

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

EVICEL lösningar till vävnadslim

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

De aktiva substanserna är följande:

	1 ml flaska	2 ml flaska	5 ml flaska
Komponent 1 Humant koagulerbart protein innehållande huvudsakligen fibrinogen och fibronektin*	50–90 mg	100–180 mg	250–450 mg
Komponent 2 Humant trombin	800–1 200 IE	1 600–2 400 IE	4 000–6 000 IE

*Totalmängden protein är 80–120 mg/ml

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Lösningar till vävnadslim.

Klara eller lätt opaliserande lösningar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

EVICEL är indicerat för vuxna som en understödjande behandling vid kirurgiska ingrepp där kirurgiska standardtekniker inte är tillräckliga för att förbättra hemostasen (se avsnitt 5.1).

EVICEL är även indicerat för vuxna som suturstöd för hemostas vid kärlkirurgi och för tätning av suturlinje vid slutning i dura mater.

4.2 Dosering och administreringsätt

EVICEL får endast användas av erfarna kirurger som har erhållit utbildning i användningen av EVICEL.

Dosering

Mängden EVICEL som ska appliceras och appliceringsfrekvensen ska alltid anpassas till patientens underliggande kliniska behov.

Dosen som ska appliceras styrs av variabler som omfattar, men inte är begränsade till, typen av kirurgiskt ingrepp, områdets storlek och typ av appliceringsmetod som kommer att användas samt antalet appliceringar. Appliceringen av läkemedlet måste individualiseras av den behandlande läkaren. I kontrollerade kliniska prövningar inom kärlkirurgi användes individuella doser på upp till 4 ml, för tätning av suturlinje vid slutning i dura mater användes doser på upp till 8 ml och inom retroperitoneal

eller intraabdominell kirurgi användes individuella doser på upp till 10 ml. För vissa ingrepp (t.ex. vid leverskador) kan dock större mängder krävas.

Den initiala produktvolymen som ska appliceras på en utvald anatomisk plats eller yta ska vara tillräcklig för att helt täcka det avsedda appliceringsområdet. Appliceringen kan vid behov upprepas.

Administreringsätt

EVICEL är avsett för epilepsionell användning.

För beredningsinstruktioner av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6. Produkten bör endast administreras enligt anvisningarna, och med de enheter som rekommenderas för denna produkt (se avsnitt 6.6).

Innan EVICEL appliceras måste sårytan torkas enligt standardrutiner (t.ex. intermitterent applicering av kompresser, bomullstops, användning av suganordningar).

För att undvika risken för eventuell livshotande luft- eller gasemboli ska EVICEL endast sprejas med hjälp av trycksatt CO₂-gas. För sprayapplicering, se avsnitt 4.4 och 6.6 för specifika rekommendationer om det tryck som krävs och avstånd från vävnad enligt kirurgiskt ingrepp, samt längden på applikatorspetsen.

Pediatrisk population

Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8 och 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

4.3 Kontraindikationer

EVICEL får inte appliceras intravaskulärt.

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Sprejapplicering av EVICEL ska inte användas vid endoskopiska ingrepp. För laparoskopi, se avsnitt 4.4.

EVICEL får inte användas för att täta suturlinjen i dura mater om mellanrummen efter suturering är större än 2 mm.

EVICEL får inte användas som ett lim för fixering av durala *patches*.

EVICEL får inte användas som ett vävnadslim när det inte går att suturera dura mater.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

EVICEL är avsett endast för epilepsionell användning. Det får inte appliceras intravaskulärt.

Livshotande tromboemboliska komplikationer kan uppstå om produkten oavsiktligt appliceras intravaskulärt.

Livshotande luft- eller gasemboli har förekommit vid användning av sprejanordningar som använder en tryckregulator för att applicera EVICEL. Förekomsten verkar ha samband med att sprejanordningen använts med ett tryck över det rekommenderade och/eller mycket nära vävnadsytan.

EVICEL sprejapplicering ska endast användas om det är möjligt att exakt bedöma sprejavståndet, särskilt vid laparaskopi. Sprejavstånd från vävnad och CO₂-tryck måste ligga inom intervallen som rekommenderas av tillverkaren (se tabell i avsnitt 6.6 för tryck och avstånd).

När man sprejar EVICEL ska ändringar i blodtryck, hjärtfrekvens, syresättning och endtidal CO₂ övervakas eftersom det finns en risk att gasemboli kan uppstå.

Om tillbehörspetsar används tillsammans med denna produkt ska man följa de bruksanvisningar som följer med spetsarna.

Före administrering av EVICEL måste man se till att skydda (täcka) kroppsdelar utanför önskat appliceringsområde tillräckligt för att förhindra vävnadsadhesion på icke önskvärda ställen.

EVICEL ska appliceras i ett tunt skikt. En överdriven tjocklek på koagelskiktet kan negativt påverka produktens effektivitet och sårläkningsprocessen.

Det finns inga tillgängliga adekvata data som stödjer användningen av denna produkt för vävnadslimning, applicering genom ett flexibelt endoskop för behandling av blödning eller användning vid gastrointestinala anastomoser.

Liksom för alla proteinprodukter är allergiska överkänslighetsreaktioner möjliga. Tecken på överkänslighetsreaktioner är nässelfeber, allmän urticaria, tryck över bröstet, väsande andning, hypotoni och anafylaxi. Om dessa symptom uppstår, måste administreringen omedelbart avbrytas.

Chock ska behandlas enligt gällande medicinska riktlinjer.

Användning av EVICEL för tätning av dural suturlinje samtidigt som implantat av syntetmaterial eller durala *patches* har inte undersökts i kliniska studier.

Användning av EVICEL hos patienter som genomgår strålningsterapi inom 7 dagar efter operation har inte undersökts. Det är inte känt om strålningsterapi kan påverka fibrinlimmets effektivitet vid användning som tätning av suturlinjen vid slutning i dura mater.

Total hemostas ska vara uppnådd innan EVICEL appliceras för att täta den durala suturlinjen.

Användning av EVICEL som tätning vid transsfenoidala och otoneurokirurgiska operationer har inte undersökts.

