

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

VeraSeal lösningar till vävnadslim

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Komponent 1:

Humant fibrinogen      80 mg/ml

Komponent 2:

Humant trombin          500 IE/ml

Framställt av humant plasma.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Lösningar till vävnadslim.

Frysta lösningar. Efter upptining är lösningarna klara eller lätt opalescenta och färglösa eller blekgula.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Understödjande behandling för vuxna när kirurgiska standardtekniker är otillräckliga:

- för förbättrad hemostas
- som suturstöd vid kärlkirurgi.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

VeraSeal ska endast användas av erfarna kirurger som har fått utbildning i användningen av detta läkemedel.

#### Dosering

Vilken volym av VeraSeal som ska appliceras och appliceringsfrekvensen måste alltid anpassas till patientens underliggande kliniska behov.

Vilken dos som ska appliceras styrs av variabler som inbegriper, men inte är begränsade till, typen av kirurgiskt ingrepp, storleken på området och avsedd appliceringsmetod, samt antalet appliceringar.

Behandlande läkare måste anpassa appliceringen av läkemedlet efter den enskilda patienten. I kliniska studier har den individuella doseringen i typfallet legat i intervallet 0,3 till 12 ml. Vid andra typer av ingrepp kan större volymer behövas.

Den initiala volymen av läkemedlet ska vara tillräcklig för att helt täcka den avsedda appliceringsytan. Appliceringen kan vid behov upprepas.

### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för VeraSeal för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 men ingen dosrekommendation kan fastställas.

### Administreringsätt

För epilepsionell användning.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6. Läkemedlet får endast administreras enligt instruktionerna och med den utrustning som rekommenderas för detta läkemedel (se avsnitt 6.6).

Innan VeraSeal appliceras måste sårytan torkas med hjälp av gängse tekniker (t.ex. intermittent applicering av kompresser och suddar och användning av sugutrustning).

För att undvika risken för potentiellt livshotande luft- eller gasemboli rekommenderas att VeraSeal sprayas med trycksatt koldioxid (CO<sub>2</sub>).

Angående sprayapplicering, se avsnitt 4.4 och 6.6 för specifika rekommendationer om erforderligt tryck och avstånd från vävnaden för respektive kirurgiskt ingrepp.

## **4.3 Kontraindikationer**

VeraSeal får inte appliceras intravaskulärt.

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

VeraSeal får inte användas för behandling av allvarlig eller häftig arteriell blödning.

Sprayapplicering av VeraSeal får inte användas vid endoskopiska ingrepp. Vad gäller laparoskopi, se avsnitt 4.4.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Försiktighetsåtgärder

Endast för epilepsionell användning. Får ej appliceras intravaskulärt.

Livshotande tromboemboliska komplikationer kan uppträda om preparatet av misstag appliceras intravaskulärt (se avsnitt 4.8).

Livshotande luft- eller gasemboli har inträffat vid användning av sprayenheter med tryckregulator för administrering av fibrinlim. Dessa händelser förefaller ha samband med att sprayenheten använts med högre tryck än det rekommenderade och/eller nära vävnadsytan.

Risken förefaller vara högre när fibrinlim sprayas med luft jämfört med CO<sub>2</sub> och kan därför inte uteslutas vid användning av VeraSeal. För att minimera risken ska sprayenheten användas enligt anvisningarna i avsnitt 6.6.

Sprayapplicering av VeraSeal ska endast användas om avståndet kan bedömas med noggrannhet, särskilt under laparoskopi. Sprayens avstånd från vävnaden och det tryck som används ska ligga inom de gränsvärden som rekommenderas av företaget som innehar godkännande för försäljning av VeraSeal (för uppgifter om tryck och avstånd, se tabellen i avsnitt 6.6).

När VeraSeal sprayas ska förändringar av blodtryck, puls, syremättnad och sluttidal CO<sub>2</sub> monitoreras på grund av risken för luft- eller gasemboli.

Vid användning av tillbehörspetsar måste bruksanvisningen till spetsarna följas.

Innan man administrerar VeraSeal måste man se till att de delar av kroppen som ligger utanför det önskade appliceringsområdet är tillräckligt skyddade (övertäckta) för att förhindra vävnadsadhesion på oönskade ställen.

VeraSeal ska appliceras som ett tunt skikt. Alltför tjocka koagelmassor kan inverka negativt på läkemedlets effekt och på sårläkningsprocessen.

Det saknas tillräckliga data för att stödja användning av detta läkemedel vid vävnadslimning, neurokirurgi, applicering genom ett flexibelt endoskop för behandling av blödning eller vid gastrointestinala anastomoser.

### Överkänslighetsreaktioner

I likhet med alla proteinprodukter kan detta läkemedel ge överkänslighetsreaktioner av allergisk typ. Tecken på överkänslighetsreaktioner kan vara nässelutslag, generaliserad urtikaria, tryck över bröstet, väsande andning, hypotension och anafylaxi. Om dessa symtom uppträder måste administreringen omedelbart avbrytas. I händelse av chock måste medicinsk standardbehandling mot chock sättas in.

### Överförbara smittämnen

Standardåtgärderna för att förhindra infektioner till följd av användning av läkemedel framställda av humant blod eller human plasma inkluderar selektion av givare, screening vid enskilda blod-/plasmagivningstillfällen och av plasmapooler med avseende på specifika infektionsmarkörer samt effektiva steg för inaktivering/eliminering av virus vid tillverkningen. Trots detta kan risken för överföring av smittämnen inte helt uteslutas vid aministering av läkemedel som tillverkats av humant blod eller human plasma. Detta gäller även okända eller nya virus och andra patogener.

De vidtagna åtgärderna anses vara effektiva mot höljeförsedda virus, såsom humant immunbristvirus (hiv), hepatit B-virus och hepatit C-virus och mot det icke höljeförsedda hepatit A-viruset. De vidtagna åtgärderna kan vara av begränsat värde mot icke höljeförsedda virus, såsom parvovirus B19. Infektion med parvovirus B19 kan vara allvarlig hos gravida kvinnor (fosterinfektion) och hos patienter med immunbrist eller ökad erytropoes (t.ex. vid hemolytisk anemi).

