I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

EVICEL koeliimilahused

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ravimi toimeained on järgmised:

	1 ml viaal	**2 ml viaal**	**5 ml viaal**
Koostisaine 1 Hüübimist soodustav inimvalk, mis sisaldab peamiselt fibrinogeeni ja fibronektiini*	50…90 mg	100…180 mg	250…450 mg
Koostisaine 2 Inimtrombiin	800…1200 RÜ	1600…2400 RÜ	4000…6000 RÜ

* Valgu üldkogus on 80…120 mg/ml.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Koeliimilahused.

Selge või kergelt opalestseeruv lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

EVICEL on näidustatud täiskasvanutele kirurgias täiendava vahendina hemostaasi parandamiseks, kui standardsed kirurgilised meetodid on osutunud ebapiisavaks (vt lõik 5.1).

EVICEL on samuti näidustatud täiskasvanutele õmbluskohtade hemostaasi toetava vahendina veresoontekirurgias ning õmblusjoone kokkuliimimiseks aju kõvakelme sulgemisel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

EVICELi tohib kasutada üksnes kogenud kirurg, kes on saanud EVICELi alase väljaõppe.

Annustamine

Kasutatav EVICELi kogus ja kasutamise sagedus sõltuvad esmajoones patsiendi kliinilisest vajadusest.

Annuse valikul juhindutakse eelkõige sellistest näitajatest (kuid mitte ainult) nagu kirurgilise protseduuri laad, pinna suurus, millele ravimit plaanitakse kanda, kasutamisviis ja kasutamiskordade arv. Ravimi kasutamise otsuse teeb arst iga üksikjuhtumi kohta eraldi. Veresoontekirurgia operatsioonide kontrolliga kliinilistes uuringutes kasutati ravimi üksikannust kuni 4 ml; õmblusjoone kokkuliimimiseks aju kõvakelme sulgemisel kasutati annuseid kuni 8 ml, samas kui retroperitoneaalsete ja intraabdominaalsete operatsioonide korral kasutati üksikannust kuni 10 ml. Siiski võib mõnel juhul (näiteks maksatraumad) olla vaja ka suuremaid ravimikoguseid.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimi esialgne kogus, mida teatud anatoomilises piirkonnas või organi pinnal kasutada plaanitakse, peab olema piisavalt suur, et katta kogu vastav pind. Vajaduse korral võib ravimi kasutamist korrata.

Manustamisviis

EVICEL'i kasutatakse epilesionaalselt.

Ravimpreparaadi manustamiseelse ettevalmistamise juhiseid vt lõigust 6.6. Ravimit võib manustada ainult vastavalt juhistele ja ravimile soovitatud seadmetega (vt lõik 6.6).

Enne EVICELi pealekandmist tuleb haavapind kuivatada, rakendades standardmeetodeid (nt kompresside ja tampoonide vahetamine, imiseadmete kasutamine).

Vältimaks potentsiaalselt eluohtliku õhk- või gaasemboolia tekkeriski, tuleb EVICELi pihustamiseks kasutada ainult survestatud CO_2 gaasi. Pihustamisega pealekandmise kohta vt lõigud 4.4 ja 6.6 spetsiaalseid soovitusi nagu nõutav rõhk, kaugus koest olenevalt kirurgilisest protseduurist ning aplikaatorotsiku pikkus.

Lapsed
Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8 ja 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

4.3 Vastunäidustused

EVICELi ei tohi kasutada intravaskulaarselt.

Ülitundlikkus ravimi toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

EVICELi ei tohi pihustada endoskoopilistel protseduuridel. Laparoskoopia kohta vt lõik 4.4.

EVICELi ei tohi kasutada kõvakelme õmblusjoone kokkuliimimiseks, kui õmblemise järel esineb vahesid, mis on suuremad kui 2 mm.

EVICELi ei ole lubatud kasutada liimina kõvakelme lapi fikseerimisel.

EVICELi ei ole lubatud kasutada koeliimina olukorras, kus kõvakelmet ei saa kinni õmmelda.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus
Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

EVICEL on ainult epilesionaalseks kasutamiseks. Seda ei tohi kasutada intravaskulaarselt.

EVICELi tahtmatul intravaskulaarsel kasutamisel võivad tekkida eluohtlikud trombemboolsed tüsistused.