Standardåtgärder för att förhindra infektioner till följd av användningen av läkemedel som framställts från humant blod eller plasma omfattar val av donatorer, screening av individuella donationer och plasmapooler med avseende på specifika infektionsmarkörer samt användning av effektiva tillverkningssteg för inaktivering/avlägsnande av virus. Trots detta kan risken för att överföra smittämnen inte helt uteslutas vid administrering av läkemedel som framställts från humant blod eller plasma. Detta gäller även okända eller nya virus och andra patogener.

Vidtagna åtgärder anses vara effektiva mot virus med hölje såsom HIV, hepatit C-virus och hepatit B-virus, samt mot hepatit A-virus som är ett virus utan hölje. De vidtagna åtgärderna kan vara av begränsat värde mot virus utan hölje såsom parvovirus B19. Infektion med parvovirus B19 kan vara allvarligt för gravida kvinnor (fosterinfektion) och för individer med nedsatt immunförsvar eller ökad erytropoes (t.ex. hemolytisk anemi).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Liksom andra jämförbara produkter eller trombinlösningar kan läkemedlet denatureras vid exponering för lösningar innehållande alkohol, jod eller tungmetaller (t.ex. antiseptiska lösningar). Sådana ämnen ska i största möjliga utsträckning avlägsnas innan produkten appliceras.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Säkerheten hos fibrinlim/hemostatika vid användning hos gravida kvinnor eller under amning har inte fastställts i kontrollerade kliniska prövningar. Experimentella djurstudier är inte tillräckliga för att bedöma säkerheten med avseende på reproduktion, embryo- eller fosterutveckling, graviditetsförlopp samt peri- och postnatal utveckling. Produkten ska därför ges till gravida och ammande kvinnor endast då det är absolut nödvändigt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Överkänslighet eller allergiska reaktioner (som kan innefatta angioödem, brännande och stickande känsla vid appliceringsstället, bronkospasm, frossbrytningar, rodnad, generell urtikaria, huvudvärk, nässelfeber, hypotoni, letargi, illamående, rastlöshet, takykardi, tryck över bröstet, stickningar, kräkningar, väsande andning) kan i sällsynta fall uppträda hos patienter som behandlas med fibrinlim/hemostatika. I enstaka fall har dessa biverkningar utvecklats till allvarlig anafylaxi. Sådana biverkningar kan särskilt uppträda om preparatet appliceras upprepade gånger eller administreras till patienter med känd överkänslighet mot läkemedlets komponenter.

I sällsynta fall kan antikroppar mot komponenter av fibrinlim/hemostatika bildas.

Oavsiktlig intravaskulär injektion kan leda till tromboemboliska händelser och disseminerad intravasal koagulation (DIC) och det finns även risk för anafylaktisk reaktion (se avsnitt 4.4).

Livshotande luft- eller gasemboli har förekommit vid användning av sprejanordningar som använder en tryckregulator för att administrera EVICEL. Denna förekomst verkar ha samband med användning av sprejanordningen vid ett högre tryck än vad som rekommenderas och/eller mycket nära vävnadsytan.

Uppgifter om säkerhet i fråga om överförbara smittämnen finns i avsnitt 4.4.

Tabell över biverkningar

Tabellen nedan är enligt MedDRA-systemets organklass (systemorganklass och föredragen term). Frekvenser har utvärderats enligt nedanstående konvention: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA-systemets organklass	Föredragen term	Frekvens
<i>Biverkningar i studier av retroperitoneal eller intraabdominell kirurgi</i>		
Infektioner och infestationer	Abdominell abscess	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrexia	Vanliga
Blodet och lymfsystemet	Koagulopati	Vanliga
<i>Biverkningar i kärlkirurgistudie</i>		
Infektioner och infestationer	Graftinfektion, stafylokockinfektion	Mindre vanliga
Blodkärl	Hematom	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Perifert ödem	Mindre vanliga
Utredningar	Sänkt hemoglobin	Mindre vanliga
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Blödningar på incisionsstället Vaskulär graftockklusion Sår Hematom efter behandling Postoperativ sårkomplikation	Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga
<i>Biverkningar i neurokirurgiska studier</i>		
Infektioner och infestationer	Meningit	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Pseudomeningocele Intrakraniell hypotoni (CSV-läckage) Cerebrospinal rinorré Huvudvärk Hydrocefalus Subduralt hygrom	Mindre vanliga Vanliga Vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga
Blodkärl	Hematom	Mindre vanliga

Beskrivning av utvalda biverkningar

Biverkningsfrekvenser i studier vid retroperitoneal eller intraabdominell kirurgi

Bland 135 patienter som genomgick retroperitoneal och intraabdominell kirurgi (67 patienter som behandlades med EVICEL och 68 kontrollpersoner) ansågs inga biverkningar ha orsakats av behandlingen i studien enligt undersökarnas bedömningar. Tre allvarliga biverkningar (en abdominell abscess i EVICEL-gruppen och en abdominell abscess och en bäckenabscess i kontrollgruppen) ansågs dock av sponsorn eventuellt ha samband med behandlingen i studien.

I en studie av en pediatrik population omfattande 40 patienter (20 patienter som behandlades med EVICEL och 20 kontrollpersoner) ansåg prövaren att två biverkningar (pyrexia och koagulopati) eventuellt kunde vara relaterade till EVICEL.

Biverkningar - kärlkirurgi

I en kontrollerad studie som omfattade 147 patienter som genomgick vaskulära transplanteringsbehandlingar (75 som behandlades med EVICEL och 72 kontrollpersoner) uppgavs totalt 16 patienter ha drabbats av biverkningen grafttrombos/okklusion under studieperioden.

Biverkningarna var jämnt fördelade mellan behandlingsarmarna med åtta patienter i EVICEL-gruppen och åtta i kontrollgruppen drabbades.

En icke-interventionell säkerhetsstudie efter godkännande genomfördes, som involverade 300 patienter som genomgick kärllkirurgi, under vilken EVICEL användes. Säkerhetsövervakningen fokuserade på de specifika biverkningarna såsom transplatatets öppenhet, trombotiska händelser och blödningshändelser. Inga biverkningar rapporterades under studien.