### Spårbarhet

Det rekommenderas starkt att man varje gång som VeraSeal administreras till en patient antecknar läkemedlets namn och tillverkningsnummer för att upprätthålla en koppling mellan patienten och läkemedlets tillverkningsnummer.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga formella interaktionsstudier har utförts. I likhet med jämförbara läkemedel eller trombinlösningar kan läkemedlet denatureras vid kontakt med lösningar som innehåller alkohol, jod eller tungmetaller (t.ex. antiseptiska lösningar). Sådana substanser måste avlägsnas så fullständigt som möjligt innan läkemedlet appliceras.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet och amning

Säkerheten för fibrinlim/hemostatika vid användning under graviditet eller amning har inte fastställts i kontrollerade kliniska studier. Experimentella djurstudier är otillräckliga för att bedöma säkerheten med avseende på reproduktion, embryofetal utveckling, dräktighetsförlopp och peri- och postnatal utveckling. Läkemedlet ska därför ges till gravida och ammande kvinnor endast då det är absolut nödvändigt.

### Fertilitet

Inga fertilitetsstudier har utförts.

## 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, generaliserad urtikaria, huvudvärk, nässelutslag, hypotension, 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 reaktioner utvecklats till allvarlig anafylaxi. Sådana reaktioner kan i synnerhet uppträda om preparatet appliceras upprepade gånger eller administreras till patienter med känd överkänslighet mot innehållsämnen i läkemedlet.

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

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

Livshotande luft- eller gasemboli har inträffat vid användning av sprayenheter med tryckregulator för administrering av fibrinlim/hemostatika. Dessa händelser förefaller ha samband med att sprayenheten använts med högre tryck än det rekommenderade och/eller nära vävnadsytan.

Säkerhetsinformation angående överförbara smittämnen finns i avsnitt 4.4.

### Tabell över biverkningar

Tabellen nedan är uppställd enligt MedDRA-klassificeringen av organsystem (med avseende på SOC och föredragen term).

Frekvenskategorierna är definierade enligt följande konvention:

- mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )
- vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )
- sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )
- mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )
- ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Frekvens av biverkningar (ADR) i kliniska studier med VeraSeal:

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	Bukabscess, cellulit, leverabscess, peritonit, postoperativ sårinfektion, sårinfektion, sårinfektion vid incisionsstället, postoperativ infektion	Mindre vanliga
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Plasmacellsmyelom	Mindre vanliga
Blodet och lymfsystemet	Anemi, hemorragisk anemi, leukocytos, leukopeni	Mindre vanliga
Immunsystemet	Överkänslighet*	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition	Hyperglykemi, hyperkalemi, hypokalcemi, hypoglykemi, hypokalemi, hypomagnesemi, hyponatremi, hypoproteinemi	Mindre vanliga
Psykiska störningar	Ångest, insomni	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, somnolens	Mindre vanliga
Ögon	Konjunktival irritation	Mindre vanliga
Hjärtat	Förmaksflimmer, ventrikulär takykardi	Mindre vanliga
Blodkärl	Djup ventrombos, hypertoni, hypotoni	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Lungemboli, dyspné, hypoxi, vätskeutgjutning i lungsäcken, pleurit, lungödem, ronki, väsande andning	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Illamående	Vanliga
	Förstoppning, flatulens, ileus, retroperitonealt hematoma, kräkningar	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	Klåda	Vanliga
	Ekkymos, erytem	Mindre vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggsmärtor, värk i extremiteter	Mindre vanliga
Njuror och urinvägar	Blåsspasm, dysuri, urinretention	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Frossa, hypertermi, perifert ödem, smärta, feber, hematoma på platsen för kärlpunktion	Mindre vanliga
Undersökningar	Positivt test för parvovirus B19, förlängd aktiverad partiell tromboplastintid, förhöjt ALAT, förhöjt ASAT, förhöjt blodbilirubin, förhöjt blodglukos, förhöjt INR, förlängd protrombintid, förhöjda transaminaser, minskad urinvägsutskildning	Mindre vanliga
	Läkemedelsspecifik antikropp*	Ingen känd frekvens

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Smärta vid ingreppet	Vanliga
	Abdominell sårruptur, postoperativt galläckage, kontusion, erytem på incisionsstället, smärta på incisionsstället, postoperativ blödning, hypotoni under ingreppet, kärlgraftkomplikation, kärlgrafttrombos, vätskande sår	Mindre vanliga
*Samtliga dessa reaktioner är klasseffekter. Inga har rapporterats i kliniska prövningar och frekvensen är därför inte möjlig att fastställa.		

#### 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

I händelse av överdosering måste patienten monitoreras noga med avseende på tecken eller symtom på biverkningar och lämplig symtomatisk behandling och lämpliga understödjande åtgärder måste sättas in.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: hemostatika, lokala hemostatika, ATC-kod: B02BC.

#### Verkningsmekanism

Fibrinadhesionssystemet initierar den sista fasen av fysiologisk blodkoagulation. Fibrinogen omvandlas till fibrin genom att fibrinogenet klyvs till fibrinmonomerer och fibrinpeptider. Fibrinmonomererna aggregerar och bildar ett fibrinkoagel. Faktor XIII aktiveras av trombin till faktor XIIIa, som tvärbinder fibrinet. För både omvandlingen av fibrinogen och tvärbindningen av fibrin krävs det kalciumjoner.

Efterhand som sårsläkningen fortskrider induceras en ökad fibrinolytisk aktivitet hos plasmin, och nedbrytning av fibrin till fibrin nedbrytningsprodukter påbörjas.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Randomiserade, enkelblinda kliniska studier av VeraSeal som utfördes på patienter som genomgick kärlkirurgi, kirurgi i parenkymvävnad och kirurgi i mjukvävnad uppvisade hemostas, och vid kärlkirurgi även suturstöd.

Till studien av kärlkirurgi rekryterades 225 patienter som genomgick kärlkirurgi där man använde graftermaterial av polytetrafluoretylen vid arteriell anastomos ände-mot-sida eller vid arteriell anastomos i en arm för kärlaccess. Studiepopulationens genomsnittsålder och standardavvikelse var 63,2 (9,5) år. De vanligaste operationstyperna var femoral-popliteal bypass, kärlaccess i en arm för hemodialys, samt ilio-femoralt bypass. VeraSeal visade sig vara bättre än kontrollgruppen (manuell kompression) vad gällde uppnådd hemostas efter 4 minuter. Hemostasfrekvensen vid det studerade blödningsstället efter 4 minuter var 76,1 % i VeraSeal-gruppen och 22,8 % i kontrollgruppen.