EVICELi pihustamisel rõhuregulaatoriga on tekkinud eluohtlik õhk- või gaasemboolia.

See tundub olevat seotud soovitatud rõhkudest suuremate kasutamisega ja/või toote pihustamisega väga koepinna lähedal.

EVICELi tohib pihustada ainult juhul, kui pihustamiskaugust on võimalik täpselt hinnata, seda eriti laparoskoopia ajal. Pihusti kaugus koest ja CO_2 rõhk peavad jääma tootja soovitatud vahemikku (rõhk ja kaugus vt tabel lõigus 6.6).

Ravimil on müügiluba lõppenud

EVICELi pihustamisel tuleb jälgida vererõhu, pulsi, hapniku küllastumise ning lõpp-ekspiratoorse CO_2 näitajaid, sest on võimalus gaasemboolia tekkeks.

Kui kasutate selle tootega koos lisaotsikuid, tuleb järgida nende kasutusjuhiseid.

Enne EVICELi kasutamist tuleb veenduda, et kasutamispiirkonnast väljapoole jäävad alad on hoolikalt kaitstud (kaetud), et ära hoida kudedevaheliste liidete teket soovimatus kohas.

EVICEL tuleks peale kanda õhukese kihina. Liiga paks hüüve võib negatiivselt mõjutada nii toote tõhusust kui haava paranemist.

EVICELi kasutamise kohta kudesid liimiva ainena, veritsemise peatamiseks painduva endoskoobi kaudu või seedetrakti anastomoosidel puuduvad piisavad andmed.

Nagu iga valgulise päritoluga ravimi korral, võib tekkida allergilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioone. Ülitundlikkusreaktsioonide väljenduseks võivad olla nõgeslööve, generaliseerunud urtikaaria, survetunne rinnus, vilistav hingamine, hüpotensioon ja anafülaksia. Eelpool nimetatud nähtude ilmnemisel tuleb manustamine kohe katkestada.

Šoki korral tuleb teha standardset meditsiinilist šokiravi.

EVICELi kasutamist kõvakelme õmblusjoone kokkuliimimisel samaaegselt sünteetilistest materjalidest valmistatud implantaatide või kõvakelme lappidega ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud.

EVICELi kasutamist ei ole hinnatud patsientidel, kes saavad 7 operatsioonijärgse päeva jooksul kiiritusravi. Ei ole teada, kas kiiritusravi võib mõjutada fibriinkoeliimi efektiivsust õmblusjoone kokkuliimimisel aju kõvakelme sulgemise käigus.

Enne EVICELi kasutamist kõvakelme õmblusjoone kokkuliimimisel peab olema saavutatud täielik hemostaas.

EVICELi kasutamist koeliimina transfenoidaalsete ja otoneuroloogiliste protseduuride käigus ei ole uuritud.
Inimverest või -plasmast valmistatud ravimite korral kasutatakse nakkuste vältimise standardmeetmetena doonorite selekteerimist, individuaalse doonorivere ja kokkusegatud plasma skriinimist spetsiifiliste nakkusemarkerite suhtes ning selliste tootmisprotsesside rakendamist, mis tõhusalt inaktiveerivad või hävitavad viiruseid. Sellele vaatamata ei saa inimverest või -plasmast valmistatud ravimite kasutamisel täielikult välistada nakkustekitajate ülekandmise võimalust. See kehtib ka senitundmatute või uute viiruste ja patogeenide suhtes.

Eelpool mainitud meetmed arvatakse olevat tõhusad ümbrisega viiruste (nagu HIV, C-hepatiidi viirus ja B-hepatiidi viirus) ja ümbriseta viiruste (nagu A-hepatiidi viirus) suhtes. Nimetatud meetmed võivad aga olla ebapiisavad sellise ümbriseta viiruse suhtes nagu parvoviirus B19. Parvoviirus B19 nakkus võib olla ohtlik rasedatele naistele (looteinfektsioon) ja immuunpuudulikkusega või intensiivistunud erütropoeesiga (nt hemolüütiline aneemia) isikutele.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Nagu teiste võrreldavate ravimite või trombiini lahuste korral, võib toode denatureeruda kokkupuutel alkoholi, joodi või raskemetalle sisaldavate lahustega (nt antiseptilised lahused). Enne EVICELi kasutamist tuleb sellised lahused toimekohast eemal hoida nii palju kui vähegi võimalik.

