

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

EVICEL raztopini za lepilo

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Učinkovine so naslednje:

	1 ml viala	2 ml viala	5 ml viala
Raztopina 1 humana koagulacijska beljakovina, ki vsebuje predvsem fibrinogen in fibronektin*	50–90 mg	100–180 mg	250–450 mg
Raztopina 2 humani trombin	800–1200 i.e.	1600–2400 i.e.	4000–6000 i.e.

* Skupna količina beljakovin je 80–120 mg/ml

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopini za lepilo

Bistri ali rahlo motni raztopini.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo EVICEL je indicirano kot podporno zdravljenje za izboljšanje hemostaze pri kirurških posegih, kjer standardne kirurške tehnike ne zadoščajo (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo EVICEL je indicirano tudi pri odraslih za podporo šivom za doseganje hemostaze pri žilnih kirurških posegih in za lepljenje šivov pri zapiranju dure.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo EVICEL lahko uporabljajo le izkušeni kirurgi, usposobljeni za uporabo zdravila EVICEL.

Odmerjanje

Količina zdravila EVICEL, ki se uporabi, ter pogostnost uporabe se vedno določata glede na obstoječe klinične potrebe bolnika.

Uporabljeni odmerek je odvisen od spremenljivk, ki so med drugim vrsta kirurškega posega, velikost področja, način nameravane aplikacije in število nanosov.

Nanos zdravila določi lečeči zdravnik za vsakega bolnika posamezno. V kontroliranih kliničnih preskušanjih v žilni kirurgiji je bil volumen posameznega odmerka do 4 ml; pri lepljenju šivov za zapiranje dure so uporabljali odmerke do 8 ml, pri retroperitonealnih ali intraabdominalnih kirurških posegih pa je bil volumen posameznega odmerka do 10 ml. Vendar bo morda treba pri določenih posegih (npr. poškodbe jeter) uporabiti večje volumne.

Začetni uporabljeni volumen zdravila na izbranem anatomskem mestu ali površini mora biti dovolj velik, da pokrije celotno ciljno področje nanosa. Če je treba, se lahko nanašanje ponovi.

Način uporabe

Zdravilo EVICEL je namenjeno za epilezijsko uporabo.

Za navodila glede priprave zdravila pred nanosom glejte poglavje 6.6. Zdravilo se sme nanašati po navodilih in s pripomočki, priporočenimi za to zdravilo (glejte poglavje 6.6).

Pred nanosom zdravila EVICEL je treba površino rane osušiti s standardnimi tehnikami (npr. z večkratno aplikacijo kompres, blazinic, z uporabo sesalnih pripomočkov).

Da bi se izognili tveganju za nastanek potencialno smrtno nevarne zračne ali plinske embolije, pršite zdravilo EVICEL samo s plinom CO₂ pod tlakom. Za nanašanje razpršila glejte poglavji 4.4 in 6.6, ki vsebujeta posebna priporočila v zvezi z zahtevanim tlakom in razdaljo od tkiva glede na kirurški poseg in dolžino konice aplikatorja.

Pediatrična populacija

Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8 in 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

4.3 Kontraindikacije

Zdravila EVICEL ne smete uporabiti intravaskularno.

Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravila EVICEL pri endoskopskih posegih ne smete nanašati s pršenjem. Za laparoskopijo glejte poglavje 4.4.

Zdravila EVICEL ne smete uporabiti za lepljenje šiva v duri, če so po šivanju odprtine, večje od 2 mm.

Zdravila EVICEL ne smete uporabiti kot lepilo za pritrjanje duralnih presadkov.

Zdravila EVICEL ne smete uporabiti kot lepilo, če dure ni mogoče šivati.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Zdravilo EVICEL je namenjeno samo za epilezijsko uporabo. Ne sme se ga uporabljati intravaskularno.

Če zdravilo nenamerno uporabite intravaskularno, lahko pride do življenjsko nevarnega tromboemboličnega zapleta.

Opisani so pojavi zračne ali plinske embolije ob uporabi pršilnikov z regulatorjem tlaka za uporabo zdravila EVICEL.

Zdi se, da je ta pojav povezan z uporabo pršilnika s tlaki, ki so višji od priporočenega, ali/in z uporabo v neposredni bližini tkivne površine.

Zdravilo EVICEL se s pršenjem lahko nanaša le, kadar je mogoče natančno presoditi razdaljo od pršilnika, zlasti med laparoskopijo. Razdalja med pršilnikom in tkivom ter tlak CO₂ morata biti v razponih, ki jih priporoča izdelovalec (za tlak in razdaljo glejte tabelo v poglavju 6.6) .

Med pršenjem zdravila EVICEL je treba spremljati spremembe krvnega tlaka, srčnega utripa, nasičenosti s kisikom in izdihanega CO₂ zaradi možnosti pojava plinske embolije.

Če uporabljate dodatne nastavke, upoštevajte navodila za njihovo uporabo.

Pred nanašanjem zdravila EVICEL morate dele telesa, ki so zunaj zelenega območja nanašanja zdravila, ustrezno zaščititi (prekriti), da preprečite lepljenje tkiv na neželenih mestih.

Zdravilo EVICEL je treba nanesti v tankem sloju. Če je strdek predebel, lahko to negativno vpliva na učinkovitost zdravila in na proces celjenja rane.

Na voljo ni dovolj podatkov, ki bi podpirali uporabo tega zdravila za lepljenje tkiv, uporabo prek fleksibilnega endoskopa za zdravljenje krvavitve ali pri gastrointestinalnih anastomozah.

Kot pri vseh beljakovinskih zdravilih so možne preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa. Znaki preobčutljivostnih reakcij so med drugim koprivnica, generalizirana urtikarija, stiskanje v prsih, sopenje, hipotenzija in anafilaksija. Če se pojavijo ti simptomi, morate uporabo nemudoma prekiniti.

V primeru šoka morate uvesti standardno zdravljenje.

Sočasna uporaba zdravila EVICEL za lepljenje duralnih šivov s presadki iz umetnih materialov ali duralnimi presadki v kliničnih študijah ni bila ovrednotena.

Uporaba zdravila EVICEL pri bolnikih, ki so se sedem dni po posegu zdravili z radioterapijo, ni bila ovrednotena. Ni znano, ali zdravljenje s sevanjem vpliva na učinkovitost fibrinskega lepila, kadar se ta uporablja za lepljenje šivov pri zapiranju dure.

Pred nanosom zdravila EVICEL za lepljenje duralnih šivov je treba doseči popolno hemostazo.

Uporaba zdravila EVICEL kot lepila pri transfenoidnih in otonevrokirurških posegih ni bila preučena.