Biverkningar – neurokirurgi

I en kontrollerad studie med 139 patienter som genomgick elektiva neurokirurgiska ingrepp (89 behandlade med EVICEL och 50 kontrollpersoner), upplevde totalt 7 patienter som behandlades med EVICEL nio biverkningar som ansågs kunna vara relaterade till studieprodukten. Dessa inkluderade intrakraniell hypotoni (CSV-läckage), cerebrospinal rinorré, meningit, huvudvärk, hydrocefalus, subduralt hygrom och hematom.

Incidensen av CSV-läckage och incidensen av infektioner i operationsområdet monitorerades som endpoints för säkerhet i studien. Vid 30 dagar efter operationen var incidensen av infektioner i operationsområdet likartad i de två behandlingsgrupperna. Postoperativt CSV-läckage förekom inom 30 dagar från behandlingen hos 4/89 (4,5 %) patienter behandlade med EVICEL (två fall av CSV-läckage med försämrad sårhäkning och två fall av rinorré) och hos 1/50 (2,0 %) av de patienter som behandlats med ytterligare suturer.

En av 26 pediatrika patienter (3,8 %) som behandlades med EVICEL upplevde en allvarlig biverkning i form av pseudomeningocele som av sponsorn bedömdes ha ett möjligt samband med EVICEL. I kontrollgruppen upplevde 4/14 patienter (28,6 %) pseudomeningocele. (Se avsnitt 5.1 för beskrivning av studien.)

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: lokala hemostatika, kombinationer, ATC-kod: B02BC30

Verkningsmekanism

Fibrinadhesionssystemet initierar den sista fasen i fysiologisk blodkoagulation. Omvandling av fibrinogen till fibrin sker genom att fibrinogenet klyvs till fibrinmonomerer och fibrinopeptider. Fibrinmonomererna aggregerar och bildar ett fibrinkoagel. Faktor XIIIa, som aktiveras från faktor XIII av trombin, tvärbinder fibrin. Kalciumjoner krävs för både omvandlingen av fibrinogen och tvärbindingen av fibrin. Efterhand som sårhäkningen fortskrider, ökar den fibrinolytiska aktiviteten genom påverkan av plasmin och nedbrytningen av fibrin till fibrin nedbrytningsprodukter påbörjas.

Klinisk effekt och säkerhet

Kliniska studier som visar hemostas och suturstöd genomfördes hos totalt 147 patienter (75 med EVICEL, 72 med kontroll) som genomgick kärllkirurgi med PTFE-implantat och hos totalt

135 patienter (66 med EVICEL, 69 med kontroll) som genomgick retroperitoneal och intraabdominell kirurgi.

Effektiviteten hos EVICEL vid tätning av suturlinje vid slutning i dura mater visades hos 139 patienter (89 behandlade med EVICEL och 50 kontrollpersoner) som behandlades med kraniotomi/kranioektomi.

Pediatrik population

Följande pediatrika data utgör stöd för effekt och säkerhet av EVICEL hos denna population: Av 135 patienter som genomgick retroperitoneal och intraabdominell kirurgi och som inkluderades i EVICELs kontrollstudie, behandlades 4 pediatrika patienter med EVICEL. Två av dessa var barn i åldern 2 och 5 år, och 2 var ungdomar på 16 år.

En pediatrik, randomiserad, kontrollerad klinisk studie utvärderade säkerheten och effektiviteten av EVICEL som hjälpmedel för hemostas i mjukvävnad eller parenkymala organ hos 40 patienter (20 som behandlades med EVICEL och 20 kontrollpersoner). Patienternas ålder var mellan 11 månader och 17 år. Data från denna studie överensstämde med resultaten från tidigare studie av retroperitoneal och intraabdominell kirurgi, där icke-inferior hemostatisk effektivitet påvisades för EVICEL.

Dessutom genomfördes en pediatrik, randomiserad, kontrollerad klinisk studie som utvärderade säkerheten och effektiviteten av EVICEL som hjälpmedel för tätning av suturlinje vid slutning i dura mater för att ge intraoperativ vattentät slutning. Studien omfattade 40 patienter (26 som behandlades med EVICEL och 14 kontrollpersoner) som genomgick kraniotomi eller kraniektomi. Patienternas ålder var mellan 7 månader och 17 år. Data från denna studie överensstämmer med den kända säkerhetsprofilen för EVICEL hos vuxna patienter (se även avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

EVICEL är endast avsett för epilepsionell användning. Intravaskulär administrering är kontraindicerat. Till följd av detta har intravaskulära farmakokinetiska studier på människa inte utförts.

Det har utförts studier på kanin för att utvärdera absorption och eliminering av trombin när det appliceras på en snittyta i levern efter partiell hepatektomi. Med hjälp av ¹²⁵I-trombin visades att en långsam absorption av biologiskt inaktiva peptider från nedbrytningen av trombin skedde och uppnådde C_{max} i plasma efter 6-8 timmar. Vid C_{max} motsvarade plasmakoncentrationen endast 1–2 % av den applicerade dosen.

Fibrinlim/hemostatika metaboliseras på samma sätt som endogent fibrin genom fibrinolys och fagocytos.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier som utförts på bakterier för att bestämma mutagenitet var negativa när det gällde trombin ensamt, biologiskt aktiv komponent (innehållande fibrinogen, citrat, glycin, tranexamsyra och argininhydroklorid), TnBP ensamt och Triton-X-100 ensamt i alla testade koncentrationer. Alla koncentrationer av kombinationen TnBP och Triton-X-100 visade också negativa testresultat i analyser som utfördes för att fastställa mutagenitet, kromosomavvikelse och induktion av mikrokärnor i mammalieceller.

Absorption av trombin in i plasman efter lokal applicering är långsam och består huvudsakligen av nedbrytningsprodukter från trombin, vilka elimineras.