Ravimiloon müügiluba lõppenud

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fibriinkoeliimide / hemostaatikumide kasutamise ohutust raseduse ja rinnaga toitmise ajal ei ole kontrollitud kliinilistes uuringutes tõendatud. Eksperimentaalsed loomuuringud on ebapiisavad, et hinnata võimalikku toimet reproduktsioonile, embrüo ja loote arengule, raseduse kulule ning peri- ja postnataalsele arengule. Seetõttu tohib preparaati raseduse ja rinnaga toitmise ajal kasutada üksnes äärmise vajaduse korral.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole asjakohane.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Ülitundlikkus- või allergilised reaktsioonid (nagu angioödeem, põletus- või kipitustunne kasutamiskohas, bronhospasm, külmavärinad, õhetus, generaliseerunud nõgestõbi, peavalu, nahalööve, hüpotensioon, letargia, iiveldus, rahutus, tahhükardia, survetunne rinnus, torkimistunne, oksendamine, vilistav hingamine) võivad esineda harva patsientidel, kellel kasutati fibriini sisaldavat koeliimi / hemostaatilist ainet. Mõnedel juhtudel progresseerusid reaktsioonid raskeks anafülaksiaks. Selliseid reaktsioone võib eelkõige esineda juhul, kui ravimit kasutatakse korduvalt või kui seda manustatakse patsiendile, kes on ravimi koostisainete suhtes teadaolevalt ülitundlik.

Fibriinkoeliimi koostisainete / hemostaatilise aine vastased antikehad tekivad harva.

Tahtmatu intravaskulaarse manustamise korral võivad tekkida trombemboolsed tüsistused või dissemineerunud intravaskulaarne koagulatsioon (DIC), samuti esineb oht anafülaktilise reaktsiooni tekkeks (vt lõik 4.4).

EVICELi pihustamisel rõhuregulaatoriga on tekkinud eluohtlikke õhk- või gaasembooliaid. See tundub olevat seotud soovitatud rõhkudest suuremate kasutamisega ja/või toote pihustamisega väga koepinna lähedal.

Täpsem teave nakkustekitajatega seotud ohutuse kohta vt lõik 4.4.

Kõrvaltoimete tabel
Allpool esitatud tabel vastab MedDRA organsüsteemide liigitusele (organsüsteemi ja eelistatava termini tasandil).
Esinemissagedust on hinnatud järgmiste määratluste järgi: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA organsüsteemi klass	**Eelistermin**	**Esinemissagedus**
Kõrvaltoimed retroperitoneaalsete või intraabdominaalsete operatsioonide uuringutes		
Infektsioonid ja infestatsioonid	Abdominaalne abstsess	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik	Sage
Vere ja lümfisüsteemi häired	Koagulopaatia	Sage

Ravimil on müügiluba lõppenud

Kõrvaltoimed veresoontekirurgia uuringus		
Infektsioonid ja infestatsioonid	Šundi-infektsioon, stafülokokkinfektsioon	Aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired	Hematoom	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Perifeerne ödeem	Aeg-ajalt
Uuringud	Hemoglobiinitaseme langus	Aeg-ajalt
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Sisselõikekoha veritsus Šundi oklusioon Haav Protseduurijärgne hematoom Operatsioonijärgne haava tüsistus	Aeg-ajalt Aeg-ajalt Aeg-ajalt Aeg-ajalt Aeg-ajalt
Kõrvaltoimed neurokirurgia uuringutes		
Infektsioonid ja infestatsioonid	Meningiit	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired	Pseudomeningotseele Koljusisene hüpotensioon (liikvori leke) Liikvori leke ninast Peavalu Hüdrotsefaalia (vesipea) Subduraalne hügroom	Aeg-ajalt Sage Aeg-ajalt Aeg-ajalt Aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired	Hematoom	Aeg-ajalt

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kõrvaltoimete esinemissagedus retroperitoneaalsete või intraabdominaalsete operatsioonide kliinilistes uuringutes

