako sa tieto dve zložky zmiešajú dohromady, okamžite koagulujú (vyzrážajú sa).

EVICEL sa aplikuje počas chirurgických operácií na zníženie krvácania a presakovania počas operácie a po nej.

EVICEL sa môže použiť v cievnej chirurgii a v chirurgických zákrokoch vykonávaných na zadnej brušnej stene. EVICEL sa môže použiť aj na podporu vodotesného uzatvorenia cerebrálnych obalov (dura mater) počas neurochirurgických zákrokov, keď sú iné chirurgické techniky nepostačujúce.

Nakvapká alebo nastrieka sa na chirurgický rez tkaniva, kde vytvára tenkú vrstvu, ktorá tkanivo spája a/alebo zastavuje krvácanie.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete EVICEL**

##### **Nepoužívajte EVICEL**

- Ak ste alergický (precitlivený) na lieky vyrábané z ľudskej krvi alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek EVICELU (uvedené v časti 6). Znakmi takých reakcií sú žihľavka, vyrážky, tlak na



- hrudníku, dýchavičnosť, pokles krvného tlaku a problémy s dýchaním. Ak sa vyskytnú tieto symptómy, podávanie sa musí okamžite prerušiť.
- EVICEL sa nesmie používať pri endoskopickom chirurgickom zákroku. Pre laparoskopiu pozri odporúčania uvedené nižšie.
  - EVICEL sa nesmie používať na utesnenie šitia v dura mater, ak sú medzery po šití väčšie ako 2 mm.
  - EVICEL sa nesmie používať ako lepidlo na fixáciu durálnych záplat.
  - EVICEL sa nesmie použiť ako tkanivové lepidlo, keď nie je možné dura mater zošiť.

### Upozornenia a opatrenia

- Aby sa predišlo riziku vzniku potenciálne smrteľnej vzduchovej alebo plynovej embólie, musí sa EVICEL rozprašovať iba pomocou plynu CO<sub>2</sub> pod tlakom.
- Pred aplikáciou EVICELU musí byť povrch oblasti rany vysušený pomocou štandardných techník (napr. striedavou aplikáciou tlakových obväzov, tampónov, použitím odsávacích pomôcok).
- Ak sa EVICEL používa počas chirurgického zákroku, chirurg musí zaistiť, že sa aplikuje len na povrch tkaniva. EVICEL sa nesmie vpichnúť do tkaniva ani do cievy, lebo by to mohlo spôsobiť zrazeniny, a to by mohlo mať smrteľné následky.
- Používanie EVICELU nebolo skúmané v počas nasledujúcich zákrokov, a preto nie sú k dispozícii žiadne informácie, ktoré by dokázali jeho účinnosť pri týchto zákrokoch:
  - spájanie tkanív
  - operácie mozgu alebo miechy okrem podpory vodotesného zatvorenia cerebrálnych obalov (dura mater)
  - kontrola krvácania žalúdka alebo čriev prostredníctvom aplikovania lieku endoskopom (trubicou)
  - pripojenie chirurgických náhrad k črevám.
  - utesnenie pri transsfenoidálnych a otoneurochirurgických zákrokoch
- Či by rádioterapia mohla ovplyvniť účinnosť fibrínového tkanivového lepidla použitého na utesnenie šitia pri zatvorení dura mater, nie je známe.
- V klinických štúdiách nebolo hodnotené použitie EVICELU u pacientov počas neurochirurgických zákrokov, ktorí sú zároveň ošetrovaní implantátmi alebo durálnymi záplatami.
- Pred aplikáciou EVICELU na utesnenie durálneho šitia musí byť krvácanie pod kontrolou.
- EVICEL sa bude aplikovať v tenkej vrstve. Nadmerná hrúbka zrazeniny môže negatívne narušiť pôsobenie lieku a proces hojenia rany.

Pri použití rozprašovačov využívajúcich regulátor tlaku pri podávaní EVICELU sa vyskytla život ohrozujúca vzduchová alebo plynová embólia. Táto udalosť zrejme súvisí s použitím rozprašovača s vyšším ako odporúčaným tlakom a/alebo v tesnej blízkosti k povrchu tkaniva. Nanášanie EVICELU rozprašovačom sa má vykonávať len v prípade, ak je možné správne odhadnúť vzdialenosť rozprašovania, najmä počas laparoskopie. Vzdialenosť rozprašovania od tkaniva a tlak majú byť v rámci rozsahov odporúčaných výrobcom (pozri tabuľku v časti Návod na použitie). Pri rozprašovaní lieku EVICEL je potrebné monitorovať zmeny krvného tlaku, pulzu, saturácie kyslíka a hladiny CO<sub>2</sub> na konci výdychu vzhľadom na možnosť vzniku vzduchovej alebo plynovej embólie. Rozprašovače a prídavné špičky poskytujú návod na použitie s odporúčaniami ohľadne rozsahov tlaku a blízkosti k povrchu tkaniva, ktoré sa musia dôkladne dodržiavať.