Inga toxikologiska effekter orsakade av de rengöringsreagenser (TnBP och Triton-X-100) som används i lösningsmedlet vid virusinaktivering förväntas, eftersom restnivåerna är lägre än 5 µg/ml.

Neurotoxicitetsstudier som genomförts med EVICEL bekräftade att subdural administrering hos kanin inte var förknippad med några bevis på neurotoxicitet. Observationer av neurobeteende i 14±1 dagar visade inga onormala resultat. Inga större makroskopiska tecken på lokal intolerans och inga behandlingsrelaterade makroskopiska fynd observerades. Analys av cerebrospinalvätska visade inga större tecken på inflammation.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Flaska med humant fibrinogen

Argininhydroklorid

Glycin

Natriumklorid

Natriumcitrat

Kalciumklorid

Vatten för injektionsvätskor

Flaska med humant trombin

Kalciumklorid

Humant albumin

Mannitol

Natriumacetat

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Inom hållbarhetstiden på 2 år kan öppnade flaskor, efter upptining, förvaras vid 2 °C-8 °C och skyddade mot ljus i upp till 30 dagar. Flaskorna kan förvaras vid rumstemperatur i upp till 24 timmar. Vid slutet av denna period måste produkten användas eller kasseras.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i frys vid eller under -18 °C. Får ej frysas på nytt.

Förvara flaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Flaskorna måste förvaras upprätt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter upptining finns i avsnitt 6.3. Det nya utgångsdatumet vid 2 °C-8 °C ska antecknas på kartongen, men ska inte överskrida det utgångsdatum som tryckts av tillverkaren på kartongen och etiketten. Vid utgången av denna period måste läkemedlet användas eller kasseras.

När läkemedlet väl har dragits upp i applikatorn måste det användas omedelbart.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

EVICEL levereras som en förpackning innehållande två separata flaskor (glas av typ I) med gummiproppar (typ I), vardera innehållande 1 ml, 2 ml eller 5 ml lösning av humant fibrinogen respektive humant trombin.

En applikator och passande, tillhörande spetsar levereras separat.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Anvisningarna för användning finns även i den del av bipacksedeln som riktar sig till hälso- och sjukvårdspersonal.

Lösningarna är klara eller lätt opaliserande. Använd inte lösningar som är grumliga eller som innehåller fällningar.

Upptining

Flaskorna ska tinas på ett av följande sätt:

2 °C-8 °C (kylskåp): flaskorna tinar inom 1 dygn, eller

20 °C-25 °C (rumstemperatur): flaskorna tinar inom 1 timme, eller

37 °C (t.ex. vattenbad, med hjälp av aseptisk teknik, eller genom att värma flaskorna i handen):

flaskorna ska ha tinats inom 10 minuter och får inte befinna sig i denna temperatur under längre tid än 10 minuter eller tills de är helt upptinade. Temperaturen får inte överskrida 37 °C.

Läkemedlet måste uppnå 20 °C-30 °C innan det används.

Montering av enhet

EVICEL ska endast appliceras med hjälp av den CE-märkta EVICEL-applikatorn och valfria tillbehörsspetsar till applikatorn. Bipacksedlar med utförliga anvisningar för användning av EVICEL tillsammans med applikator och valfria tillbehörsspetsar medföljer förpackningen med applikatorn och tillbehörsspetsarna. Tillbehörsspetsarna får endast användas av personer med tillräcklig utbildning i laparoskopisk, laparoskopunderstödd eller öppen kirurgi.

Dra upp innehållet i de två flaskorna i applikatorn genom att följa bruksanvisningen i applikatorförpackningen. Båda sprutorna ska fyllas med lika stora volymer och får inte innehålla luftbubblor. Inga nålar används när EVICEL görs i ordning för administrering.

Applicering genom droppning

Håll applikatorspetsen så nära vävnadsytan som möjligt, men utan att vidröra vävnaden under applicering och applicera enstaka droppar på området som ska behandlas. Om applikatorspetsen blir igentäppt, kan kateterspetsen skäras av med 0,5 cm åt gången.

Applicering med sprej

För att undvika risken för potentiellt livshotande luft- eller gasemboli ska EVICEL endast sprejas med hjälp av trycksatt CO₂-gas (se tabellen nedan).

Tryckregulatorn bör användas i enlighet med tillverkarens instruktioner.

Anslut den korta slangen på applikatorn till den långa gasslangens han-luerlock-fattning. Anslut gasslangens hon-luerlock-fattning (med det 0,2 µm bakteriestatiska filtret) till en tryckregulator.

När EVICEL appliceras med en sprejanordning, säkerställ att det tryck och avstånd från vävnaden som används ligger inom intervallen som rekommenderas av innehavaren av godkännande för försäljning för denna produkt, som anges i följande tabell:

Kirurgi	Sprej-set som ska användas	Applikator-spetsar som ska användas	Tryckregulator som ska användas	Rekommenderat avstånd från målvävnad	Rekommenderat tryck vid sprejning
Öppen kirurgi	EVICEL applikator	6 cm flexibel spets	Omrix tryckregulator	10–15 cm	20–25 psi (1,4–1,7 bar)
		35 cm styv spets			
		45 cm flexibel spets			
Laparoskopiska ingrepp		35 cm styv spets		4–10 cm	15–20 psi (1,0–1,4 bar)
		45 cm flexibel spets			20 psi (1,4 bar)

Produkten ska därefter sprejas på vävnadens yta med korta stötar (0,1–0,2 ml), så att det bildas ett tunt, jämnt skikt. EVICEL bildar en klar hinna över appliceringsområdet.

När man sprejar EVICEL ska ändringar i blodtryck, hjärtfrekvens, syresättning och endtidal CO₂ övervakas eftersom det finns en risk att gasemboli kan uppstå.

Om tillbehörsspetsar används tillsammans med produkten ska man följa de bruksanvisningar som följer med spetsarna.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 06 oktober 2008
Datum för den senaste förnyelsen: 23 augusti 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Detaljerad information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DE AKTIVA SUBSTANSERNA AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DE AKTIVA SUBSTANSERNA AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Humant fibrinogen och humant trombin:
Omrix Biopharmaceuticals Ltd.
Plasma Fractionation Institute (Omrix-PFI)
MDA Blood Bank
Sheba Hospital
Ramat Gan 5262000
POB 888
Kiryat Ono 5510801
Israel

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumé, avsnitt 4.2).