Till studien av kirurgiskt ingrepp i parenkymvävnad rekryterades 325 patienter som genomgick leverresektion. Studiepopulationens genomsnittsalder och standardavvikelse var 57,9 (14,5) år. VeraSeal visade sig vara bättre än kontrollgruppen (oxiderad regenererad cellulosa) vad gällde uppnådd hemostas efter 4 minuter. Hemostasfrekvensen vid det studerade blödningsstället efter 4 minuter var 92,8 % i VeraSeal-gruppen och 80,5 % i kontrollgruppen.

Till studien av kirurgiskt ingrepp i mjukvävnad rekryterades 327 patienter som genomgick kirurgi i bäckenområdet och retroperitonealt, samt bukplastik och mastopexi. Studiepopulationens genomsnittsalder och standardavvikelse var 47,2 (18,4) år. De vanligaste operationstyperna var enkel eller radikal hysterektomi, bukplastik samt radikal cystektomi. VeraSeal visade sig inte vara sämre än kontrollgruppen (oxiderad regenererad cellulosa) vad gällde uppnådd hemostas efter 4 minuter. Hemostasfrekvensen vid det studerade blödningsstället efter 4 minuter var 82,8 % i VeraSeal-gruppen och 77,8 % i kontrollgruppen.

### Pediatrik population

Elva pediatrika försökspersoner i åldern 16 år och yngre behandlades med VeraSeal i de beskrivna kliniska studierna.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för VeraSeal för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av blödning till följd av ett kirurgiskt ingrepp, som definieras i gällande Paediatric Investigation Plan (PIP), för godkänd indikation (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

VeraSeal är endast avsett för epilesionell användning. Intravaskulär administrering är kontraindicerad, varför några intravaskulära farmakokinetiska studier på människa inte har utförts.

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

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi och akut toxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

# **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

## **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

### Injektionsspruta med humant fibrinogen

Natriumcitratdihydrat  
Natriumklorid  
Arginin  
Isoleucin  
Glutaminsyra, mononatrium  
Vatten för injektionsvätskor

### Injektionsspruta med humant trombin

Kalciumklorid  
Humant albumin  
Natriumklorid  
Glycin



Vatten för injektionsvätskor

## 6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

## 6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter upptining kan läkemedlet förvaras i högst 48 timmar vid 2–8 °C eller 24 timmar i rumstemperatur (20–25 °C) före användning om det är kvar i den förslutna originalförpackningen.

Hållbarhet under användning: När ytterpåsen har öppnats måste VeraSeal användas omedelbart.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras och transporteras i djupfryst tillstånd (vid –18 °C eller kallare). Frysdedjan (–18 °C eller kallare) får inte brytas före användning. Förvara portionspåsen med den sterila blistern i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Får ej återfrysas efter upptining. Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter upptining och efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

VeraSeal tillhandahålls som en engångssats med två förfyllda sprutor (glas typ I) med gummiproppar, båda fyllda med en steril, fryst lösning, monterade på en spruthållare.

En appliceringskanyl medföljer produkten.

VeraSeal kan appliceras med en sprayenhet som levereras separat.

VeraSeal finns i följande förpackningsstorlekar:

- VeraSeal 2 ml (1 ml humant fibrinogen och 1 ml humant trombin)
- VeraSeal 4 ml (2 ml humant fibrinogen och 2 ml humant trombin)
- VeraSeal 6 ml (3 ml humant fibrinogen och 3 ml humant trombin)
- VeraSeal 10 ml (5 ml humant fibrinogen och 5 ml humant trombin)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Bruksanvisningen finns även i den del av bipacksedeln som är avsedd för hälso- och sjukvårdspersonal.

### • Upptining

#### Upptining i rumstemperatur

VeraSeal ska tinas i rumstemperatur (20–25 °C) i cirka åttio (80) minuter för förpackningsstorlekarna 2 ml och 4 ml och etthundratjugo (120) minuter för förpackningsstorlekarna 6 ml och 10 ml. Gör så här för att tina läkemedlet:

- Öppna kartongen och ta ut innehållet.
- Placera den uttagna förpackningen på en yta i rumstemperatur.

Efter upptining behöver läkemedlet inte värmas innan det används.

### Vattenbad

Om upptiningstiderna behöver kortas kan man använda ett termostaterat vattenbad, men temperaturen får aldrig vara högre än 37 °C. Vid 37 °C är de erforderliga tiderna cirka tjugo (20) minuter för förpackningsstorlekarna 2 ml och 4 ml och trettio (30) minuter för förpackningsstorlekarna 6 ml och 10 ml. Gör så här för att tina läkemedlet:

- Öppna kartongen och ta ut innehållet.
- Placera den uttagna förpackningen i vattenbadet.
- Kontrollera att förpackningen ligger kvar helt och hållet i vattnet under upptiningen.

Temperaturen får inte överstiga 37 °C.

### • **Förberedelser**

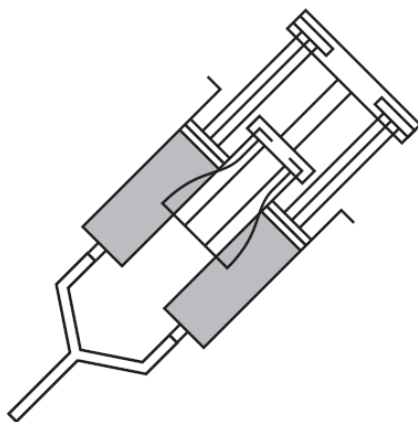
Efter upptining måste lösningarna vara klara till lätt opalescenta och färglösa till blekgula. Använd inte lösningar som är grumliga eller innehåller partiklar.