- Aby sa zabezpečila aplikácia EVICELU výlučne na ošetrovanú oblasť, okolité plochy sa majú chrániť.
- Môžu sa objaviť reakcie precitlivenosti alergického typu, ako v prípade všetkých liekov obsahujúcich proteíny. Medzi príznaky takýchto reakcií patria žihľavka, vyrážky, tlak na hrudníku, dýchavičnosť, pokles krvného tlaku a anafylaxia. V prípade výskytu týchto príznakov je nevyhnutné okamžite prerušiť podávanie lieku.
- Ak sa lieky vyrábajú z ľudskej krvi alebo plazmy, vykonávajú sa určité opatrenia, s cieľom zabrániť prenosu infekcií na pacientov. K týmto patrí starostlivý výber darcov krvi a plazmy, aby bolo isté, že riziko prenosu infekcií je vylúčené a skúšky každého odberu krvi a zmesi plazmy, či neobsahujú znaky vírusov/infekcií. Výrobcovia týchto liekov robia počas spracovania krvi a plazmy tiež také kroky, ktoré dokážu vírusy inaktivovať alebo odstrániť. Napriek týmto opatreniam, možnosť prenosu infekcie pri podávaní liekov pripravených z ľudskej krvi alebo plazmy sa nedá úplne vylúčiť. Vztahuje sa to aj na neznáme alebo nové vírusy alebo iné typy infekcií.

Opatrenia prijaté pri výrobe fibrinogénu a trombínu sa považujú za účinné pre vírusy obalené lipidmi, ako napr. vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV), vírus hepatitídy B a vírus hepatitídy C, a tiež neobalený vírus hepatitídy A. Tieto prijaté opatrenia nemusia byť dostačujúce proti parvovírusu B19. Infekcia parvovírusom B19 môže byť závažná pre tehotné ženy (infekcia plodu) a pre osoby so zníženou imunitou alebo s určitým typom anémie (napr. kosáčiková anémia alebo hemolytická anémia).

Zdravotnícky personál zaznamená názov a číslo výrobnej šarže lieku, aby sa dal vysledovať každý možný zdroj infekcie.

### **Iné lieky a EVICEL**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či možno budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Neexistuje dostatok informácií, aby sa dalo zistiť, či sú s použitím EVICELU počas tehotenstva alebo dojčenia spojené nejaké osobitné riziká. Keďže sa EVICEL používa počas chirurgickej operácie, ak ste tehotná alebo dojčíte, musíte sa porozprávať o celkových rizikách operácie so svojim lekárom.

### **Pediatrické použitie**

K dispozícii sú pediatrické údaje na to, aby mohli podporiť bezpečnosť a účinnosť EVICELU u detí.

## **3. Ako používať EVICEL**

Lekár, ktorý vás lieči, použije EVICEL počas chirurgického zákroku. Počas operácie lekár pomocou aplikačnej pomôcky nakvapká alebo nastrieka EVICEL na živé tkanivo. Tento spôsob umožňuje podávanie rovnakých množstiev zložiek EVICELU v rovnakom čase a zaisťuje, aby sa rovnomerne premiešali, čo je pre tkanivové lepidlo dôležité kvôli optimálnemu účinku.

Množstvo použitého EVICELU závisí od veľkosti povrchu liečeného tkaniva počas operácie. Liek sa nakvapká na tkanivo vo veľmi malých množstvách alebo sa rozpráši krátkymi dávkami (0,1 – 0,2 ml) tak, aby sa vytvorila tenká rovnomerná vrstva. Ak aplikácia jednej vrstvy EVICELU okamžite nezastaví krvácanie, môže sa aplikovať druhá vrstva.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého. Nasledovné nežiaduce udalosti, ktoré sa prejavili počas klinických štúdií, sa považovali za súvisiace s použitím EVICELU:

##### Najzávažnejšie vedľajšie účinky

- Vodnatá tekutina vytekajúca z vašej rany alebo nosa (môže ísť o únik mozgovo-miechového moku/výtoku mozgovo-miechového moku z nosa). Frekvencia týchto nežiaducich účinkov bola častá (môžu postihnúť 1 z 10 ľudí).
- Bolesť hlavy, nevoľnosť a vracanie (kvôli subdurálnemu hydrómu, čo znamená nahromadenie mozgovo-miechového moku v subdurálnom priestore). Frekvencia tohto nežiaduceho účinku bola menej častá (môže postihnúť 1 zo 100 ľudí).
- Horúčka alebo dlhšiu dobu trvajúca zápcha, nadúvanie (kvôli brušnému abscesu). Frekvencia tohto nežiaduceho účinku bola častá (môže postihnúť 1 z 10 ľudí).
- Hromadenie mozgovo-miechového moku medzi tkanivami v okolí durálnej vrstvy v dôsledku výtoku moku, ktorý normálne obaluje mozog (pseudomeningokéla). Frekvencia tohto nežiaduceho účinku bola menej častá (môže postihnúť 1 zo 100 ľudí).
- Necitlivosť alebo bolesť v končatinách, zmeny farby kože (z dôvodu upchatia štepu alebo trombózy). Frekvencia tohto nežiaduceho účinku bola menej častá (môže postihnúť 1 zo 100 ľudí).

Pokiaľ ste pociťovali ktorýkoľvek z vyššie uvedených príznakov alebo akékoľvek príznaky súvisiace s vašou operáciou, ihneď kontaktujte svojho lekára alebo chirurga. Ak sa necítite dobre, informujte o tom okamžite svojho lekára, aj keď by ste mali iné ako uvedené príznaky.

##### *Ďalšie vedľajšie účinky*

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré boli hlásené počas klinických skúšok s EVICELom ako časté (t.j. môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí), zahŕňali horúčku a ťažkosti so zrážaním krvi. Frekvencia uvedených nežiaducich účinkov bola častá.

Vedľajšie účinky, ktoré boli počas klinického skúšania EVICELU menej časté (t.j. môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí), zahŕňali meningitídu, hromadenie mozgovo-miechového moku v dutinách mozgu (hydrocefalus), infekciu, nahromadenie krvi (hematóm), opuch, znížený hemoglobín a pooperačné komplikácie v mieste rany (vrátane krvácania či infekcie).

EVICEL je fibrínové tkanivové lepidlo. Fibrínové tkanivové lepidlá môžu v zriedkavých prípadoch (až 1 pacient z 1 000 ľudí) spôsobovať alergickú reakciu. Ak budete mať alergickú reakciu, mohli by ste mať jeden alebo viacero z týchto príznakov: kožnú vyrážku alebo žihľavku, tlak na hrudníku, zimnicu, návaly horúčavy, bolesť hlavy, nízky tlak krvi, letargiu, nevoľnosť, nepokoj, zvýšenú srdcovú frekvenciu, mravčenie, vracanie alebo dýchavičnosť. Doposiaľ neboli u pacientov liečených EVICELom hlásené žiadne alergické reakcie.

Existuje aj teoretická možnosť, že u pacienta môžu vzniknúť protilátky voči proteínom v EVICELI, ktoré by zrážanie krvi mohli potenciálne narúšať. Frekvencia takýchto udalostí nie je známa (nie je možné ju stanoviť z dostupných dát).

##### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. Patria sem aj akékoľvek vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať EVICEL

Uchovávajúte tento liek mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie uvedenom na štítku, ako aj na škatuľke za označením „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Injekčné liekovky sa musia uchovávať vo vzpriamenej polohe.

Uchovávajúte v mrazničke pri teplote -18 °C alebo nižšej.

Injekčné liekovky uchovávajúte v škatuľke na ochranu pred svetlom. Opätovne nezmrazujte.

Po rozmrazení sa neotvorené injekčné liekovky môžu uchovávať pri teplote 2 – 8 °C a chránené pred svetlom až 30 dní, pričom sa nesmú počas tejto doby opäť zmrazovať. Na škatuľku treba napísať nový dátum expirácie vzťahujúci sa na uchovávanie pri teplote. Na konci tejto doby sa liek musí použiť alebo zlikvidovať.

Fibrinogénové a trombínové zložky sú pri izbovej teplote stabilné až 24 hodín. Keď už raz EVICEL dosiahol izbovú teplotu, nevkladajte ho znova do chladničky.