135 patsiendi hulgas (67 EVICELi kasutanud patsienti ja 68 kontrollrühma patsienti), kellele tehti retroperitoneaalne ja intraabdominaalne operatsioon, ei olnud uuringu läbiviijate hinnangul ükski täheldatud kõrvaltoimetest uuringuravimiga põhjuslikult seotud. Kolm tõsist kõrvaltoimet (üks abdominaalne abstsess EVICELi rühmas ning üks abdominaalne ja üks vaagnaõõne abstsess kontrollrühmas) võisid olla uuringu sponsori hinnangul uuringuravimi kasutamisega seotud.
Laste uuringus, milles osales 40 patsienti (20 patsienti raviti EVICELiga ja 20 kuulus kontrollrühma), luges uurija võimalikuks kahe kõrvaltoime (palavik ja koagulopaatia) seost EVICELiga.

Kõrvaltoimed – veresoontekirurgia

Kontrollitud kliinilises uuringus, milles osales 147 patsienti (75 EVICELi saavas rühmas ja 72 kontrollrühmas), kellele tehti veresoonte šunteerimise operatsioon, täheldati 16 patsiendil uuringuperioodi vältel kõrvaltoimena šundi tromboosi/oklusiooni. Need kõrvaltoimed esinesid ravirühmades võrdse sagedusega: kaheksa juhtu EVICELi saavas rühmas ja kaheksa juhtu kontrollrühmas.

300 patsiendil, kes läbisid veresoonte operatsiooni, mille käigus kasutati EVICELi, viidi läbi müügiloa saamise järgne mittesekkuv ohutusuuring. Ohutusjärelevalve keskendus spetsiifiliselt šundi läbitavusega, trombootiliste sündmustega ja veritsustega seotud kõrvaltoimetele. Uuringu ajal kõrvaltoimetest ei teatatud.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Kõrvaltoimed – neurokirurgia

Kontrollitud uuringus, milles osales 139 patsienti (89 EVICELi saavas rühmas ja 50 kontrollrühmas), kellele tehti plaanilisi neurokirurgilisi protseduure, esines seitsmel EVICELiga ravitud isikul kokku üheksa kõrvaltoimet, mis võisid olla seotud uuringuravimiga. Nende kõrvaltoimete hulka kuulusid koljusisene hüpotensioon (liikvori leke), liikvori leke ninast, meningiit, peavalu, hüdrotsefaal, subduraalne hügroom ja hematoom.

Liikvori lekete ja kirurgilise haavainfektsioonide esinemissagedust jälgiti kui uuringu ohutuse tulemusnäitajaid. 30 operatsioonijärgse päeva järel oli kirurgiliste haavainfektsioonide esinemissagedus kahes ravirühmas sarnane. 30 ravijärgse päeva jooksul esines postoperatiivset liikvori leket neljal isikul 89-st (4,5%), kes said ravi EVICELiga (kaks haavaparanemise häiretega kaasnenud liikvori lekke juhtu ja kaks rinorröa juhtu) ja ühel isikul 50-st (2,0%), kellele paigaldati lisaõmblusi.

Lastel esines ühel EVICELiga ravitud patsiendil 26-st (3,8%) raske kõrvaltoimena pseudomeningotseele, mis sponsori hinnangul oli võimalikult seotud EVICELiga. Kontrollrühmas esines neljal patsiendil 14-st (28,6%) pseudomeningotseele. (Uuringu kirjeldus vt lõik 5.1).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: lokaalsed hemostaatilised ained, kombinatsioonid, ATC-kood: B02BC30

Toimemehhanism
Fibriini adhesioonisüsteem käivitab füsioloogilise verehüübimisprotsessi viimase faasi. Fibrinogeeni muutmine fibriiniks toimub fibrinogeeni lagunemisel fibriini monomeerideks ja fibrinopeptiidideks. Fibriini monomeerid kleepuvad kokku ja moodustavad fibriinhüübe. Faktor XIIIa, mis tekib faktori XIII aktiveerumisel trombiini toimel, moodustab fibriini monomeeride vahele ristsidemed. Mõlema protsessi jaoks – nii fibrinogeeni muutmiseks fibriiniks kui ka ristsidemete tekkeks fibriini monomeeride vahel – on vajalikud kaltsiumioonid. Haavaparanemise edenemisel põhjustab plasmiin suurenenud fibrinolüütilise aktiivsuse ja fibriini lagundamise selle lagusaaduseks.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus
Kliinilised uuringud, milles näidati hemostaasi saavutamist ja veresoonte õmbluskohtade hemostaasi toetamist, viidi läbi kokku 147-l veresoontekirurgia PTFE- šundi operatsiooni patsiendil (75 EVICELi rühmas ja 72 kontrollrühmas) ning 135-l retroperitoneaalse ja intraabdominaalse operatsiooni patsiendil (66 EVICELi rühmas ja 69 kontrollrühmas).