Gör så här för att överföra lösningarna:

- När upptiningen är klar: Lyft upp förpackningen från den rumstempererade ytan, respektive ta ut den ur kylförvaringen vid 2–8 °C eller från vattenbadet (och torka av den yttre portionspåsen).
- Öppna den yttre portionspåsen och ta ut den sterila innerblistern.
- Öppna innerblistern och gör VeraSeal-spruthållaren tillgänglig för en annan person för överföring till det sterila området. Utsidan av blisterförpackningen får inte komma i kontakt med det sterila området.

Gör så här för att sätta fast applikatorspetsen:

- Håll VeraSeal-spruthållaren lätt uppåtvinklad.
- Skruva loss och ta bort spetslocket från både fibrinogen- och trombinsprutan.
- Avlägsna luftbubblor ur sprutorna genom att slå försiktigt på sidan av sprutorna en eller två gånger med spruthållaren i upprätt läge och sedan spruta ut luften.
- Fäst applikatorspetsen genom att skruva fast båda sprutorna i tur och ordning genom att vrida ett kvarts varv (90 grader) i taget.



### • **Applicering av droppar**

VeraSeal måste appliceras med den medföljande spruthållaren.

VeraSeal måste appliceras med den kanyl som medföljer produkten, eller en likvärdig CE-märkt kanyl (gäller enheter för öppen kirurgi och laparoskopi) avsedd för sådan användning. När den medföljande kanylen används ska ovanstående anvisningar för att sätta fast denna följas. När andra applikatorspetsar används ska bruksanvisningen för de spetsarna följas.

För applicering av droppar ska applikatorspetsen hållas så nära vävnadsytan som möjligt, men utan att vidröra vävnaden under appliceringen. Applicera enskilda droppar på det område som ska behandlas.

För att förhindra okontrollerad koagulering måste dropparna få separera från varandra och från applikatorspetsen.

- **Applicering med spray**

VeraSeal måste appliceras med den medföljande spruthållaren. VeraSeal ska endast appliceras om det är möjligt att göra en noggrann bedömning av sprayavståndet (se även avsnitt 4.4).

VeraSeal måste appliceras med den sprayenhet som tillhandahålles separat, eller en likvärdig CE-märkt sprayenhet (gäller enheter för öppen kirurgi och laparoskopi) avsedd för sådan användning. Läs alltid de specifika anvisningar som medföljer i förpackningarna.

För att undvika risken för potentiellt livshotande luft- eller gasemboli rekommenderas att VeraSeal sprayas med trycksatt CO<sub>2</sub> (se tabellen nedan).

Anslut den korta gasslangen på appliceringsenheten till änden med luerkoppling på filterslangen. Anslut sedan luer-kopplingen på gasslangen till en tryckregulator som kan ge ett gstryck på 15–25 psi (1,0–1,7 bar). Tryckregulatorn ska användas i enlighet med tillverkarens anvisningar.

När VeraSeal appliceras med en sprayenhet måste man försäkra sig om att trycket och avståndet från vävnaden ligger inom de gränsvärden som rekommenderas av företaget som innehar godkännandet för försäljning av VeraSeal, se nedanstående tabell:

<b>Operation</b>	<b>Sprayenhet som ska användas</b>	<b>Tryckregulator som ska användas</b>	<b>Rekommenderat avstånd från målvävnaden</b>	<b>Rekommenderat spraytryck</b>
Öppen kirurgi	Sprayenhet som levereras separat, eller likvärdig	Kompatibel	10 cm (3,9 tum)	15–25 psi (1,0–1,7 bar)

Produkten ska sprayas på vävnadsytan med korta stötar (0,1–0,2 ml) så att ett tunt och jämnt skikt bildas.

När VeraSeal sprayas ska förändringar av blodtryck, puls, syremättnad och sluttidal CO<sub>2</sub> monitoreras på grund av risken för luft- eller gasemboli.

- **Kassering**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Instituto Grifols, S.A.  
Can Guasc, 2 - Parets del Vallès  
E-08150 Barcelona

Spanien

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/17/1239/001-004

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANERNA) 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 DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

Instituto Grifols, S.A.  
Poligono Levante  
c/Can Guasc 2  
Barcelona  
08150 Parets del Valles  
SPANIEN

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Instituto Grifols, S.A.  
Poligono Levante  
c/Can Guasc 2  
Barcelona  
08150 Parets del Valles  
SPANIEN

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

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

- **Officiellt frisläppande av tillverkningsatts**

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

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

**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).
- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan VeraSeal börjar försälas i en medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning och behörig nationell tillsynsmyndighet komma överens om innehållet i och formen hos utbildningsmaterialet om hur VeraSeal ska användas, vilket även omfattar kommunikationsmetod, distributionsvägar och andra aspekter av programmet.

Syftet med utbildningsmaterialet är att säkerställa att alla som använder VeraSeal med sprayapplicering får lämplig information om att luft- eller gasemboli kan inträffa vid felaktig administreringsteknik när sprayenheten används.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas använda VeraSeal i den medlemsstat där VeraSeal marknadsförs har tillgång till/erhåller följande utbildningspaket:

- Utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal.
- Varningstext (klistermärke) på tryckregulatorn.

Utbildningsmaterialet ska innehålla följande huvuddelar:

- Beskrivning av risken för livshotande gasemboli om produkten sprayas på fel sätt.
- Betonad rekommendation om användning av tryckregulator med CO<sub>2</sub> samt korrekt tryck och avstånd från vävnaden.
- Krav på torkning av sårytan med gängse tekniker (t.ex. intermittent applicering av kompresser och suddar och användning av sugutrustning) innan produkten används.
- Krav på noggrann övervakning av blodtryck, puls, syremättnad och sluttidal CO<sub>2</sub> när produkten sprayas på grund av risken för gasemboli.
- Påminnelse om vilken eller vilka tryckregulatorer som ska användas, enligt tillverkarens rekommendationer och bruksanvisningen i produktresumén.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska se till att varningstext/klistermärke fästes på den tryckregulator som används, på varje kirurgklinik. Varningskortet ska innehålla följande uppgifter:

- Information om högsta tillåtna tryck och minsta avstånd som måste följas.
- Påminnelse om att trycksatt CO<sub>2</sub> rekommenderas som spraygas vid sprayapplicering av VeraSeal för att undvika risken för potentiellt livshotande luft- eller gasemboli.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**



## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**KARTONG [2 ml, 4 ml, 6 ml och 10 ml]**

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

VeraSeal lösningar till vävnadslim

humant fibrinogen/humant trombin

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

Komponent 1: 1 ml humant fibrinogen (80 mg/ml)

Komponent 2: 1 ml humant trombin (500 IE/ml)

Komponent 1: 2 ml humant fibrinogen (80 mg/ml)

Komponent 2: 2 ml humant trombin (500 IE/ml)

Komponent 1: 3 ml humant fibrinogen (80 mg/ml)

Komponent 2: 3 ml humant trombin (500 IE/ml)

Komponent 1: 5 ml humant fibrinogen (80 mg/ml)

Komponent 2: 5 ml humant trombin (500 IE/ml)

### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen:

humant fibrinogen – natriumcitratdihydrat, natriumklorid, arginin, isoleucin, glutaminsyra, mononatrium, vatten för injektionsvätskor.

humant trombin – kalciumklorid, humant albumin, natriumklorid, glycin, vatten för injektionsvätskor.

### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Lösningar till vävnadslim

2 ml

4 ml

6 ml

10 ml

Två förfyllda sprutor monterade på en spruthållare.

1 appliceringskanyl.

### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Epiletionell användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i djupfryst tillstånd (vid  $-18\text{ °C}$  eller kallare). Fryskedjan får inte brytas före användning. Förvara portionspåsen med den sterila blistern i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Låt lösningen tina helt före användning. Får ej återfrysas efter upptining. Efter upptining kan läkemedlet förvaras i högst 48 timmar vid  $2-8\text{ °C}$  eller 24 timmar i rumstemperatur ( $20-25\text{ °C}$ ) före användning om det är kvar i den förslutna originalförpackningen. När förpackningen har öppnats måste läkemedlet användas omedelbart.

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

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

Instituto Grifols, S.A.  
Can Guasc, 2 - Parets del Vallès  
E-08150 Barcelona  
Spanien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/17/1239/001 2 ml  
EU/1/17/1239/002 4 ml  
EU/1/17/1239/003 6 ml  
EU/1/17/1239/004 10 ml

**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 INNERFÖRPACKNINGEN

ETIKETT PÅ DEN STERILA BLISTERN [2 ml, 4 ml, 6 ml och 10 ml]

### 1. LÄKEMEDELETS NAMN

VeraSeal lösningar till vävnadslim

humant fibrinogen/humant trombin

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

Komponent 1: 1 ml humant fibrinogen (80 mg/ml)

Komponent 2: 1 ml humant trombin (500 IE/ml)

Komponent 1: 2 ml humant fibrinogen (80 mg/ml)

Komponent 2: 2 ml humant trombin (500 IE/ml)

Komponent 1: 3 ml humant fibrinogen (80 mg/ml)

Komponent 2: 3 ml humant trombin (500 IE/ml)

Komponent 1: 5 ml humant fibrinogen (80 mg/ml)

Komponent 2: 5 ml humant trombin (500 IE/ml)

### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Lösningar till vävnadslim

2 ml

4 ml

6 ml

10 ml

Två förfyllda sprutor monterade på en spruthållare.

### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Epilesionell användning.

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

### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i djupfryst tillstånd (vid -18 °C eller kallare). Fryskejlan får inte brytas före användning. Förvara portionspåsen med den sterila blistern i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Låt lösningen tina helt före användning. Får ej återfrysas efter upptining. Efter upptining kan läkemedlet förvaras i högst 48 timmar vid 2–8 °C eller 24 timmar i rumstemperatur (20–25 °C) före användning om det är kvar i den förslutna originalförpackningen. När förpackningen har öppnats måste läkemedlet användas omedelbart.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Instituto Grifols, S.A.

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING****13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**ETIKETT PÅ INJEKTIONSSPRUTA – HUMANT FIBRINOGEN (1 ml, 2 ml, 3 ml och 5 ml)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

VeraSeal lösningar till vävnadslim  
Komponent 1: Fibrinogen 80 mg/ml  
Epiletionell användning.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Läs bipacksedeln före användning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

1 ml  
2 ml  
3 ml  
5 ml

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**ETIKETT PÅ INJEKTIONSSPRUTA – HUMANT TROMBIN (1 ml, 2 ml, 3 ml och 5 ml)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

VeraSeal lösningar till vävnadslim  
Komponent 2: Trombin 500 IE/ml  
Epiletionell användning.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Läs bipacksedeln före användning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

1 ml  
2 ml  
3 ml  
5 ml

**6. ÖVRIGT**



## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **VeraSeal lösningar till vävnadslim humant fibrinogen/humant trombin**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**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. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

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

#### **1. Vad VeraSeal är och vad det används för**

VeraSeal innehåller humant fibrinogen och humant trombin, två proteiner som tas ut från blod och som bildar koagel (blodet lever sig) när de blandas.

VeraSeal används som vävnadslim under kirurgiska ingrepp på vuxna. Det appliceras på ytan av den blödande vävnaden för att minska blödningen under och efter operationen när det inte räcker med kirurgiska standardtekniker.

#### **2. Vad du behöver veta innan du behandlas med VeraSeal**

**Din kirurg får inte behandla dig med VeraSeal:**

- om du är allergisk mot humant fibrinogen eller humant trombin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

VeraSeal får inte appliceras inuti blodkärl.

VeraSeal får inte användas för behandling av allvarlig eller häftig blödning från en artär.

VeraSeal får inte användas som spray vid operationer som sker med hjälp av endoskop (ett långt, böjligt instrument som används inuti kroppen). Vid titthålskirurgi (laparoskopi) använder läkaren endast VeraSeal i form av spray om sprayavståndet kan bedömas med noggrannhet (se nedan).

#### **Varningar och försiktighet**

Allergiska reaktioner kan förekomma. Tecken på sådana reaktioner kan vara näselfeber, hudutslag, tryck över bröstet, väsande andning, sänkt blodtryck (som kan ge yrsel, svimning och dimsyn), samt anafylaxi (en allvarlig reaktion som kommer plötsligt). Om sådana symtom uppstår under en operation, ska man genast sluta använda läkemedlet.