- **Officiellt frisläppande av tillverkningsats**

Enligt artikel 114 i rådets direktiv 2001/83/EG, ska det officiella frisläppandet av tillverkningsats föregås av en undersökning som görs av ett statligt laboratorium eller av ett för ändamålet inrättat laboratorium.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.(7) i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

I enlighet med Europeiska kommissionens beslut om förfarandet EMEA/H/C/000898/A20/0018 ska innehavaren av godkännandet för försäljning, för att minska risken för potentiellt livshotande luft- eller gasemboli när produkten sprejas med ett tryck över det rekommenderade, och/eller mycket nära vävnadsytan, säkerställa följande:

- När EVICEL sprejas med hjälp av trycksatt gas, ska gasen vara koldioxid eftersom koldioxidens högre löslighet i blod minskar risken för emboli.
- EVICEL ska inte sprejas via ett endoskop när minsta rekommenderade säkerhetsavstånd från vävnaden inte kan iakttas.
- Tryckregulatorer inte överstiger högsta tryck på 1,7 bar vid sprejning av EVICEL och har märkning som anger rekommenderat tryck och avstånd.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att alla användare av sprejappliceringen för denna produkt förses med:

- etiketter till tryckregulatorn som ger information om korrekt tryck och avstånd vid öppna och laparoskopiska ingrepp
- ett varningskort som ger information om korrekt tryck och avstånd för sprejappliceringen vid öppna och laparoskopiska ingrepp
- en lapp, som sätts på anordningens luftslang, som ger instruktioner för användningen. Om lappen tillhandahålls som en del av läkemedlet ska den läggas till i produktinformationen via en variationsprocedur.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal, i alla medlemsstater där EVICEL marknadsförs, tillhandahålls ett utbildningspaket som syftar till ökad kunskap om risken för livshotande gasemboli om produkten sprejas på felaktigt sätt och innehåller vägledning om hur denna risk bör hanteras:

- **Utbildningspaketet** ska innehålla:
 - Produktresumén
 - Avsnittet med rubriken ”Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal” från den senaste bipacksedeln
 - Utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal
- **Utbildningsmaterialet för hälso- och sjukvårdspersonal** ska informera om:
 - risken för livshotande gasemboli om produkten sprejas på felaktigt sätt
 - att endast trycksatt CO₂ ska användas
 - begränsning till öppen och laparoskopisk kirurgi, minimiavstånd för sprejning måste iakttas:
 - öppen kirurgi – minst 10 cm
 - laparoskopisk kirurgi – minst 4 cm om sprejavståndet kan bedömas korrekt
 - korrekt tryck och avstånd från vävnaden beroende på typ av kirurgi (öppen eller laparoskopisk)
 - krav på att såret ska torkas enligt standardrutiner (t.ex. intermittent applicering med kompresser, bomullstops, användning av suganordningar) innan produkten används

- krav på att noga övervaka blodtryck, pulsfrekvens, syremättnad och endtidal CO₂ för att upptäcka gasemboli, när produkten sprejas
- vilken/vilka regulator(er) som ska användas, i enlighet med tillverkarens rekommendationer och bruksanvisningen i produktresumén

Det exakta innehållet och formatet för utbildningsmaterialet och utbildningsprogrammet, inklusive kommunikationsmedier, distributionssätt och alla andra aspekter av programmet, ska utformas i samförstånd med den nationella behöriga myndigheten.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELETS NAMN

EVICEL lösningar till vävnadslim
humant fibrinogen, humant trombin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

De aktiva substanserna är följande:

Komponent 1: 1 flaska innehållande 1 ml humant koagulerbart protein (50–90 mg/ml)

Komponent 2: 1 flaska innehållande 1 ml humant trombin (800–1 200 IE/ml).

De aktiva substanserna är följande:

Komponent 1: 1 flaska innehållande 2 ml humant koagulerbart protein (50 – 90 mg/ml)

Komponent 2: 1 flaska innehållande 2 ml humant trombin (800 – 1 200 IE/ml)

De aktiva substanserna är följande:

Komponent 1: 1 flaska innehållande 5 ml humant koagulerbart protein (50 – 90 mg/ml)

Komponent 2: 1 flaska innehållande 5 ml humant trombin (800 – 1 200 IE/ml)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Humant fibrinogen: argininhydroklorid, glycin, natriumklorid, natriumcitrat, kalciumklorid, vatten för injektionsvätskor.

Humant trombin: kalciumklorid, humant albumin, mannitol, natriumacetat, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Lösningar till vävnadslim

1 flaska innehållande 1 ml humant koagulerbart protein

1 flaska innehållande 1 ml humant trombin

1 flaska innehållande 2 ml humant koagulerbart protein

1 flaska innehållande 2 ml humant trombin

1 flaska innehållande 5 ml humant koagulerbart protein

1 flaska innehållande 5 ml humant trombin

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För epilektionell användning.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Får inte appliceras intravaskulärt.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras upprätt.

Får inte frysas på nytt när produkten har tinats.

Förvaras i ytterkartongen vid -18 °C eller kallare. Ljuskänsligt. Efter upptining förvaras öppnade flaskor i ytterkartongen vid 2 °C-8 °C i upp till 30 dagar från och med:

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:

SN:

NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FLASKETIKETT

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

EVICEL lösningar till vävnadslim
humant fibrinogen:
Komponent 1: Humant koagulerbart protein 50–90 mg/ml

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

För epilepsionell användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 ml
2 ml
5 ml

6. ÖVRIGT

För att användas som en tvåkomponentsprodukt med tillhörande applikator.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FLASKETIKETT

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

EVICEL lösningar till vävnadslim
humant trombin:

Komponent 2: Humant trombin 800–1 200 IE/ml

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

För epilepsionell användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 ml
2 ml
5 ml

6. ÖVRIGT

För att användas som en tvåkomponentsprodukt med tillhörande applikator.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

EVICEL lösningar till vävnadslim

humant fibrinogen
humant trombin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad EVICEL är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder EVICEL
3. Hur du använder EVICEL
4. Eventuella biverkningar
5. Hur EVICEL ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad EVICEL är och vad det används för

EVICEL är ett humant fibrinlim, som levereras i förpackningar innehållande två separata flaskor, var och en innehållande 1 ml, 2 ml eller 5 ml lösning (humant fibrinogen respektive humant trombin)

En applikator och passande tillbehörspetsar levereras separat.