EVICELi efektiivsust õmblusjoone kokkuliimimisel kõvakelme sulgemise käigus esines 139 patsiendil (89 EVICELi rühmas ja 50 kontrollrühmas), kellel teostati kraniotoomia/kraniektoomia protseduure.

Lapsed
Andmed EVICELi efektiivsuse ja ohutuse kohta lastel on järgmised:

Ravimil on müügiluba lõppenud

135-st retroperitoneaalse ja intraabdominaalse operatsiooni patsiendist, kes kaasati kontrollitud kliinilisse uuringusse, oli EVICELiga ravitud lapspatsiente neli. Neist kaks olid lapsed vanuses 2 aastat ja 5 aastat ning kaks 16-aastased noorukid.

Laste randomiseeritud kliiniline uuring viidi läbi 40 patsiendil (20 raviti EVICELiga ja 20 kuulus kontrollrühma) kontrollrühmaga EVICELi efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks lisaravina pehme koe hemostaasi või parenhüümelundi verejooksu korral. Patsientide vanus oli 11 kuust kuni 17 aastani. Selle uuringu andmed olid kooskõlas varasema retroperitoneaalse ja kõhuõõne operatsiooni uuringuga, millega tõestati EVICELi samaväärne efektiivsus hemostaasi korral.

Lisaks viidi läbi laste randomiseeritud kontrollrühmaga kliiniline uuring, milles hinnati EVICELi efektiivsust ja ohutust täiendava ravimina, kui seda kasutati kõvakelme sulgemiseks, et tagada operatsiooniaegne mittelekkiv koljuõmblus 40 patsiendil (20 raviti EVICELiga ja 20 kuulus kontrollrühma), kellele tehti kraniotoomia või kraniektoomia. Uuringu patsiendid olid vanuses 7 kuud kuni 17 aastat. Selle uuringu andmed on kooskõlas EVICELi teadaoleva ohutusprofiiliga täiskasvanud patsientidel (vt ka lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

EVICEL on mõeldud ainult epilesionaalseks kasutamiseks. Intravaskulaarne kasutamine on vastunäidustatud. Seetõttu ei ole inimestega tehtud intravaskulaarseid farmakokineetilisi uuringuid.

Loomkatsetes küülikutega on hinnatud trombiini imendumist ja eliminatsiooni pärast ravimi kandmist maksa lõikepinnale maksa osalise eemaldamise järel. ^{125}I-trombiini kasutamisel näidati, et trombiini lagundamisel tekkinud bioloogiliselt inaktiivsed peptiidid imendusid haava pinnalt aeglaselt, kusjuures C_{max} vereplasmas saabus 6…8 tunni pärast. Samas moodustas C_{max} üksnes 1…2% kasutatud annusest.

Fibriinkoeliimid ja/või hemostaatikumid metaboliseeruvad fibrinolüüsi ja fagotsütoosi teel samamoodi kui endogeenne fibriin.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Bakterite mutageensusuuringud olid negatiivsed nii ainult trombiini, bioloogiliselt aktiivse koostisaine (sisaldab fibrinogeeni, tsitraati, glütsiini, traneksaamhapet ja arginiinvesinikkloriidi), ainult TnBP kui ka ainult Triton X-100 kõigi testitud kontsentratsioonide puhul. Ka kõik TnBP ja Triton X-100 kombinatsiooni testitud kontsentratsioonid olid imetajate rakkude mutageensuse, kromosomaalsete aberratsioonide ja mikrotuumakeste induktsiooni uuringutes negatiivsed.

Paiksel kasutamisel on trombiini imendumine vereplasmasse aeglane ja seisneb peamiselt eritumisele kuuluvate trombiini lagusaaduste imendumises.