Livshotande luft- eller gasemboli (luft i blodet) har inträffat när spray med tryckregulator används för att applicera vävnadslim. Detta händer om luft- eller gasbubblor kommer in i en ven eller en artär och täpper till den. Dessa händelser verkar ha samband med att sprayenheten har använts med högre tryck än det rekommenderade och/eller nära vävnaden.

Risken verkar vara högre när fibrinlim sprayas med luft jämfört med koldioxid och kan därför inte uteslutas när det gäller VeraSeal. För att minska risken så mycket som möjligt kommer läkaren att använda sprayenheten i enlighet med anvisningarna i slutet av denna bipacksedel.

Sprayapplicering av VeraSeal ska endast användas om det är möjligt att korrekt bedöma sprayavståndet. Det tryck som används ska ligga inom det rekommenderade intervallet. Sprayenheten får inte heller användas närmare vävnaden än det rekommenderade avståndet. När VeraSeal sprayas kommer vissa viktiga kroppsfunktioner att övervakas på grund av risken för gasemboli.

### Särskild säkerhetsvarning

När det gäller läkemedel som VeraSeal som tillverkas av blod eller blodplasma som har donerats från människor, vidtar man vissa åtgärder för att förhindra att infektioner överförs till patienterna. Detta innebär till exempel att man noga väljer ut blod- och plasmagivare för att garantera att inga givare bär på någon infektion, och att man både testar varje donation och all samlad plasma för att se att det inte finns några tecken på virus/infektioner. Tillverkarna vidtar även olika åtgärder vid beredningen av blod och plasma som kan inaktivera eller ta bort virus. Trots dessa åtgärder kan man inte helt utesluta risken för överföring av smittämnen när man använder läkemedel som har tillverkats av humant blod eller human plasma. Detta gäller även okända eller nya virus eller andra typer av infektioner.

De vidtagna åtgärderna anses vara effektiva mot höljeförsedda virus, såsom humant immunbristvirus (hiv), hepatit B-virus och hepatit C-virus och mot det icke höljeförsedda hepatit A-viruset. De vidtagna åtgärderna kan vara av begränsat värde mot icke höljeförsedda virus, såsom parvovirus B19. Infektion med parvovirus B19 kan vara allvarlig för gravida kvinnor (fosterinfektion) och för personer som har nedsatt immunförsvar eller som har vissa typer av anemi (blodbrist) (t.ex. sicklecellsjukdom eller hemolytisk anemi).

Vid varje tillfälle som du behandlas med VeraSeal rekommenderar vi starkt att man antecknar läkemedlets namn och tillverkningsnummer för att skapa en förteckning över vilka tillverkningsnummer som har använts.

### **Barn och ungdomar**

VeraSeal rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år.

### **Andra läkemedel och VeraSeal**

Läkemedlet kan påverkas av kontakt med lösningar som innehåller alkohol, jod eller tungmetaller (t.ex. antiseptiska lösningar).

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

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du behandlas med detta läkemedel. Läkaren avgör om du kan behandlas med VeraSeal.

### 3. Hur VeraSeal används

VeraSeal ska endast användas av specialtläkare som fått utbildning i hur VeraSeal ska användas.

Under operationen applicerar kirurgen VeraSeal på ytan av olika blodkärl eller på vävnadsytan på inre organ med hjälp av en applikator. Applikatorn gör att man kan tillföra lika stor mängd av de två komponenterna i VeraSeal samtidigt och ser till att de blir jämnt blandade, vilket är viktigt för att vävnadslimmet ska fungera så bra som möjligt.

Hur stor mängd VeraSeal som appliceras beror på ett antal olika faktorer, t.ex. typen av operation, hur stor yta som behandlas under operationen och hur VeraSeal appliceras. Kirurgen bestämmer hur mycket som är lagom, och applicerar bara tillräckligt mycket för att det ska bildas ett tunt, jämnt skikt. Om det inte verkar räcka, kan kirurgen applicera ytterligare ett skikt.

### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

VeraSeal innehåller de komponenter som behövs till fibrinlim. Fibrinlim kan i sällsynta fall (hos upp till 1 av 1 000 användare) orsaka en allergisk reaktion. Om du får en allergisk reaktion kan du få ett eller flera av följande symtom: svullnad under huden (angioödem), hudutslag, nässelfeber eller urtikaria (nässelutslag), tryck över bröstet, frossa, rodnad, huvudvärk, lågt blodtryck, letargi (extrem trötthet/dvala), illamående, rastlöshet, höjd puls, stickningar, kräkningar eller väsande andning. I enstaka fall har dessa reaktioner utvecklats till en allvarlig allergisk reaktion. Sådana reaktioner kan i synnerhet uppkomma om läkemedlet appliceras upprepade gånger eller används till patienter som man vet är allergiska mot innehållsämnen i produkten. Om du får något av dessa symtom efter operationen ska du genast kontakta din läkare eller kirurg.

Det finns också en teoretisk risk att ditt immunsystem utvecklar antikroppar mot proteinerna i VeraSeal, vilket kan störa blodets koagulationsförmåga. Det är inte känt hur ofta detta förekommer.

Om läkemedlet oavsiktligt appliceras i ett blodkärl kan det leda till blodproppar och disseminerad intravaskulär koagulation (DIC) (när blodproppar bildas i alla blodkärl i kroppen). Det finns också en risk för en allvarlig allergisk reaktion.

Biverkningar som rapporterades under kliniska prövningar med VeraSeal var:

#### De allvarligaste biverkningarna

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- bukabscess (svullet område i buken orsakat av infektion)
- sårruptur i buken (såret brister på grund av ofullständig läkning)
- läckage av galla (en vätska som produceras i levern) efter operationen
- cellulit (infektion i huden)
- djup ventrombos (proppar i blodkärlen)
- leverabscess (svullet område i levern orsakat av infektion)
- peritonit (inflammation i bukhinnan)
- positivt test för parvovirus B19 (laboratorietest visar infektion med viruset)
- sårinfektion efter operation
- lungemboli (blodproppar i lungans kärl)
- sårinfektion.