Fibrinogen är ett koncentrat av koagulerbart protein och trombin är ett enzym som gör att koagulerbart protein koagulerar. När de två komponenterna blandas med varandra koagulerar de därför ögonblickligen.

EVICEL appliceras hos vuxna vid kirurgiska ingrepp för att minska blödning och läckage under och efter operation.

EVICEL kan användas vid kärlkirurgi och vid kirurgi på den bakre bukväggen. EVICEL kan även användas för att understödja en vattentät slutning av hjärnhinnorna (dura mater) vid neurokirurgi när andra kirurgiska tekniker är otillräckliga.

Det droppas eller sprejas på snittad vävnad, där det bildar ett tunt skikt som tätar vävnaden och/eller stoppar blödning.

2. Vad du behöver veta innan du använder EVICEL

Använd inte EVICEL

- Om du är överkänslig (allergisk) mot produkter som tillverkas av mänskligt blod eller mot något annat innehållsämne i EVICEL (anges i avsnitt 6). Tecken på allergiska reaktioner inkluderar nässelfeber, hudutslag, tryck över bröstet, väsande andning, blodtrycksfall och

- andningssvårigheter. Om dessa symtom uppstår, måste administreringen omedelbart avbrytas.
- EVICEL får inte appliceras intravaskulärt.
- EVICEL får inte användas vid endoskopisk kirurgi. För laparoskopi, se rekommendationerna nedan.
- EVICEL får inte användas för att täta suturlinjen i dura mater om mellanrummen efter suturering är större än 2 mm.
- EVICEL får inte användas som lim för fixering av durala *patches*.
- EVICEL får inte användas som vävnadslim när det inte går att suturera dura mater.

Varningar och försiktighet

- För att undvika risken för potentiellt livshotande luft- eller gasemboli får EVICEL endast sprejas med trycksatt CO₂-gas.
- Innan EVICEL appliceras måste sårytan torkas enligt standardrutiner (t.ex. intermittent applicering med kompresser, bomullstopps, användning av suganordningar).
- När EVICEL appliceras under operation, måste kirurgen se till att det endast appliceras på vävnadsytan. EVICEL får inte injiceras i vävnad eller blodkärl, eftersom det skulle orsaka proppar som skulle kunna vara livshotande.
- Användningen av EVICEL har inte undersökts vid följande behandlingar och det finns därför ingen information som visar att det skulle vara effektivt vid dessa behandlingar:
 - hoplimning av vävnader
 - operationer i hjärnan eller ryggmärgen utom för att understödja en vattentät slutning av hjärnhinnorna (dura mater)
 - för att kontrollera mag- eller tarmlödnings genom applicering av läkemedlet med hjälp av ett endoskop (rör)
 - tätning av kirurgiska reparationer av tarmar
 - tätning vid transsfenoidala och otoneurokirurgiska operationer
- Det är inte känt om strålningsterapi kan påverka fibrinlimmets effektivitet vid användning som tätning av suturlinjen vid neurokirurgi.
- Användning av EVICEL vid neurokirurgi hos patienter som samtidigt behandlats med implantat eller med durala *patches* har inte undersökts i kliniska studier.
- Blödningen ska vara under kontroll innan EVICEL appliceras för att täta den durala suturlinjen.
- EVICEL kommer att appliceras ett tunt skikt. En överdriven tjocklek på koagelskiktet kan negativt påverka produktens effektivitet och sårhelingsprocessen.

Livshotande luft- eller gasemboli har förekommit vid användning av sprejanordningar som använder en tryckregulator för att applicera EVICEL. Förekomsten verkar ha samband med att sprejanordningen använts med ett tryck över det rekommenderade och/eller mycket nära vävnadsytan. Sprejapplicering av EVICEL ska endast användas om det är möjligt att göra en korrekt bedömning av sprejavståndet, särskilt vid laparoskopi. Sprejavstånd från vävnad och tryck ska ligga inom intervallen som rekommenderas av tillverkaren (se tabell i avsnittet Bruksanvisning). När man sprejar EVICEL ska man övervaka eventuella ändringar när det gäller blodtryck, hjärtfrekvens, syresättning och endtidal CO₂ eftersom det finns en risk att luft- eller gasemboli kan uppstå. Sprejanordningar och tillbehörspetsar tillhandahåller bruksanvisningar med rekommendationer för tryckintervall och närhet till vävnadsyta, vilka måste följas noggrant.

- Områdena omkring ska skyddas så att EVICEL endast appliceras på den yta som ska behandlas.
- Liksom vid alla läkemedel som innehåller proteiner kan överkänslighetsreaktioner av allergisk typ förekomma. Tecken på sådana reaktioner innefattar nässelfeber, hudutslag, tryck över bröstet,

väsande andning, blodtrycksfall och anafylaxi (plötslig överkänslighetsreaktion). Om dessa symtom uppträder ska administreringen avbrytas omedelbart.

- När läkemedel tillverkas av mänskligt blod eller plasma, vidtas vissa åtgärder för att förhindra att infektioner överförs till patienterna. Dessa inkluderar noggrannhet vid val av blod- och plasmagivare för att säkerställa att de som kan bära på infektioner utesluts, samt test av varje donation och plasmapool med avseende på tecken på virus/infektioner. Tillverkarna av dessa produkter vidtar också åtgärder vid beredningen av blod och plasma, vilka inaktiverar eller avlägsnar virus. Trots dessa åtgärder kan risken för överföring av infektioner inte helt uteslutas vid administrering av läkemedel som framställts från mänskligt blod eller plasma. Detta gäller även alla okända eller nya virus och andra typer av infektioner.