Standardni ukrepi za preprečevanje okužb zaradi uporabe zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, so selekcija darovalcev, presejanje posameznih odvzetih enot in združene plazme za specifične označevalce okužbe in vključevanje učinkovitih proizvodnih stopenj za inaktivacijo/odstranitev virusov. Kljub temu pri uporabi zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, ni možno povsem izključiti možnosti prenosa povzročiteljev nalezljivih bolezni, tudi tistih, ki do danes še niso poznani, porajajočih se virusov ali drugih povzročiteljev bolezni.

Ukrepi, ki se izvajajo, štejejo za učinkovite proti virusom z ovojnico, kot so HIV, virus hepatitisa C in virus hepatitisa B, ter proti virusu hepatitisa A, ki je brez ovojnice. Ukrepi, ki se izvajajo, so morda manj učinkoviti proti virusom brez ovojnice, kot je parvovirus B19. Okužba s parvovirusom B19 je lahko resna pri nosečnicah (okužba ploda) in posameznikih z oslabljenim imunskim sistemom ali povečano eritropoezo (npr. hemolitična anemija).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Tako kot podobna zdravila ali raztopine trombina lahko zdravilo EVICEL denaturirajo raztopine z alkoholom, jodom ali težkimi kovinami (npr. antiseptiki). Takšne snovi je treba pred uporabo zdravila čimbolj odstraniti.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Varnost uporabe fibrinskih lepil/hemostatikov pri ženskah med nosečnostjo ali dojenjem ni potrjena z nadzorovanimi kliničnimi preskušnji. Podatki iz študij na živalih ne zadoščajo za oceno varnosti glede reprodukcije, razvoja zarodka ali plodu, poteka gestacije ter peri- in postnatalnega razvoja. Zato se sme zdravilo EVICEL uporabljati pri nosečnicah in doječih materah samo, kadar je to nedvomno potrebno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

V redkih primerih so pri bolnikih, zdravljenih s fibrinskimi lepili/hemostatiki, možne preobčutljivostne ali alergijske reakcije (ki lahko vključujejo angioedem, pekoč in zbadajoč občutek na mestu uporabe, bronhospazem, mrazenje, zardevanje, generalizirano urtikarijo, glavobol, koprivnico, hipotenzijo, letargijo, slabost, nemir, tahikardijo, stiskanje v prsih, mravljinčenje, bruhanje, sopenje). V posamičnih primerih so se te reakcije stopnjevale do resne oblike anafilaksije. Take reakcije lahko nastopijo zlasti pri ponavljajoči uporabi zdravila ali pri bolnikih, za katere je znano, da so preobčutljivi za sestavine zdravila..

V redkih primerih se lahko razvijejo protitelesa proti sestavinam fibrinskih lepil/hemostatikov.

Nenamerno intravaskularno injiciranje lahko povzroči tromboembolični dogodek in diseminirano intravaskularno koagulacijo, prav tako pa obstaja tveganje za anafilaktično reakcijo (glejte poglavje 4.4).

Opisani so pojavi življenjsko nevarne zračne ali plinske embolije ob uporabi pršilnikov z regulatorjem tlaka za uporabo zdravila EVICEL. Zdi se, da je ta pojav povezan z uporabo pršilnika s tlaki, ki so višji od priporočenega, ali/in z uporabo v neposredni bližini tkivne površine.

Varnost pred prenosljivimi povzročitelji je opisana v poglavju 4.4.

Tabelarni prikaz neželenih učinkov

Tabela, prikazana spodaj, je v skladu s terminologijo slovarja MedDRA (medicinskega slovarja za regulatorne aktivnosti, angl. Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) na ravni razvrščanja organskih sistemov (angl. System organ classification, SOC) in ravni priporočenega izraza (angl. Preferred Term).

Pogostnost je bila ocenjena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem po MedDRA	Priporočeni izraz	Pogostnost
<i>Neželeni učinki v študijah uporabe pri retroperitonealnih ali intraabdominalnih kirurških posegih</i>		
Infekcijske in parazitske bolezni	Abdominalen absces	Pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pireksija	Pogosti

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Koagulopatija	Pogosti
<i>Neželeni učinki v študiji uporabe pri žilnih kirurških posegih</i>		
Infekcijske in parazitske bolezni	Okužba presadka, stafilokokna okužba	Občasni
Žilne bolezni	Hematom	Občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Periferni edem	Občasni
Preiskave	Znižan hemoglobin	Občasni
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	Krvavitev na mestu kirurškega reza Okluzija žilnega presadka Rana Hematom po posegu Pooperativni zapleti ran	Občasni Občasni Občasni Občasni
<i>Neželeni učinki v študijah uporabe pri nevrokirurških posegih</i>		
Infekcijske in parazitske bolezni	Meningitis	Občasni
Bolezni živčevja	Pseudomeningokela Intrakranialna hipotenzija (uhajanje likvorja) Likvorska rinoreja Glavobol Hidrocefalus Subduralni higrom	Občasni Pogosti Pogosti Občasni Občasni Občasni
Žilne bolezni	Hematom	Občasni

Opis izbranih neželenih učinkov

Stopnje neželenih učinkov v študijah uporabe pri retroperitonealnih ali intraabdominalnih kirurških posegih

Pri 135 bolnikih (67 bolnikov, zdravljenih z zdravilom EVICEL, 68 bolnikov v kontrolni skupini) po retroperitonealnem ali intraabdominalnem kirurškem posegu po mnenju raziskovalcev noben izmed neželenih učinkov ni bil vzročno povezan s preučevanim zdravilom. Vendar pa je sponzor za 3 resne neželene dogodke (en abdominalni absces v skupini z zdravilom EVICEL ter en abdominalni in en medenični absces v kontrolni skupini) menil, da bi lahko bili povezani s preučevanim zdravilom. V študiji, izvedeni pri pediatrični populaciji, v kateri je sodelovalo 40 bolnikov (20 bolnikov, ki so prejeli zdravilo EVICEL, in 20 bolnikov v kontrolni skupini), sta bila zabeležena dva neželena učinka (pireksija in koagulopatija), ki so ju raziskovalci ocenili kot morda povezana z zdravilom EVICEL.

Neželeni učinki – žilni kirurški posegi

V nadzorovani študiji žilnih presaditev pri 147 bolnikih (75 zdravljenih z zdravilom EVICEL, 72 v kontrolni skupini) so pri 16 preiskovancih med trajanjem študije ugotovili neželen dogodek tromboze/okluzije presadka. Ti dogodki so bili enakomerno porazdeljeni med obe skupini preiskovancev, 8 primerov v skupini bolnikov, ki so jih zdravili z zdravilom EVICEL, in 8 primerov v kontrolni skupini.