Viiruste inaktiveerimise protsessis kasutatud lahustite kõrvaldamise reagentidest (TnBP ja Triton X-100) ei ole oodata toksilisi toimeid, sest nende jääksisaldus on alla 5µg/ml.

EVICELi neurotoksilisuse uuringutes leiti, et subduraalne manustamine küülikutele ei põhjustanud neurotoksilisuse nähte. Loomade neuroloogilise käitumise jälgimisel 14 ±1 päeva vältel ei täheldatud normist kõrvalekaldeid. Paikse talumatuse makroskoopilisi nähte ega raviga seotud makroskoopilisi muutusi ei ole täheldatud. Tserebrospinaalvedeliku analüüsimisel olulisi põletikutunnuseid ei leitud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

<u>Humaanfibrinogeeni sisaldav viaal</u>
arginiinvesinikkloriid,

Ravimi on müügiluba lõppenud

glütsiin,
naatriumkloriid,
naatriumtsitraat,
kaltsiumkloriid,
süstevesi.

Humaantrombiini sisaldav viaal
kaltsiumkloriid,
humaanalbumiin,
mannitool,
naatriumatsetaat,
süstevesi.

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

2-aastase kõlblikkusaja jooksul võib pärast ülessulatamist avamata viaale hoida temperatuuril 2 °C…8 °C ja valguse eest kaitstult kuni 30 päeva. Viaale võib säilitada toatemperatuuril kuni 24 tundi. Selle perioodi lõpuks tuleb ravim ära kasutada või ära visata.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida sügavkülmas -18 ºC või madalamal temperatuuril. Ravimit ei tohi uuesti külmutada.
Hoida viaalid väliskarbis valguse eest kaitstult.
Viaale tuleb hoida püstises asendis.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi ülessulatamist vt lõik 6.3. Väliskarbile tuleb sellisel juhul märkida uus kõlblikkusaeg temperatuuril 2 ºC…8 ºC, mis ei tohi olla hilisem tootja poolt karbile ja sildile trükitud kõlblikkusajast. Nimetatud ajavahemiku jooksul tuleb ravim kas ära kasutada või selle tähtaja ületamisel ära visata.
Pärast manustamisseadmesse tõmbamist tuleb ravimpreparaat kohe ära kasutada.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

EVICELi tarnitakse pakendis, mis sisaldab kahte eraldi viaali (I tüüpi klaas), mis on suletud kummikorgiga (I tüüp). Ühes viaalis on vastavalt 1, 2 või 5 ml humaanfibrinogeeni ja teises viaalis 1, 2 või 5 ml humaantrombiini.

Manustamisseade ja sobivad lisaotsikud tarnitakse eraldi.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ravimi kasutamise juhised on toodud ka pakendi infolehe tervishoiutöötajatele mõeldud osas.

Lahused on selged või kergelt opalestseeruvad. Häguseid või nähtavaid osakesi sisaldavaid lahuseid ei tohi kasutada.

Ülessulatamine

Viaalide ülessulatamisel tuleb kasutada ühte järgmistest moodustest:

Ravimil on müügiluba lõppenud

temperatuuril **2 °C…8 °C** (külmkapis): viaalid sulavad üles tavaliselt ühe päevaga;
temperatuuril **20 °C…25 °C** (toatemperatuuril): viaalid sulavad üles tavaliselt ühe tunniga;
temperatuuril **37 ºC** (näiteks vesivannis, kasutades aseptilist tehnikat, või käes soojendamise teel): viaalid sulavad üles tavaliselt 10 minutiga ja neid ei tohi jätta sellele temperatuurile või kuni täieliku ülessulamiseni kauemaks kui 10 minutit.
Temperatuur ei tohi ületada 37 °C.

Enne kasutamist peab preparaadi temperatuur jääma vahemikku 20°C…30 °C.

Seadme kokkumonteerimine

EVICEL manustatakse ainult CE-tähisega EVICELi manustamisseadme abil, millele lisaks võib kasutada ka lisaotsikuid. Täpsem teave EVICELi kasutamise kohta koos manustamisseadme ja võimaliku lisaotsikutega on manustamisseadme ja lisaotsikutega kaasas olevas infolehes. Lisaotsikuid tohivad kasutada vaid laparoskoopia, laparoskoobiga assisteeritud protseduuride või avatud meetodiga kirurgiliste protseduuride osas adekvaatse väljaõppe saanud isikud.