## Övriga biverkningar

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- illamående
- smärta på grund av operationen
- klåda.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- anemi (blodbrist, dvs. brist på röda blodkroppar)
- ångest/oro
- förmaksflimmer (oregelbundna hjärtslag)
- ryggsmärtor
- kramp i urinblåsan
- frossa
- bindhinneirritation (irritation i ögat)
- förstoppning
- blåmärke efter skada
- minskad urinproduktion
- dyspné (andningssvårigheter)
- smärta vid urinering eller svårighet att urinera
- blåmärke i huden
- erytem (hudrodnad)
- tarmgaser
- huvudvärk
- feber
- högt eller lågt blodtryck
- hög eller låg halt vita blodkroppar i blodet
- högt kaliumvärde i blodet
- ileus (stopp i tarmen)
- nedsatt blodkoagulation
- hudrodnad på platsen för ingreppet
- infektion på platsen för ingreppet
- ökad bilirubinhalten i blodet
- ökad mängd leverenzym
- ökad eller minskad mängd glukos i blodet (blodsocker)
- sömnproblem
- lågt blodtryck på grund av ingreppet
- låg kalciumhalt i blodet
- låg magnesiumhalt i blodet
- låg syrehalt i blodet
- låg kaliumhalt i blodet
- låg proteinhalt i blodet
- lågt antal röda blodkroppar på grund av blodförlust
- låg natriumhalt i blodet
- vätskeansamling i ben och fötter
- smärta, ej specificerad
- smärta på platsen för ingreppet
- smärta i armar och ben
- plasmacellsmyelom (cancer i blodkroppar)
- onormal vätskemängd runt lungorna
- lungsäcksinflammation
- blödning efter operationen
- infektion efter operationen
- lungödem (onormal vätskemängd i lungorna)
- ansamling av blod i buken
- ronki (onormala andningsljud)
- sömnighet

- urinretention (svårt att tömma urinblåsan)
- komplikation i kärlgraft (komplikation i bypasskärl)
- trombos i kärlgraft (blodproppar i bypasskärl)
- snabba hjärtslag
- blåmärke på stickstället
- kräkningar
- väsande andning
- vätskande sår.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella 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 VeraSeal ska förvaras**

VeraSeal måste förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

VeraSeal måste användas före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter EXP.

Läkemedlet måste förvaras i djupfrys tillstånd vid -18 °C eller kallare. Fryskejden får inte brytas före användning. Förvara portionspåsen med den sterila blistern i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Låt lösningen tina helt före användning. Får ej återfrysas efter upptining. Efter upptining kan läkemedlet förvaras i högst 48 timmar vid 2–8 °C eller 24 timmar i rumstemperatur (20–25 °C) före användning.

När ytterpåsen har öppnats ska VeraSeal användas omedelbart.

Läkemedlet får inte användas om lösningarna är grumliga eller innehåller partiklar.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

De aktiva substanserna är:

- Komponent 1: humant fibrinogen
- Komponent 2: humant trombin

Övriga innehållsämnen är:

- Komponent 1: natriumcitratdihydrat, natriumklorid, arginin, isoleucin, glutaminsyra, mononatrium, vatten för injektionsvätskor.
- Komponent 2: kalciumklorid, humant albumin, natriumklorid, glycin, vatten för injektionsvätskor.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Beredningsformen för VeraSeal är lösningar till vävnadslim. Det levereras som en engångssats med två förfyllda sprutor monterade på en spruthållare. Lösningarna är frysta. Efter upptining är lösningarna klara eller lätt opalescenta och färglösa eller blekgula.

En appliceringskanyl medföljer produkten.

VeraSeal kan appliceras med en sprayenhet som levereras separat.

VeraSeal finns i följande förpackningsstorlekar:

- VeraSeal 2 ml (1 ml humant fibrinogen och 1 ml humant trombin)
- VeraSeal 4 ml (2 ml humant fibrinogen och 2 ml humant trombin)
- VeraSeal 6 ml (3 ml humant fibrinogen och 3 ml humant trombin)
- VeraSeal 10 ml (5 ml humant fibrinogen och 5 ml humant trombin)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

Instituto Grifols, S.A.  
Can Guasc, 2 - Parets del Vallès  
E-08150 Barcelona  
Spanien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**AT/BE/BG/CY/EE/EL/ES/HR/HU/IE/LV/  
LT/LU/MT/NL/RO/SI/SK**  
Instituto Grifols, S.A.  
Tel: +34 93 571 01 00

**CZ**  
Grifols S.R.O.  
Tel: +4202 2223 1415

**DE**  
Grifols Deutschland GmbH  
Tel: +49 69 660 593 100

**DK/FI/IS/NO/SE**  
Grifols Nordic AB  
Tel: +46 8 441 89 50

**FR**  
Grifols France, SARL  
Tel: +33 442 54 44 00

**IT**  
Grifols Italia S.p.A.  
Tel: +39 050 8755 113

**PL**  
Grifols Polska Sp. z o. o.  
Tel: +48 22 378 85 60

**PT**  
Grifols Portugal, Lda.  
Tel: +351 219 255 200

**UK**  
Grifols UK Ltd.  
Tel: +44 845 2413090

**Denna bipacksedel ändrades senast .**

### **Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

### **Dosering och administreringsätt**

VeraSeal ska endast användas av erfarna kirurger som har fått utbildning i användningen av detta läkemedel.

Vilken volym av VeraSeal som ska appliceras och appliceringsfrekvensen måste alltid anpassas till patientens underliggande kliniska behov.

Vilken dos som ska appliceras styrs av variabler som inbegriper, men inte är begränsade till, typen av kirurgiskt ingrepp, storleken på området och avsedd appliceringsmetod, samt antalet appliceringar.

Behandlande läkare måste anpassa appliceringen av läkemedlet efter den enskilda patienten. I kliniska studier har den individuella doseringen i typfallet legat i intervallet 0,3 till 12 ml. Vid andra typer av ingrepp kan större volymer krävas.

Den initiala volymen av läkemedlet ska vara tillräcklig för att helt täcka den avsedda appliceringsytan. VeraSeal ska appliceras som ett tunt skikt. Appliceringen kan vid behov upprepas.

### **Inkompatibiliteter**

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

### **Särskilda försiktighetsåtgärder**

Endast epilesionell användning. Får ej appliceras intravaskulärt.