Po pridobitvi dovoljenja za promet je bila opravljena neintervencijska študija varnosti, ki je zajela 300 bolnikov po žilnem kirurškem posegu, med katerim je bilo uporabljeno zdravilo EVICEL. Varnostno

spremljanje se je osredotočilo na specifične neželene učinke, kot so prehodnost presadka, trombotični dogodki in krvavitve. Med študijo niso poročali o nobenih neželenih učinkih.

Neželeni učinki – nevrokirurški posegi

V nadzorovani študiji elektivnih nevrokirurških posegov pri 139 bolnikih (89 zdravljenih z zdravilom EVICEL, 50 v kontrolni skupini) je 7 preiskovancev, zdravljenih z zdravilom EVICEL, doživelo devet neželenih učinkov, ki so bili morda povezani s preiskovanim zdravilom. Ti učinki so bili intrakranialna hipotenzija (uhajanje likvorja), likvorska rinoreja, meningitis, glavobol, hidrocefalus, subduralni higrom in hematoma.

Pojavnost uhajanja likvorja in pojavnost okužb kirurškega mesta so v študiji spremljali kot varnostna opazovana dogodka. Trideset dni po posegu je bila pojavnost okužb kirurškega mesta v obeh zdravljenih skupinah podobna. Do uhajanja likvorja po posegu je prišlo v 30 dneh po zdravljenju pri 4 od 89 (4,5 %) preiskovancev, zdravljenih z zdravilom EVICEL (dva primera uhajanja likvorja s slabšim celjenjem rane in dva primera rinoreje), in pri 1 od 50 (2,0 %) preiskovancev, zdravljenih z dodatnimi šivi.

Pri pediatričnih bolnikih se je pri 1/26 bolnikov (3,8 %), zdravljenih z zdravilom EVICEL, pojavil resen neželeni učinek psevdomeningokele, za katerega je sponzor ocenil, da bi lahko bil povezan z zdravilom EVICEL. V kontrolni skupini je pri 4/14 bolnikov (28,6 %) prišlo do psevdomeningokele (za opis študije glejte poglavje 5.1).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: hemostatiki za lokalno zdravljenje, kombinacije, oznaka ATC: B02BC30

Mehanizem delovanja

Fibrinski adhezijski sistem sproži zadnjo fazo fiziološke koagulacije krvi. Pretvorba fibrinogena v fibrin se zgodi s cepitvijo fibrinogena v fibrinske monomere in fibrinopeptide. Fibrinski monomeri se združujejo in tvorijo fibrinski strdek. Trombin aktivira faktor XIII v faktor XIIIa, ta pa navzkrižno poveže fibrin. Za obe reakciji, pretvorbo fibrinogena v fibrin in navzkrižno povezovanje fibrina, so potrebni kalcijevi ioni. V nadaljnjem procesu celjenja rane plazmin inducira povečano fibrinolitično aktivnost in razgradnjo fibrina v fibrinske produkte.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinične študije hemostaze in podpore šivom so opravili pri 147 bolnikih (75 jih je prejelo zdravilo EVICEL, 72 jih je bilo vključenih v kontrolno skupino) po žilnih kirurških posegih s presadki iz PTFE in pri 135 bolnikih (66 jih je prejelo zdravilo EVICEL, 69 jih je bilo vključenih v kontrolno skupino) po retroperitonealnih oz. intraabdominalnih kirurških posegih.

Učinkovitost zdravila EVICEL za lepljenje šivov pri zapiranju dure so dokazali pri 139 bolnikih (89 zdravljenih z zdravilom EVICEL, 50 v kontrolni skupini) po kraniotomiji/kraniektomiji.

Pediatrična populacija

Na voljo so naslednji pediatrični podatki, ki podpirajo učinkovitost in varnost uporabe zdravila EVICEL pri tej populaciji:

Izmed 135 bolnikov po retroperitonealnem oz. intraabdominalnem kirurškem posegu, ki so bili vključeni v nadzorovano študijo zdravila EVICEL, so bili 4 pediatrični bolniki zdravljeni z zdravilom EVICEL. Od teh sta bila dva preiskovanca otroka, stara 2 in 5 let, dva preiskovanca pa mladostnika, stara 16 let.

Pediatrična randomizirana kontrolirana klinična študija, ki je preučevala varnost in učinkovitost uporabe zdravila EVICEL kot podporno zdravljenje hemostaz pri krvavitvah v mehkem tkivu ali parenhimskih organih, je bila izvedena pri 40 bolnikih (20 bolnikov, ki so prejeli zdravilo EVICEL, in 20 bolnikov v kontrolni skupini). Starostni razpon bolnikov je bil od 11 mesecev do 17 let. Podatki iz te študije so bili skladni z rezultati predhodne študije, izvedene na bolnikih po retroperitonealnem oz. intraabdominalnem kirurškem posegu, ki je pokazala enakovredno hemostatsko učinkovitost zdravila EVICEL.

Poleg tega je bila pediatrična randomizirana kontrolirana klinična študija, ki je preučevala varnost in učinkovitost uporabe zdravila EVICEL kot podpornega zdravila za tesnjenje šivov pri zapiranju dure mater za zagotovitev intraoperativnega vodotesnega zapiranja, izvedena pri 40 bolnikih (26 bolnikov, ki so prejeli zdravilo EVICEL in 14 bolnikov v kontrolni skupini), ki so prestali kraniotomijo ali kraniektomijo. Starost bolnikov v študiji je bila od 7 mesecev do 17 let. Podatki iz te študije so v skladu z znanim varnostnim profilom zdravila EVICEL pri odraslih bolnikih (glejte tudi poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo EVICEL je namenjeno samo za epilezijsko uporabo. Intravaskularna uporaba je kontraindicirana. Zaradi tega intravaskularne farmakokinetične študije pri ljudeh niso bile opravljene.

Opravljene so bile študije na kuncih, da bi ovrednotili absorpcijo in eliminacijo trombina po nanosu na rezano površino jeter po delni hepatektomiji. S ^{125}I -trombinom so dokazali, da je absorpcija biološko inaktivnih peptidov, ki nastanejo pri razkroju trombina, počasna, in v plazmi doseže C_{\max} po 6–8 urah. Plazemska koncentracija C_{\max} je predstavljala le 1–2 % nanesenega odmerka.

Fibrinska lepila/hemostatiki se presnavljajo na enak način kot endogeni fibrin – s fibrinolizo in fagocitozo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije določanja mutagenosti na bakterijah so bile negativne za sam trombin, biološko aktivno sestavino (vsebuje fibrinogen, citrat, glicin, traneksamsko kislino in argininijev klorid), sam TnBP in sam Triton X-100 pri uporabljenih koncentracijah. Vse koncentracije kombinacije TnBP in Tritona X-100 so dale negativen rezultat tudi v testih za ugotavljanje mutagenosti za celice sesalcev, kromosomskih aberacij in indukcije mikronukleusa.