Kahe viaali sisu manustamisseadmesse tõmbamisel järgitakse seadme pakendi infolehe juhiseid. Mõlemad süstlad peavad sisaldama ühepalju lahust ja neis ei tohi olla õhumulle. EVICELi kasutamiseks ettevalmistamisel ei ole vaja nõelu.

Kasutamine tilgutamise teel

Ravimi tilgutamisel ravitavale pinnale hoitakse aplikaatori otsikut koe pinnale nii lähedal kui võimalik, kuid koe pinda puudutamata. Kui aplikaatori otsik ummistub, võib kateetri otsikut 0,5 cm kaupa lühemaks lõigata.

Kasutamine pihustamise teel

Potentsiaalselt eluohtliku õhk- või gaasemboolia tekkeriski vältimiseks tuleb EVICELi pihustamiseks kasutada ainult survestatud CO_2-gaasi (vt tabelit allpool).

Rõhuregulaatorit tuleb kasutada tootja juhiste kohaselt.

Ühendage manustamisseadme lühike toru pika gaasitoru luer-pistikuga. Ühendage gaasitoru (0,2 µm bakteriostaatilise filtriga) luer-pistik rõhuregulaatoriga. Rõhuregulaatori kasutamisel tuleb järgida tootja juhiseid.

Kui EVICELi kantakse peale pihustiga, peavad rõhk ja kaugus koest jääma selle ravimi müügiloa hoidja soovitatud vahemikku, nagu näidatud järgmises tabelis:

Operatsioon	**Kasutatav pihustamis-komplekt**	**Kasutatavad aplikaator-otsikud**	**Kasutatav rõhu-regulaator**	**Soovitatav kaugus sihtkoest**	**Soovitatav pihustamis-rõhk**
Avatud operatsioon	EVICEL aplikaator-seade	6 cm painduv otsik	Omrix rõhu-regulaator	10…15 cm	20…25 psi (1,4…1,7 baari)
		35 cm jäik otsik			
		45 cm painduv otsik			
Laparoskoopilised protseduurid		35 cm jäik otsik		4…10 cm	15…20 psi (1,0…1,4 baari)
		45 cm painduv otsik			20 psi (1,4 baari)

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimit pihustatakse koe pinnale väikeste kogustena (0,1…0,2 ml), nii et moodustuks õhuke ja ühtlane kiht. EVICEL katab kasutamiskoha ühtlase läbipaistva kilega.

EVICELi pihustamisel tuleb jälgida vererõhu, pulsi, hapniku küllastumise ning lõpp-ekspiratoorse CO_2 näitajaid, sest on võimalus gaasemboolia tekkeks.

Kui kasutate selle preparaadiga koos lisaotsikuid, tuleb järgida nende kasutusjuhiseid.

- **Hävitamine**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 6. oktoober 2008
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23. august 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel http://www.ema.europa.eu/.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

II LISA

A. BIOLOOGILISTE TOIMEAINETE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. BIOLOOGILISTE TOIMEAINETE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogiliste toimeainete tootja nimi ja aadress

Humaanfibrinogeen ja humaantrombiin:
Omrix Biopharmaceuticals Ltd.
Plasma Fractionation Institute (Omrix-PFI)
MDA Blood Bank
Sheba Hospital
Ramat Gan 5262000
POB 888
Kiryat Ono 5510801
Iisrael

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

Ravimipartii ametlik kasutamiseks vabastamine

Vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 114 toimub ravimipartii ametlik kasutamiseks vabastamine riikliku laboratooriumi või selleks eesmärgiks määratud laboratooriumi poolt.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**
  - Kooskõlas Euroopa Komisjoni otsusega protseduuri EMEA/H/C/000898/A20/0018 kohta potentsiaalselt eluohtliku õhk-/gaasemboolia tekkimise ohu vähendamiseks ravimi pihustamisel soovitatust kõrgema rõhuga ja/või koepinna lähedal, tagab müügiloa hoidja, et:
    - EVICELi pihustamisel surugaasiga kasutatakse gaasina süsinikdioksiidi, sest süsinikdioksiidi suurem lahustuvus veres vähendab emboolia tekkimise ohtu;
    - EVICELi ei pihustata endoskoobi kaudu, kui ei saa järgida soovitatavat minimaalset ohutut kaugust koest.
  - Rõhuregulaatorid ei ületa EVICELi pihustamisel maksimaalset rõhku 1,7 baari ning nende sildile on kantud soovitatav rõhk ja kaugus.