Po natihnutí do aplikačnej pomôcky sa musia okamžite použiť. Nepoužitý liek s izbovou teplotou znehodnotíte po 24 hodinách.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo EVICEL obsahuje

Liečivá sú:

Zložka 1: Ľudský koagulovateľný proteín (50 – 90 mg/ml)

Zložka 2: Ľudský trombín (800 – 1 200 IU/ml)

### Ďalšie zložky sú:

Zložka 1: arginínhydrochlorid, glycín, chlorid sodný, citrát sodný, chlorid vápenatý a voda na injekcie.

Zložka 2: chlorid vápenatý, ľudský albumín, manitol, octan sodný a voda na injekcie.

### Veľkosť balenia

EVICEL sa dodáva v týchto veľkostiach balenia: 2 x 1 ml, 2 x 2 ml a 2 x 5 ml.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh vo všetkých krajinách.

### Ako vyzerá EVICEL a obsah balenia

EVICEL je tkanivové lepidlo z ľudského fibrínu, ktoré sa dodáva ako balenie obsahujúce dve samostatné injekčné liekovky a každá obsahuje 1 ml, 2 ml alebo 5 ml roztoku ľudského fibrinogénu a ľudského trombínu.

Aplikačná pomôcka a príslušné prídavné špičky sa dodávajú osobitne.

Fibrinogén a trombín sú balené spolu ako dve injekčné liekovky a každá obsahuje rovnaký objem (1 ml, 2 ml alebo 5 ml) zmrazeného sterilného roztoku, ktorý je po rozmrazení bezfarebný alebo žltkastý. Fibrinogén je koncentrát koagulovateľného proteínu a trombín je enzým, ktorý spôsobuje zhlukovanie koagulovateľného proteínu. Potom, ako sa tieto dve zložky zmiešajú, okamžite koagulujú (vyzrážajú sa).

## **Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

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

**Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.**

---

Nasledujúce informácie sú určené len pre zdravotníckych pracovníkov.

## **NÁVOD NA POUŽITIE**

### **Toto si prečítajte pred otvorením balenia**

EVICEL sa dodáva v sterilných baleniach a preto je dôležité používať *len* nepoškodené balenia, ktoré neboli otvorené (dodatočná sterilizácia nie je možná).

### **Príprava**

Na prípravu EVICELU na podanie sa nevyžadujú žiadne ihly. Nasajte obsah dvoch injekčných liekoviek do aplikačnej pomôcky podľa pokynov na použitie, ktorý sa nachádza v obale pomôcky. Obe striekačky majú byť naplnené rovnakými objemami a nemajú obsahovať vzduchové bubliny. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami. Roztoky majú byť číre alebo slabo opalizujúce. Nepoužívajte zakalené roztoky alebo roztoky s usadeninami.

## **UCHOVÁVANIE EVICELU**

Schválený čas použiteľnosti EVICELU je 24 mesiacov pri uskladnení pri teplote  $\leq -18$  °C. V rámci 24-mesačnej doby použitia po rozmrazení možno neotvorené injekčné liekovky uskladniť pri teplote 2 °C – 8 °C a chránené pred svetlom maximálne 30 dní. Komponenty fibrinogénu a trombínu sú stabilné pri izbovej teplote maximálne 24 hodín.

Injekčné liekovky sa musia uchovávať vo vzpriamenej polohe.  
Nepoužívajte po dátume expirácie uvedenom na škatuľke a etikete.  
Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

### **Fibrinogén a trombín:**

#### **Dlhodobé uchovávanie**

Uchovávajte v mrazničke pri teplote -18 °C alebo nižšej. Nepoužívajte po dátume expirácie uvedenom na škatuľke.

#### **Krátkodobé uchovávanie**

Uchovávajte pri teplote 2 – 8 °C (v chladničke), nie dlhšie ako 30 dní. Deň, kedy sa začalo uchovávanie v chladničke, sa má vyznačiť na škatuľke na určené miesto. Opätovne nezmrazujte.

Fibrinogén a trombín sú stabilné pri izbovej teplote 24 hodín, ale v prípade, že boli natiiahnuté do aplikačnej pomôcky, musia sa použiť okamžite.

### **Aplikačná pomôcka:**

Uchovávajte pri izbovej teplote, oddelene od fibrinogénu a trombínu.