Po lokalnem nanosu je absorpcija trombina v plazmo počasna, in sicer gre predvsem za absorpcijo razgradnih produktov trombina, ki se eliminirajo.

Ni pričakovati toksikoloških učinkov zaradi topnih detergentov (TnBP in Triton X-100), ki se uporabljata v postopku inaktivacije virusov, ker rezidualne ravni ne presegajo 5 $\mu\text{g/ml}$.

Študije nevrotoksičnosti zdravila EVICEL so potrdile, da subduralna uporaba pri kuncih ni povezana z dokazi nevrotoksičnosti. Pri spremljanju nevrovedenjskih lastnosti v obdobju 14 ± 1 dni niso opazili nenormalnosti. Niso opazili poglobitnih makroskopskih znakov lokalne intolerance ali z zdravljenjem

povezanih makroskopskih odkritij. Analiza cerebrospinalnega likvorja ni pokazala poglobitnih znakov vnetja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Viala s humanim fibrinogenom

argininijev klorid
glicin
natrijev klorid
natrijev citrat
kalcijev klorid
voda za injekcije

Viala s humanim trombinom

kalcijev klorid
humani albumin
manitol
natrijev acetat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

V obdobju 2 let roka uporabnosti lahko odtaljene, neodprte viale, ki smo jih zaščitili pred svetlobo, pri temperaturi 2–8 °C shranjujemo do 30 dni. Viale lahko hranimo pri sobni temperaturi do 24 ur. Ob koncu tega obdobja je treba zdravilo porabiti ali zavreči.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi do –18 °C. Ne zamrzujte ponovno.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Viale morajo biti shranjene v pokončnem položaju.

Za pogoje shranjevanja po odtalitvi zdravila glejte poglavje 6.3. Na škatlo morate zapisati nov datum izteka roka uporabnosti pri 2–8 °C, vendar ta novi datum ne sme presegati datuma izteka roka uporabnosti, ki ga je izdelovalec natisnil na škatlo in nalepko. Po koncu tega obdobja morate zdravilo uporabiti ali zavreči.

Po vnosu sestavin v aplikator morate zdravilo nemudoma porabiti.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo EVICEL je na voljo v pakiranju z dvema vialama (steklo tipa I) z gumijastimi zamaški (tipa I), ki vsebujeta 1 ml, 2 ml ali 5 ml raztopine humanega fibrinogena oz. humanega trombina.

Ločeno so na voljo aplikator in ustrezni nastavki.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Navodila za uporabo so opisana tudi v poglavju Informacije za zdravstveno osebje v Navodilu za uporabo.

Raztopini sta bistri ali rahlo opalescentni. Ne uporabljajte raztopin, ki so motne ali imajo usedline.

Odtaljevanje:

Viale morate odtaliti na enega od naslednjih načinov:

2 °C–8 °C (hladilnik): viale se odtalijo v 1 dnevu,

20 °C–25 °C (sobna temperatura): viale se odtalijo v 1 uri,

37 °C (npr. vodna kopel, z aseptično tehniko ali segrevanje v dlani): viale se odtalijo v 10 minutah; pri tej temperaturi jih ne smete pustiti dlje kot 10 minut oziroma dokler se popolnoma ne odtalijo. Temperatura ne sme preseči 37 °C.

Temperatura zdravila pred uporabo mora biti med 20 in 30 °C.

Sestavljanje pripomočka

Zdravilo EVICEL se sme nanašati samo z aplikatorjem EVICEL, ki ima oznako CE, in z izbirno uporabo nastavkov na aplikatorju. Aplikatorju in nastavkom so priložena navodila za uporabo zdravila EVICEL z aplikatorjem in izbirnimi nastavki. Nastavke smejo uporabljati samo osebe, ki so ustrezno usposobljene za laparoskopske, laparoskopsko asistirane ali odprte kirurške postopke.

Posesajte vsebino obeh vial v aplikator po navodilih, ki so priložena aplikatorju. Obe brizgi morata biti napolnjeni z enakim volumnom in ne smeta vsebovati zračnih mehurčkov. Pri pripravi zdravila EVICEL za uporabo ne potrebujete injekcijskih igel.

Nanašanje s kapljanjem

Če nastavek aplikatorja karseda približate površini tkiva, vendar se tkiva med nanašanjem ne dotikate, lahko na zelena področja nanašate posamezne kapljice zdravila. Če se nastavek aplikatorja zamaši, lahko katetrski nastavek odrežete po 0,5-centimetrskih korakih.

Nanašanje s pršenjem

Da bi se izognili tveganju za nastanek smrtno nevarne zračne ali plinske embolije, morate zdravilo EVICEL pršiti samo s plinom CO₂ pod tlakom (glejte spodnjo tabelo).

Regulator tlaka morate uporabljati v skladu z navodili izdelovalca.

Priključite kratko cevko na aplikatorju na moški priključek luer-lock dolge plinske cevke. Ženski priključek luer-lock na cevi za plin (z 0,2-mikrometrskim bakteriostatskim filtrom) priključite na regulator tlaka.

Pri nanašanju zdravila EVICEL s pršilnikom se prepričajte, da uporabljate tlak in razdaljo od tkiva v razponih, ki jih priporoča imetnik dovoljenja za promet s tem zdravilom, kot je navedeno v naslednji tabeli:

Kirurški poseg	Uporabljeni pršilni komplet	Uporabljeni nastavki	Uporabljeni regulator tlaka	Priporočena razdalja od ciljnega tkiva	Priporočeni tlak pršenja
Odprt kirurški poseg	Aplikator EVICEL	Prožni nastavek dolžine 6 cm	Regulator tlaka Omrix	10–15 cm (4–6 palcev)	20–25 psi (1,4–1,7 bara)
		Togi nastavek dolžine 35 cm			
		Prožni nastavek dolžine 45 cm			
Laparoskopski posegi		Togi nastavek dolžine 35 cm		4–10 cm (1,6–4 palce)	15–20 psi (1,0–1,4 bara)
		Prožni nastavek dolžine 45 cm			20 psi (1,4 bara)

Zdravilo nato pršite na površino tkiva v kratkih razprških (0,1–0,2 ml), da nastane tanek, enakomeren sloj. Zdravilo EVICEL po področju nanosa napravi prozoren film.

Med pršenjem zdravila EVICEL je treba spremljati spremembe krvnega tlaka, srčnega utripa, nasičenosti s kisikom in izdihanega CO₂ zaradi možnosti pojava plinske embolije.