Livshotande tromboemboliska komplikationer kan uppträda om preparatet av misstag appliceras intravaskulärt.

Vid användning av tillbehörspetsar måste bruksanvisningen till spetsarna följas.

Innan man administrerar VeraSeal måste man se till att de delar av kroppen som ligger utanför det önskade appliceringsområdet är tillräckligt skyddade (övertäckta) för att förhindra vävnadsadhesion på oönskade ställen.

VeraSeal ska appliceras som ett tunt skikt. Alltför tjocka koagelmassor kan inverka negativt på läkemedlets effekt och på sårläkningsprocessen.

### **Bruksanvisning**

Läs denna bipacksedel innan du öppnar förpackningen.

### **Hantering av VeraSeal**

VeraSeal levereras färdigt för användning i sterila förpackningar och måste hanteras med sterilteknik under aseptiska förhållanden. Kassera skadade förpackningar, eftersom resterilisering inte är möjlig.

#### **• Upptining**

##### Upptining i rumstemperatur

VeraSeal ska tinas i rumstemperatur (20-25 °C) i cirka åttio (80) minuter för förpackningsstorlekarna 2 ml och 4 ml och etthundratjugo (120) minuter för förpackningsstorlekarna 6 ml och 10 ml. Gör så här för att tina läkemedlet:

- Öppna kartongen och ta ut innehållet.
- Placera den uttagna förpackningen på en yta i rumstemperatur.

Efter upptining behöver läkemedlet inte värmas innan det används.



## Vattenbad

Om upptiningstiderna behöver kortas kan man använda ett termostaterat vattenbad, men temperaturen får aldrig vara högre än 37 °C. Vid 37 °C är de erforderliga tiderna cirka tjugo (20) minuter för förpackningsstorlekarna 2 ml och 4 ml och trettio (30) minuter för förpackningsstorlekarna 6 ml och 10 ml. Gör så här för att tina läkemedlet:

- Öppna kartongen och ta ut innehållet.
- Placera den uttagna förpackningen i vattenbadet.
- Kontrollera att förpackningen ligger kvar helt och hållet i vattnet under upptiningen.

Temperaturen får inte överstiga 37 °C.

### • **Förberedelser**

Efter upptining måste lösningarna vara klara till lätt opalescenta och färglösa till blekgula. Använd inte lösningar som är grumliga eller innehåller partiklar.

Gör så här för att överföra lösningarna:

- När upptiningen är klar: Lyft upp förpackningen från den rumstemperade ytan, respektive ta ut den ur kylförvaringen vid 2–8 °C eller från vattenbadet (och torka av den yttre portionspåsen).
- Öppna den yttre portionspåsen och ta ut den sterila innerblistern.
- Öppna innerblistern och gör VeraSeal-spruthållaren tillgänglig för en annan person för överföring till det sterila området. Utsidan av blisterförpackningen får inte komma i kontakt med det sterila området.

Gör så här för att sätta fast applikatorspetsen:

- Håll VeraSeal-spruthållaren lätt uppåtvinklad.
- Skruva loss och ta bort spetslocket från både fibrinogen- och trombinsprutan.
- Avlägsna luftbubblor ur sprutorna genom att slå försiktigt på sidan av sprutorna en eller två gånger med spruthållaren i upprätt läge och sedan spruta ut luften.
- Fäst applikatorspetsen genom att skruva fast båda sprutorna i tur och ordning genom att vrida ett kvarts varv (90 grader) i taget.

Se bild i slutet av denna bipacksedel.

### • **Applicering av droppar**

VeraSeal måste appliceras med den medföljande spruthållaren.

VeraSeal måste appliceras med den kanyl som medföljer produkten, eller en likvärdig CE-märkt kanyl (gäller enheter för öppen kirurgi och laparoskopi) avsedd för sådan användning. När den medföljande kanylen används ska ovanstående anvisningar för att sätta fast denna följas. När andra applikatorspetsar används ska bruksanvisningen för de spetsarna följas.

För applicering av droppar ska applikatorspetsen hållas så nära vävnadsytan som möjligt, men utan att vidröra vävnaden under appliceringen. Applicera enskilda droppar på det område som ska behandlas.

För att förhindra okontrollerad koagulering måste dropparna få separera från varandra och från applikatorspetsen.

- **Applicering med spray**

VeraSeal måste appliceras med den medföljande spruthållaren. VeraSeal ska endast appliceras om det är möjligt att göra en noggrann bedömning av sprayavståndet (se även avsnitt 2).

VeraSeal måste appliceras med den sprayenhet som tillhandahålles separat, eller en likvärdig CE-märkt sprayenhet (gäller enheter för öppen kirurgi och laparoskopi) avsedd för sådan användning. Läs alltid de specifika anvisningar som medföljer i förpackningarna.

För att undvika risken för potentiellt livshotande luft- eller gasemboli rekommenderas att VeraSeal sprayas med trycksatt CO<sub>2</sub> (se tabellen nedan).

Anslut den korta gasslangen på appliceringsenheten till änden med luerkoppling på filterslangen. Anslut sedan luer-kopplingen på gasslangen till en tryckregulator som kan ge ett gastryck på 15–25 psi (1,0–1,7 bar). Tryckregulatorn ska användas i enlighet med tillverkarens anvisningar.

När VeraSeal appliceras med en sprayenhet måste man försäkra sig om att trycket och avståndet från vävnaden ligger inom de gränsvärden som rekommenderas av företaget som innehar godkännandet för försäljning av VeraSeal, se nedanstående tabell:

Operation	Sprayenhet som ska användas	Tryckregulator som ska användas	Rekommenderat avstånd från målvävnaden	Rekommenderat spraytryck
Öppen kirurgi	Sprayenhet som levereras separat, eller likvärdig	Kompatibel	10 cm (3,9 tum)	15–25 psi (1,0–1,7 bar)

Produkten ska sprayas på vävnadsytan med korta stötar (0,1–0,2 ml) så att ett tunt och jämnt skikt bildas.

När VeraSeal sprayas ska förändringar av blodtryck, puls, syremättnad och sluttidal CO<sub>2</sub> monitoreras på grund av risken för luft- eller gasemboli.

- **Kassering**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