## ▪ **Rozmrazovanie**

Injekčné liekovky sa majú rozmraziť jedným z týchto spôsobov:

**2 – 8 °C** (chladnička): injekčné liekovky sa rozmrazia do 1 dňa alebo

**20 – 25 °C** (izbová teplota): injekčné liekovky sa rozmrazia do 1 hodiny, alebo

**37 °C** (napr. vodný kúpeľ pomocou aseptickkej techniky alebo zahriatím injekčných liekoviek v ruke): liekovky sa majú rozmraziť do 10 minút a nesmú sa pri tejto teplote ponechať dlhšie ako 10 minút alebo až do úplného rozmrazenia. Teplota nesmie prekročiť 37°C.

**Pred použitím musí mať liek teplotu 20 – 30 °C.**

## ▪ **Príprava**

Roztoky sú číre alebo slabo opalizujúce. Nepoužívajte zakalené roztoky alebo roztoky s usadeninami.

EVICEL sa má používať iba pomocou aplikačnej pomôcky EVICELu s označením CE a môžete sa rozhodnúť, či k pomôcke chcete špičky ako príslušenstvo. Písomné informácie poskytujúce podrobný návod na použitie EVICELU spolu s aplikačnou pomôckou a voliteľnými prídavnými špičkami sa nachádzajú v balení aplikačnej pomôcky a prídavných špičiek. Prídavné špičky môžu používať iba osoby adekvátne zaškolené do laparoskopických, asistovaných laparoskopických alebo otvorených chirurgických zákrokov. Liek by mal byť rekonštituovaný a podávaný v súlade s pokynmi a s odporúčanými pomôckami pre tento liek.

Aby sa predišlo riziku vzniku potenciálne život ohrozujúcej vzduchovej alebo plynovej embólie, má sa EVICEL rozprašovať iba pomocou CO<sub>2</sub> pod tlakom.

Obsah dvoch injekčných liekoviek natiahnite do aplikačnej pomôcky podľa návodu na použitie v obale pomôcky. Obe injekčné striekačky majú byť naplnené rovnakým objemom, a nemajú obsahovať vzduchové bubliny. Na prípravu EVICELU na podanie sa nevyžadujú žiadne ihly.

Pred aplikáciou EVICELU musí byť povrch oblasti rany vysušený pomocou štandardných techník (napr. striedavou aplikáciou tlakových obväzov, tampónov, použitím odsávacích pomôcok).

## ▪ **Nanášanie kvapkaním**

Držte špičku aplikátora čo najbližšie k povrchu tkaniva, ale bez toho, aby sa počas aplikácie dotkla tkaniva a jednotlivé kvapky aplikujte na ošetrovanú plochu. Ak sa špička aplikátora upchá, špička katétra sa môže skracovať po 0,5 cm.

## ▪ **Nanášanie rozprašovačom**

EVICEL sa musí rozprašovať len pomocou CO<sub>2</sub> pod tlakom.

Pripojte krátku trubicu aplikačnej pomôcky k zasúvaciemu koncu luer-lock dlhej plynovej trubice. Samičku uzáveru luer-lock plynovej hadičky (s 0,2 µm bakteriostatickým filtrom) pripojte k regulátoru tlaku.

Regulátor tlaku sa má používať v súlade s pokynmi výrobcu.

Pri aplikácii EVICELU pomocou rozprašovača skontrolujte, či používate tlak a vzdialenosť od tkaniva, ktoré sú v rozsahoch odporúčaných výrobcom.

Chirurgický zákrok	Súprava rozprašovača, ktorý sa má použiť	Špičky aplikátora, ktoré sa majú použiť	Regulátor tlaku, ktorý sa má použiť	Vzdialenosť od cieľového tkaniva	Tlak rozprašovania
Otvorený chirurgický zákrok	Aplikátor EVICEL	6cm ohybná špička	Regulátor tlaku Omrix	10 – 15 cm	20 – 25 psi (1,4 – 1,7 bar)
		35cm pevná špička			
		45cm ohybná špička			
Laparoskopické zákroky		35cm pevná špička		4 – 10 cm	15 – 20 psi (1,0 – 1,4 bar)
		45cm ohybná špička			20 psi (1,4 bar)

Liek sa má rozprašovať na povrch tkaniva krátkymi dávkami (0,1 – 0,2 ml), aby sa vytvárala tenká rovnomerná vrstva. EVICEL vytvára na aplikovanom povrchu priehľadný film.

Pri rozprašovaní EVICELU je potrebné monitorovať zmeny krvného tlaku, pulzu, saturácie kyslíka a hladiny CO<sub>2</sub> na konci výdychu vzhľadom na možnosť vzniku plynovej embólie.

#### ▪ Likvidácia

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.