Če uporabljate dodatne nastavke, upoštevajte navodila za njihovo uporabo.

▪ **Odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA(ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 6. oktober 2008
Datum zadnjega podaljšanja: 23. avgust 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKIH ZDRAVILNIH UČINKOVIN
IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE
SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKIH ZDRAVILNIH UČINKOVIN IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca bioloških zdravilnih učinkovin

Humani fibrinogen in humani trombin:
Omrix Biopharmaceuticals Ltd.
Plasma Fractionation Institute (Omrix-PFI)
MDA Blood Bank
Sheba Hospital
Ramat Gan 5262000
POB 888
Kiryat Ono 5510801
Izrael

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

- **Uradna sprostitev serije:**

V skladu s členom 114 Direktive 2001/83/ES z vsemi dopolnitvami in spremembami, serijo uradno sprostijo državni laboratorij ali laboratorij, določen v ta namen.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;

- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

V skladu s sklepom

- Evropske komisije o postopku EMEA/H/C/000898/A20/0018 za zmanjšanje tveganja potencialno življenjeogrožajoče zračne/plinske embolije, kadar se zdravilo razpršuje z višjim tlakom od priporočenega in/ali preblizu površine tkiva, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zagotoviti, da:
 - kadar je zdravilo EVICEL razpršuje s pomočjo plina pod tlakom, mora biti ta plin ogljikov dioksid, saj večja topnost ogljikovega dioksida v krvi zmanjša tveganje za pojav embolije.
 - se zdravilo EVICEL ne prši prek endoskopa, kadar priporočene najmanjše varne razdalje od tkiva ni mogoče spremljati.
 - regulatorji tlaka ne presežejo najvišjega tlaka 1,7 bara za razprševanje zdravila EVICEL in vsebujejo oznake, ki navajajo priporočeni tlak in razdaljo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo vsi uporabniki tega pršilnika prejeli:

- oznake za regulatorje tlaka, ki navajajo ustrezní tlak in razdaljo od tkiva pri odprtih in laparoskopskih posegih;
- opozorilno kartico z navedbo ustreznega tlaka in razdaljo od tkiva za uporabo pršilnika pri odprtih in laparoskopskih posegih;
- oznako za namestitev na zračno cev naprave, kjer so navedena navodila za uporabo. Če je oznaka na voljo kot del zdravila, mora biti vključena v informacije o zdravilu preko postopka za spremembo dovoljenja za promet z zdravilom.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vsaki državi članici, kjer se zdravilo Evicel trži, vsi zdravstveni delavci, ki uporabljajo zdravilo Evicel, prejeli paket izobraževalnih gradiv, namenjen povečanju ozaveščenosti otveganju za življenje ogožajočo plinsko embolijo, če se zdravilo razprši nepravilno, in za zagotavljanje smernic za obvladovanje tega tveganja:

- **Paket izobraževalnih gradiv** bo vseboval:
 - Povzetek glavnih značilnosti zdravila,
 - poglavje z naslovom »Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenim delavcem« v najnovejšem Navodilu za uporabo,
 - izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce
- **Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce**, bo ozaveščalo o
 - tveganju za življenje ogožajočo plinsko embolijo, če se zdravilo razprši nepravilno;
 - uporabi samo s CO₂ pod tlakom;
 - omejitvi uporabe samo za odprte kirurške in laparoskopske posege, upoštevati je treba najmanjše razdalje razprševanja:
 - pri odprtih kirurških posegih je najmanjša razdalja 10 cm,
 - pri laparoskopskih posegih je najmanjša razdalja 4 cm, če je mogoče razdaljo pršenja natančno presoditi ;
 - ustreznem tlaku in razdalji od tkiva, ki sta odvisna od vrste kirurškega posega (odprt ali laparoskopski);

- zahtevi, da je treba površino rane osušiti s standardnimi tehnikami (npr. z večkratno aplikacijo kompres, blazinic, z uporabo sesalnih pripomočkov) pred uporabo zdravila;
- zahtevi, da je treba med pršenjem zdravila skrbno spremljati krvni tlak, srčni utrip, nasičenost s kisikom in izdihan CO₂ zaradi možnosti pojava plinske embolije;
- tem, kateri(-e) regulator(-je) je treba uporabiti, skladno s priporočili proizvajalca in navodili za uporabo, ki so navedeni v Povzetku glavnih značilnosti zdravila.

Natančno vsebino in obliko izobraževalnega gradiva in programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa je treba uskladiti s pristojnimi nacionalnimi organi.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

KARTONSKA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

EVICEL raztopini za lepilo
humani fibrinogen, humani trombin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Učinkovine so:

Raztopina 1: 1 viala vsebuje 1 ml humane koagulacijske beljakovine (50–90 mg/ml)

Raztopina 2: 1 viala vsebuje 1 ml humanega trombina (800–1200 i.e./ml)

Učinkovine so:

Raztopina 1: 1 viala vsebuje 2 ml humane koagulacijske beljakovine (50–90 mg/ml)

Raztopina 2: 1 viala vsebuje 2 ml humanega trombina (800–1200 i.e./ml)

Učinkovine so:

Raztopina 1: 1 viala vsebuje 5 ml humane koagulacijske beljakovine (50–90 mg/ml)

Raztopina 2: 1 viala vsebuje 5 ml humanega trombina (800–1200 i.e./ml)

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Humani fibrinogen: argininijev klorid, glicin, natrijev klorid, natrijev citrat, kalcijev klorid, voda za injekcije

Humani trombin: kalcijev klorid, humani albumin, manitol, natrijev acetat, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopini za lepilo

1 viala vsebuje 1 ml humane koagulacijske beljakovine

1 viala vsebuje 1 ml humanega trombina

1 viala vsebuje 2 ml humane koagulacijske beljakovine

1 viala vsebuje 2 ml humanega trombina

1 viala vsebuje 5 ml humane koagulacijske beljakovine

1 viala vsebuje 5 ml humanega trombina

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za epilezijsko uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Ne uporabljajte intravaskularno.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v pokončnem položaju.
Odtaljenega zdravila ne zamrzujte ponovno.
Shranjujte pri temperaturi do $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Po odtalitvi shranjujte neodprte viale v zunanji škatli pri $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ do 30 dni po:

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:

NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

EVICEL raztopini za lepilo
humani fibrinogen:

Raztopina 1: humana koagulacijska beljakovina 50–90 mg/ml

2. POSTOPEK UPORABE

Za epilezijsko uporabo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml
2 ml
5 ml

6. DRUGI PODATKI

Za uporabo kot dvokomponentni izdelek s priloženim pripomočkom.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

EVICEL raztopini za lepilo
humani trombin:
Raztopina 2: humani trombin 800–1200 i.e./ml

2. POSTOPEK UPORABE

Za epilezijsko uporabo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml
2 ml
5 ml

6. DRUGI PODATKI

Za uporabo kot dvokomponentni izdelek s priloženim pripomočkom.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

EVICEL raztopini za lepilo

humani fibrinogen
humani trombin

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo EVICEL in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo EVICEL
3. Kako uporabljati zdravilo EVICEL
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila EVICEL
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo EVICEL in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo EVICEL je lepilo iz humanega fibrina, ki je na voljo v pakiranju z dvema vialama. Vsaka vsebuje 1 ml, 2 ml ali 5 ml raztopine (humanega fibrinogena oz. humanega trombina).