De åtgärder som vidtas vid tillverkningen av fibrinogen och trombin anses vara effektiva för virus med lipidhölje, såsom humant immunbristvirus (HIV), hepatit B-virus och hepatit C-virus, samt hepatit A-virus som saknar hölje. De åtgärder som vidtas kan ha begränsat värde mot parvovirus B19. Infektion med parvovirus B19 kan vara allvarligt för gravida kvinnor (fosterinfektion) och för personer vars immunförsvar är nedsatt eller som har vissa typer av anemi (t.ex. sicklecellanemi eller hemolytisk anemi).

Sjukvårdspersonalen kommer att registrera läkemedlets namn och tillverkningsnummer för att kunna spåra en eventuell infektionskälla.

Barn och ungdomar

Det finns kliniska data som stöder effekt och säkerhet av EVICEL vid användning hos barn och ungdomar.

Andra läkemedel och EVICEL

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana.

Graviditet och amning

Det finns inte tillräcklig information tillgänglig för att veta om det finns några särskilda risker förknippade med användningen av EVICEL under graviditet eller amning. Eftersom EVICEL används under ett kirurgiskt ingrepp, bör du dock diskutera operationens allmänna risker med din läkare om du är gravid eller ammar.

3. Hur du använder EVICEL

Behandlande läkare kommer att administrera EVICEL medan du opereras. Under operationen kommer läkaren att med hjälp av en applikator droppa eller spreja EVICEL på operationsvävnad. Applikatoren gör det möjligt att administrera lika stor mängd av EVICELs två komponenter samtidigt, och säkerställer att de blir jämnt blandade, vilket är viktigt för att limmet ska ha optimal effekt.

Mängden EVICEL som kommer att appliceras beror på arean hos den vävnadsyta som ska behandlas under operationen. Det kommer att droppas på vävnaden i mycket små mängder eller sprejas i korta stötar (0,1-0,2 ml) för att ge ett tunt, jämnt lager. Om appliceringen av ett enda lager av EVICEL inte stoppar blödningen helt kan ett andra lager appliceras.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Följande biverkningar inträffade under kliniska studier och ansågs ha samband med användningen av EVICEL:

Allvarliga biverkningar

- Vattnig vätska från såret eller från näsan (läckage av cerebrospinalvätska/cerebrospinal rinorré). Denna biverkning var vanlig (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer).
- Huvudvärk, illamående och kräkningar (på grund av subduralt hygrom, dvs. ansamling av cerebrospinalvätska under den hårda hjärnhinnan). Dessa biverkningar var mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer).
- Feber eller långvarig förstoppning, gasbildning (på grund av bukabscess, dvs. ansamling av var i buken). Dessa biverkningar var vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer).
- Ansamling av cerebrospinalvätska (CSV) mellan de mjukvävnader som omger den hårda hjärnhinnan på grund av läckage av den vätska som normalt omger hjärnan (pseudomeningocele). Denna biverkning var mindre vanlig (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer).
- Domningar och smärta i armar och ben, förändring av hudfärgen (på grund av transplantatocclusion eller blodpropp). Denna biverkning var mindre vanlig (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer).

Om du får något av ovanstående symtom, eller andra symtom som förknippas med din operation, ska du omedelbart kontakta din läkare eller kirurg. Om du inte mår bra ska du genast tala om det för din läkare, även om symtomen skiljer sig från de som just beskrivits.

Andra biverkningar

Andra biverkningar som var vanliga vid kliniska studier med EVICEL (dvs. kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer) inkluderade feber och problem med blodkoagulationen.

Mindre vanliga biverkningar under kliniska prövningar med EVICEL (dvs. kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer) inkluderade hjärnhinneinflammation (meningit), ansamling av cerebrospinalvätska i hjärnans hålrum (hydrocefalus), infektion, blodansamling (hematom), svullnad, minskat hemoglobin och sårkomplikationer efter operation (inklusive blödning eller infektion).

EVICEL är ett fibrinlim. Fibrinlim i allmänhet kan, i sällsynta fall (upp till 1 patient av 1 000 personer) orsaka allergiska reaktioner. Om du drabbas av en allergisk reaktion kan du ha ett eller flera av följande symtom: hudutslag, nässel-feber eller nässelutslag, tryck över bröstet, frossbrytningar, rodnad, huvudvärk, lågt blodtryck, slöhet, illamående, rastlöshet, ökad puls, stickningar, kräkningar eller väsande andning. Inga allergiska reaktioner har hittills rapporterats hos patienter som behandlats med EVICEL.

Det finns också en teoretisk möjlighet att du kan utveckla antikroppar mot proteinerna i EVICEL, vilket eventuellt kan störa blodkoagulationen. Frekvensen för denna typ av händelse är inte känd (kan inte avgöras med tillgängliga data).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet, listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur EVICEL ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Använd inte denna medicin efter utgångsdatumet som anges på etiketten och på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Flaskorna måste förvaras upprätt.

Förvaras i fryns vid -18 °C eller kallare. Förvara flaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Får ej frysas på nytt.

Efter upptining kan öppnade flaskor förvaras vid 2 °C-8 °C och skyddade mot ljus i upp till 30 dagar, utan att frysas på nytt under denna tid. Det nya utgångsdatumet vid 2 °C-8 °C ska noteras på kartongen, men ska inte överskrida utgångsdatumet som är tryckt av tillverkaren på kartongen och etiketten. I slutet av denna period måste läkemedlet användas eller kasseras.

Fibrinogen- och trombin-komponenterna är stabila vid rumstemperatur i upp till 24 timmar. EVICEL får inte placeras i kylskåp efter att den har nått rumstemperatur.

När de har dragits upp i applikatorn måste de användas omedelbart. Kassera oanvänd produkt efter 24 timmar i rumstemperatur.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

De aktiva substanserna är följande:

Komponent 1: Humant koagulerbart protein som huvudsakligen innehåller fibrinogen och fibronectin (50–90 mg/ml)

Komponent 2: Humant trombin (800–1 200 IE/ml)

Övriga innehållsämnen är:

Komponent 1: argininhydroklorid, glycin, natriumklorid, natriumcitrat, kalciumklorid och vatten för injektionsvätskor.