Ločeno so na voljo aplikator in ustrezni nastavki.

Fibrinogen je koncentrat koagulacijske beljakovine, trombin pa encim, ki vpliva na koagulacijsko beljakovino tako, da ta tvori strdke. To pomeni, da sestavini pri mešanju v hipu tvorita strdek.

Zdravilo EVICEL se uporablja pri odraslih med kirurškimi posegi za zmanjšanje krvavitev in izcejanja med posegom in po njem.

Zdravilo EVICEL se lahko uporabi pri kirurških posegih na ožilju in kirurških posegih na zadnji trebušni steni. Zdravilo EVICEL se lahko uporabi tudi za podporo neprepustnemu zapiranju možganskih ovojnic (dure) med nevrokirurškim posegom, kadar druge kirurške tehnike niso dovolj.

Zdravilo nakapamo ali razpršimo na tkivo, kjer tvori tanek sloj, ki zalepi tkivo in/ali zaustavi krvavitev.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo EVICEL

Ne uporabljajte zdravila EVICEL

- Če ste alergični (preobčutljivi) na zdravila, izdelana iz človeške krvi ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Znaki alergijskih reakcij so med drugim koprivnica, izpuščaj,

stiskanje v prsih, sopenje, padec krvnega tlaka in oteženo dihanje. Če se pojavijo ti simptomi, je treba uporabo nemudoma prekiniti.

- Zdravila EVICEL se ne sme dajati intravaskularno.
- Zdravila EVICEL se ne sme uporabljati pri endoskopskih kirurških posegih. Glede laparoskopije glejte priporočila, ki so navedena spodaj.
- Zdravilo EVICEL se ne sme uporabljati za lepljenje šiva v duri, če so po šivanju odprtine, večje od 2 mm.
- Zdravilo EVICEL se ne sme uporabljati kot lepilo za pritrdjanje duralnih presadkov.
- Zdravilo EVICEL se ne sme uporabljati kot lepilo, kadar dure ni mogoče šivati.

Opozorila in previdnostni ukrepi

- Da bi se izognili tveganju za potencialno življenjsko nevarno zračno ali plinsko embolijo, se sme zdravilo EVICEL pršiti samo s plinom CO₂ pod tlakom.
- Pred nanosom zdravila EVICEL je treba površino rane osušiti s standardnimi tehnikami (npr. z večkratno aplikacijo kompres, blazinic, z uporabo sesalnih pripomočkov).
- Ko kirurg uporabi zdravilo EVICEL med kirurškim posegom, mora paziti, da ga nanese samo na površino tkiva. Zdravila EVICEL se ne sme injicirati v tkivo ali žile, ker lahko povzroči tvorbo strdkov, ki lahko povzročijo smrt.
- Pri v nadaljevanju naštetih postopkih uporabe zdravila EVICEL niso preučevali, zato ni podatkov, ki bi dokazovali njegovo učinkovitost pri naslednjih postopkih:
 - lepljenju tkiv skupaj,
 - kirurških posegih na možganih ali hrbtenjači, razen za podporo neprepustnemu zapiranju možganskih ovojnic (dure),
 - nadzoru krvavitev v želodcu ali črevesju z apliciranjem prek endoskopa (cevke),
 - lepljenju kirurških korekcij črevesja,
 - lepljenju pri transfenoidnih in otonevrokirurških posegih.
- Ni znano, ali zdravljenje s sevanjem vpliva na učinkovitost fibrinskega lepila, kadar se ta uporablja za lepljenje šivov pri nevrokirurškem posegu.
- Uporaba zdravila EVICEL pri nevrokirurškem posegu pri bolnikih, ki se zdravijo tudi s presadki ali duralnimi presadki, v kliničnih študijah ni bila preučena.
- Preden se zdravilo EVICEL uporabi za lepljenje duralnih šivov, mora biti krvavitev nadzorovana.
- Zdravilo EVICEL se nanaša v tankem sloju. Če je strdek predebel, lahko to negativno vpliva na učinkovitost zdravila in na proces celjenja rane.

Opisani so pojavi življenjsko nevarne zračne ali plinske embolije ob uporabi pršilnikov z regulatorjem tlaka za uporabo zdravila EVICEL. Zdi se, da je ta pojav povezan z uporabo pršilnika s tlaki, ki so višji od priporočenega, in/ali z uporabo v neposredni bližini tkivne površine. Zdravilo EVICEL se s pršenjem lahko nanaša le, kadar je mogoče natančno presoditi razdaljo od pršilnika, zlasti med laparoskopijo. Razdalja med pršilnikom in tkivom ter tlak morata biti v razponu, ki ga priporoča izdelovalec (glejte tabelo v poglavju Navodila za uporabo). Med pršenjem zdravila EVICEL je treba spremljati spremembe krvnega tlaka, srčnega utripa, nasičenosti s kisikom in izdihanega CO₂ zaradi možnosti pojava zračne ali plinske embolije. Pršilnikom in nastavkom so priložena navodila za uporabo, kjer so navedena priporočila za razpon tlakov in razdaljo od tkivne površine, ki jih morate natančno upoštevati.

- Bližnje površine je treba zaščititi, da bi zagotovili, da je zdravilo EVICEL naneseno le na zdravljen površine.

- Kot pri vseh zdravilih, ki vsebujejo beljakovine, so možne preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa. Znaki takih reakciji vključujejo koprivnico, izpuščaj, stiskanje v prsih, sopenje, padec krvnega tlaka in anafilaksijo. Če se pojavijo ti simptomi, morate uporabo nemudoma prekiniti.
- Pri zdravilih, ki se izdelajo iz človeške krvi ali plazme, se izvajajo določeni ukrepi za preprečevanje prenosa okužb na bolnike. Ti ukrepi so med drugim natančna izbira darovalcev krvi in plazme, da se izključi osebe s tveganjem prenosa okužbe, in testiranje vsake odvzete enote in združene plazme za znake virusov/okužb. Izdelovalci teh zdravil vključijo tudi stopnje priprave krvi in plazme, kjer se virusi inaktivirajo ali odstranijo. Kljub temu pri uporabi zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, ni možno povsem izključiti možnosti prenosa povzročiteljev nalezljivih bolezni, tudi tistih, ki do danes še niso poznani, porajajočih se virusov ali drugih vrst okužb.