Komponent 2: kalciumklorid, humant albumin, mannitol, natriumacetat och vatten för injektionsvätskor.

EVICELs utseende och förpackningsstorlekar

Förpackningsstorlekar

EVICEL är ett humant fibrinlim, som levereras i en förpackning innehållande två separata glasflaskor, var och en innehållande 1 ml, 2 ml eller 5 ml av humant fibrinogen respektive humant trombin.

EVICEL finns tillgängligt i följande förpackningsstorlekar: 2 x 1 ml, 2 x 2 ml och 2 x 5 ml. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras i samtliga länder.

En applikator och passande tillbehörspetsar levereras separat.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Omrix Biopharmaceuticals N.V.

Leonardo Da Vinci Laan 15

B-1831 Diegem

Belgien

Tfn: + 32 2 746 30 00

Fax: + 32 2 746 30 01

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>
Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens
webbplats.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

BRUKSANVISNING

Läs detta innan du öppnar förpackningen

EVICEL levereras i sterila förpackningar och det är därför viktigt att *endast* använda oskadade förpackningar som inte har öppnats (eftersterilisering är inte möjlig).

Förvaring

Den godkända hållbarhetstidens för EVICEL är 2 års förvaring vid ≤ -18 °C. Får ej användas efter utgångsdatumet som anges på kartongen.

Efter upptining kan oöppnade injektionsflaskor förvaras vid 2 °C-8 °C (i kylskåp) och i skydd mot ljus i upp till 30 dagar. Det datum då förvaring i kylskåp påbörjades ska anges på kartongen på avsedd plats. Får ej frysas på nytt. Fibrinogen- och trombinkomponenterna är stabila i upp till 24 timmar vid rumstemperatur, men när de har dragits upp i applikatorn måste de användas omedelbart.

Flaskorna måste förvaras upprätt.

Får ej användas efter utgångsdatumet som anges på kartongen och etiketten.

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Applikatorn ska förvaras vid rumstemperatur, skild från fibrinogen och trombin.

Upptining

Flaskorna ska tinas på ett av följande sätt:

2 °C-8 °C (kylskåp): flaskorna tinar inom 1 dygn,

20 °C-25 °C (rumstemperatur): flaskorna tinar inom 1 timme,

37 °C (t.ex. vattenbad med hjälp av aseptisk teknik, eller genom att värma flaskorna i handen):

flaskorna ska ha tinats inom 10 minuter och får inte befinna sig i denna temperatur under längre tid än 10 minuter eller tills de är helt upptinade. Temperaturen får inte överskrida 37 °C.

Läkemedlet måste uppnå 20 °C-30 °C innan det används.

Förberedelse

EVICEL ska endast appliceras med hjälp av den CE-märkta EVICEL-applikatorn och valfri tillbehörsspets till applikatorn. Bipacksedlar med utförliga anvisningar för användning av EVICEL tillsammans med applikator och valfria tillbehörsspetsar medföljer förpackningen med applikatorn och tillbehörsspetsarna. Tillbehörsspetsarna får endast användas av personer med tillräcklig utbildning i laparoskopisk, laparoskopunderstödd eller öppen kirurgi. Produkten får endast rekonstitueras och administreras i enlighet med instruktionerna och med de rekommenderade anordningarna för denna produkt.

För att undvika risken för potentiellt livshotande luft- eller gasemboli ska EVICEL endast sprejas med trycksatt CO₂.

Lösningarna bör vara klara eller lätt opaliserande. Använd inte lösningar som är grumliga eller som innehåller fällningar. Dra upp innehållet i de två flaskorna i applikatorn genom att följa bruksanvisningen i applikatorförpackningen. Båda sprutorna ska fyllas med lika stor volym och får inte innehålla luftbubblor. Inga nålar används när EVICEL görs i ordning för administrering.

Före appliceringen av EVICEL ska sårytan torkas enligt standardrutiner (t.ex. intermittent applicering av kompresser, bomullstops, användning av suganordningar).

Applicering genom droppning

Håll applikatorspetsen så nära vävnadsytan som möjligt, men utan att vidröra vävnaden under applicering och applicera enstaka droppar på området som ska behandlas. Om applikatorspetsen blir igentäppt, kan kateterspetsen skäras av med 0,5 cm åt gången.

Applicering med sprej

EVICEL får endast sprejas med hjälp av trycksatt CO₂.

Anslut den korta slangen på applikatorn till den långa gasslangens han-luerlock-fattning. Anslut gasslangens hon-luerlock-fattning (med det 0,2 µm bakteriestatiska filtret) till en tryckregulator. Tryckregulatorn ska användas i enlighet med tillverkarens anvisningar.

När EVICEL appliceras med en sprejanordning, säkerställ att tryck och avstånd från vävnaden ligger inom intervallen som rekommenderas av tillverkaren.

Kirurgi	Sprej-set som ska användas	Applikator-spetsar som ska användas	Tryckregulator som ska användas	Avstånd från målvävnad	Tryck vid sprejning
Öppen kirurgi	EVICEL applikator	6 cm flexibel spets	Omrix tryckregulator	10–15 cm	20–25 psi (1,4–1,7 bar)
		35 cm styv spets			
		45 cm flexibel spets			
Laparoskopiska ingrepp		35 cm styv spets		4–10 cm	15–20 psi (1,0–1,4 bar)
		45 cm flexibel spets			20 psi (1,4 bar)

Läkemedlet ska därefter sprejas på vävnadens yta i korta stötar (0,1–0,2 ml), så att det bildas ett tunt, jämnt skikt. EVICEL bildar en klar hinna över appliceringsområdet.

När man sprejar EVICEL ska man övervaka ändringar när det gäller blodtryck, hjärtfrekvens, syresättning och endtidal CO₂ eftersom det finns en risk att gasemboli kan uppstå.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.