Ukrepi, ki se izvajajo pri izdelavi raztopin fibrinogena in trombina, se štejejo za učinkovite proti virusom z lipidno ovojnico, kot so humani virus imunske pomanjkljivosti (HIV), virus hepatitisa B in virus hepatitisa C, ter proti virusu hepatitisa A, ki je brez ovojnice. Ukrepi, ki se izvajajo, so morda manj učinkoviti proti parvovirusu B19. Okužba s parvovirusom B19 je lahko resna pri nosečnicah (okužba ploda) in posameznikih z oslabiljenim delovanjem imunskega sistema ali tistih, ki imajo določene vrste anemij (npr. srpastocelično anemijo ali hemolitično anemijo).

Zdravstveno osebje si zabeleži ime in serijsko številko zdravila zaradi sledljivosti do morebitnega vira okužbe.

Otroci in mladostniki

Na voljo so pediatrični podatki, ki podpirajo učinkovitost in varnost zdravila EVICEL pri tej populaciji.

Druga zdravila in zdravilo EVICEL

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Nosečnost in dojenje

Na voljo ni dovolj podatkov, da bi lahko ugotovili, ali obstajajo tveganja, ki so povezana z uporabo zdravila EVICEL med nosečnostjo ali v obdobju dojenja. Ker pa se zdravilo EVICEL uporablja med kirurškim posegom, se o splošnem tveganju posega med nosečnostjo oz. dojenjem posvetujte z zdravnikom.

3. Kako uporabljati zdravilo EVICEL

Zdravnik, ki vas zdravi, bo uporabil zdravilo EVICEL med kirurškim posegom. Med posegom bo zdravnik nakapal ali razpršil zdravilo EVICEL na tkivo z aplikatorjem. Aplikator je pripomoček, ki omogoča sočasno nanašanje enakih količin dveh raztopin zdravila EVICEL, hkrati pa zagotovi njuno enakomerno mešanje, kar je pomembno, da lepilo doseže optimalni učinek.

Količina uporabljenega zdravila je odvisna od površine tkiva, zdravljenega med operacijskim posegom. Zdravilo se nakapa na tkivo v majhni količini ali razprši v kratkih razprških (0,1–0,2 ml), da nastane tanek, enakomeren sloj. Če nanos enega sloja zdravila EVICEL krvavitve ne ustavi popolnoma, je mogoče nanesti drugi sloj.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Za naslednje neželene učinke, ki so se pojavili med kliničnimi študijami, je bilo ocenjeno, da bi utegnili biti vzročno povezani z uporabo zdravila EVICEL:

Najresnejši neželeni učinki

- Vodi podobna tekočina, ki izteka iz rane ali nosu (uhajanje likvorja/likvorska rinoreja). Navedeni neželeni učinek je bil pogost (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov).
- Glavobol, slabost in bruhanje (zaradi subduralnega higroma, kar pomeni kopičenje likvorja v subduralnem prostoru). Navedeni neželeni učinki so bili občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
- Zvišana telesna temperatura ali dalj časa trajajoče zaprtje, vetrovi (zaradi abdominalnega abscesa). Navedeni neželeni učinki so bili pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov).
- Zbiranje cerebrospinalne tekočine med tkivi, ki obdajajo možgansko ovojnico, zaradi uhajanja tekočine, ki običajno obdaja možgane (psevdomeningokela). Navedeni neželeni učinek je bil občasen (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
- Odrevenelost ali bolečine v okončinah, spremenjena barva kože (zaradi okluzije ali tromboze presadka). Navedeni neželeni učinek je bil občasen (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

Če občutite katerega od zgoraj navedenih simptomov ali kateri koli drug simptom, povezan s kirurškim posegom, se nemudoma obrnite na zdravnika ali kirurga. Če se ne počutite dobro, nemudoma obvestite zdravnika, čeprav so vaši simptomi drugačni od zgoraj naštetih.

Drugi neželeni učinki

Drugi neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih z zdravilom EVICEL, ki so se pojavili pogosto (tj. pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov), so vključevali zvišano telesno temperaturo in težave pri strjevanju krvi. Vsi omenjeni učinki so se pojavljali pogosto.

Neželeni učinki, ki so se v kliničnih preskušanjih z zdravilom EVICEL pojavljali občasno (tj., pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov), so vključevali meningitis, nabiranje likvorja v možganskih votlinah (hidrocefalus), okužbo, nabiranje krvi (hematom), otekanje, znižan hemoglobin in pooperativne zaplete rane (vključno s krvavitvijo ali okužbo).

Zdravilo EVICEL je fibrinsko lepilo. Fibrinska lepila lahko na splošno v redkih primerih (pri največ 1 od 1000 bolnikov) povzročijo alergijsko reakcijo. Če se pri vas pojavi alergijska reakcija, imate lahko enega ali več od naslednjih simptomov: kožni izpuščaj, koprivnica, stiskanje v prsih, mrazenje, zardevanje, glavobol, nizek krvni tlak, stanje podobno globokemu spanju (letargija), slabost, nemir, pospešen utrip srca, mravljinčenje, bruhanje ali sopenje. Pri bolnikih, ki so jih zdravili z zdravilom EVICEL, doslej še niso opazili alergijskih reakcij.

Obstaja teoretična možnost, da pri vas nastanejo protitelesa proti beljakovinom v zdravilu EVICEL, kar lahko moti strjevanje krvi. Pogostnost tovrstnega dogodka ni znana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila EVICEL

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Viale morajo biti shranjene v pokončnem položaju.

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi do $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$. Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Ne zamrzujte ponovno.

Po odtalitvi lahko neodprte vialo shranjujete pri $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ in zaščitene pred svetlobo do 30 dni, vendar jih v tem času ne smete ponovno zamrzniti. Na škatlo morate zapisati nov datum izteka roka uporabnosti pri $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $8\text{ }^{\circ}\text{C}$, vendar ta novi datum ne sme presegati datuma izteka roka uporabnosti, ki ga je izdelovalec natisnil na škatlo in nalepko. Po koncu tega obdobja morate zdravilo uporabiti ali zavreči.

Sestavini fibrinogen in trombin sta pri sobni temperaturi stabilni do 24 ur. Zdravila EVICEL ne smete shraniti v hladilniku potem, ko je doseglo sobno temperaturo.

Po vnosu sestavin v aplikator ju morate nemudoma porabiti. Neuporabljeno zdravilo morate po 24 urah pri sobni temperaturi zavreči.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo EVICEL

Učinkovine so naslednje:

Raztopina 1: humana koagulacijska beljakovina, ki vsebuje predvsem fibrinogen in fibronektin (50–90 mg/ml)

Raztopina 2: humani trombin (800–1200 i.e./ml)

Pomožne snovi so:

Raztopina 1: argininijev klorid, glicin, natrijev klorid, natrijev citrat, kalcijev klorid in voda za injekcije.

Raztopina 2: kalcijev klorid, humani albumin, manitol, natrijev acetat in voda za injekcije.

Izgled zdravila EVICEL in vsebina pakiranja

Velikosti pakiranja

Zdravilo EVICEL je lepilo iz humanega fibrina, ki je voljo v pakiranju z dvema steklenima vialama. Vsaka vsebuje 1 ml, 2 ml ali 5 ml raztopine humanega fibrinogena oz. humanega trombina.

Zdravilo EVICEL je na voljo v pakiranjih naslednjih velikosti: 2 x 1 ml, 2 x 2 ml in 2 x 5 ml. Na trgu posameznih držav morda ni vseh navedenih pakiranj.

Ločeno so na voljo aplikator in ustrezni nastavki.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Omrix Biopharmaceuticals N.V.

Leonardo Da Vinci Laan 15

B-1831 Diegem

Belgija

Tel.: + 32 2 746 30 00

Faks: + 32 2 746 30 01

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

NAVODILO ZA UPORABO

Preberite, preden odprete ovojnino

Zdravilo EVICEL je v sterilnem pakiranju, zato je pomembno, da uporabljate *samo* nepoškodovano pakiranje, ki še ni bilo odprto (naknadna sterilizacija ni možna).

Shranjevanje

Odobreni rok uporabnosti zdravila EVICEL je 2 leti ob shranjevanju pri ≤ -18 °C. Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli.

V obdobju 2 let roka uporabnosti lahko odtaljene, neodprte vialo, ki smo jih zaščitili pred svetlobo, pri temperaturi 2–8 °C (v hladilniku) shranjujemo do 30 dni.

Datum začetka shranjevanja v hladilniku označite na škatli v označenem prostoru. Ne zamrzujte ponovno.

Komponenti fibrinogena in trombina sta stabilni pri sobni temperaturi do 24 ur, po vnosu v aplikator pa ju morate porabiti nemudoma.

Viale morajo biti shranjene v pokončnem položaju.

Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Aplikator shranjujte pri sobni temperaturi ločeno od raztopin fibrinogena in trombina.

Odtaljevanje

Viale morate odtaliti na enega od naslednjih načinov:

2 °C–8 °C (hladilnik): vialo se odtalijo v 1 dnevu,

20 °C–25 °C (sobna temperatura): vialo se odtalijo v 1 uri,

37 °C (npr. vodna kopel, z aseptično tehniko ali segrevanje v dlani): vialo se odtalijo v 10 minutah; pri tej temperaturi jih ne smete pustiti dlje kot 10 minut oz. dokler se popolnoma ne odtalijo. Temperatura ne sme preseči 37 °C.

Temperatura zdravila pred uporabo mora biti med 20 °C in 30 °C.

Priprava

Zdravilo EVICEL se sme nanesti samo z aplikatorjem EVICEL, ki ima oznako CE, in z izbirno uporabo nastavka na aplikatorju. Aplikatorju in nastavkom so priložena navodila za uporabo zdravila EVICEL z aplikatorjem in izbirnimi nastavki. Nastavke smejo uporabljati samo osebe, ki so ustrezno usposobljene za laparoskopske, laparoskopsko asistiranje ali odprte kirurške postopke. Zdravilo se sme rekonstituirati in nanašati samo po navodilih in s pripomočki, priporočenimi za to zdravilo.

Da bi se izognili tveganju za potencialno življenjsko nevarno zračno ali plinsko embolijo, pršite zdravilo EVICEL samo s plinom CO₂ pod tlakom.

Raztopini morata biti bistri ali rahlo motni. Ne uporabite raztopin, ki so motne ali imajo usedline. Posesajte vsebino obeh vial v aplikator po navodilih, ki so priložena aplikatorju. Obe brizgi morata biti napolnjeni z enakim volumnom in ne smeta vsebovati zračnih mehurčkov. Pri pripravi zdravila EVICEL za uporabo ne potrebujete injekcijskih igel.

Pred nanosom zdravila EVICEL je treba površino rane osušiti s standardnimi tehnikami (npr. z večkratno aplikacijo kompres, blazinic, z uporabo sesalnih pripomočkov).

Nanašanje s kapljanjem

Če nastavek aplikatorja karseda približate površini tkiva, vendar se tkiva med nanašanjem ne dotikate, lahko na zelena področja nanašate posamezne kapljice zdravila. Če se nastavek aplikatorja zamaši, lahko katetrski nastavek odrežete po 0,5-centimetrovskih korakih.

Nanašanje s pršenjem

Zdravilo EVICEL smete pršiti samo s CO₂ pod tlakom.

Priključite kratko cevko na aplikatorju na moški priključek luer-lock dolge plinske cevke. Ženski priključek luer lock na cevi za plin (z 0,2-mikrometrovskim bakteriostatskim filtrom) priključite na regulator tlaka. Regulator tlaka morate uporabljati v skladu z navodili izdelovalca.

Pri nanašanju zdravila EVICEL s pršilnikom se prepričajte, da uporabljate tlak in razdaljo od tkiva v razponih, ki ju priporoča izdelovalec.

Kirurški poseg	Uporabljeni pršilni komplet	Uporabljeni nastavki	Uporabljeni regulator tlaka	Razdalja od ciljnega tkiva	Tlak pršenja
Odpert kirurški poseg	Aplikator EVICEL	Prožni nastavek dolžine 6 cm	Regulator tlaka Omrix	10–15 cm (4–6 palcev)	20–25 psi (1,4–1,7 bara)
		Togi nastavek dolžine 35 cm			
		Prožni nastavek dolžine 45 cm			
Laparoskopski posegi		Togi nastavek dolžine 35 cm		4–10 cm (1,6–4 palce)	15–20 psi (1,0–1,4 bara)
		Prožni nastavek dolžine 45 cm			20 psi (1,4 bara)

Zdravilo nato pršite na površino tkiva v kratkih razprških (0,1–0,2 ml), da nastane tanek, enakomeren sloj. Zdravilo EVICEL po področju nanosa napravi prozoren film.

Med pršenjem zdravila EVICEL je treba spremljati spremembe krvnega tlaka, srčnega utripa, nasičenosti s kisikom in izdihanega CO₂ zaradi možnosti pojava plinske embolije.

▪ Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.