Müügiloa hoidja tagab kõikide selle ravimi pihustamise teel kasutajate varustamise:
- rõhuregulaatori siltidega, millele on märgitud õiged rõhud ja kaugused kasutamisel lahtistel ja laparoskoopilistel protseduuridel;
- hoiatuskaardiga, millele on märgitud pihustamise õige rõhk ja kaugus lahtistel ja laparoskoopilistel protseduuridel;
- seadme õhuvoolikule kinnitatava sildiga, millel on esitatud kasutusjuhised. Kui silt on ravimiga kaasas, tuleb see lisada muudatuste protseduuri teel ravimiinfosse.

Müügiloa hoidja tagab igas liikmesriigis, kus EVICELi turustatakse, kõikide EVICELi kasutavate tervishoiutöötajate varustamise teabepaketiga, mille eesmärk on tõsta teadlikkust eluohtliku gaasemboolia tekkimise ohust ravimi ebaõigel pihustamisel ning anda juhiseid selle ohu vältimiseks:

- **teabepakett** peab sisaldama:
  - ravimi omaduste kokkuvõtet
  - uusima pakendi infolehe lõiku pealkirjaga „Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele“
  - koolitusmaterjali tervishoiutöötajatele

- **tervishoiutöötajate koolitusmaterjal** peab sisaldama järgmist teavet:

  - eluohtliku gaasemboolia tekkimise oht ravimi ebaõigel pihustamisel
  - nõue kasutada ainult suru-CO_2
  - nõue piirduda ainult lahtiste ja laparoskoopiliste operatsioonidega ning järgida minimaalset pihustuskaugust:
    - lahtisel operatsioonil – minimaalselt 10 cm
    - laparoskoopilisel operatsioonil – minimaalselt 4 cm, kui pihustuskaugust on võimalik täpselt hinnata
  - õige rõhk ja kaugus koest, sõltuvalt operatsiooni tüübist (avatud või laparoskoopiline);
  - enne ravimi kasutamist tuleb haavapind kindlasti kuivatada, rakendades standardmeetodeid (nt kompresside ja tampoonide vahetamine, imiseadmete kasutamine);
  - ravimi pihustamise ajal tuleb gaasemboolia tuvastamise eesmärgil hoolikalt jälgida vererõhku, pulsisagedust, hapnikusaturatsiooni ja CO_2 hulka väljahingamise lõpus;
  - milliseid regulaatoreid tuleb kasutada, kooskõlas tootja soovituste ja ravimi omaduste kokkuvõttes toodud kasutusjuhendiga.

Müügiloa hoidja kooskõlastab teabematerjalide ja koolitusprogrammi täpse sisu ja vormi, sealhulgas teavituskanali, levitamise viisid ja programmi muud aspektid, pädeva riigiasutusega.

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

EVICEL koeliimilahused
humaanfibrinogeen, humaantrombiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Toimeained on:
koostisaine 1: 1 viaal, mis sisaldab 1 ml hüübimist soodustavat inimvalku (50…90 mg/ml)
koostisaine 2: 1 viaal, mis sisaldab 1 ml humaantrombiini (800…1200 RÜ/ml)

Toimeained on:
koostisaine 1: 1 viaal, mis sisaldab 2 ml hüübimist soodustavat inimvalku (50…90 mg/ml)
koostisaine 2: 1 viaal, mis sisaldab 2 ml humaantrombiini (800…1200 RÜ/ml)

Toimeained on:
koostisaine 1: 1 viaal, mis sisaldab 5 ml hüübimist soodustavat inimvalku (50…90 mg/ml)
koostisaine 2: 1 viaal, mis sisaldab 5 ml humaantrombiini (800…1200 RÜ/ml)

3. ABIAINED

Humaanfibrinogeen: arginiinvesinikkloriid, glütsiin, naatriumkloriid, naatriumtsitraat, kaltsiumkloriid, süstevesi.

Humaantrombiin: kaltsiumkloriid, inimese albumiin, mannitool, naatriumatsetaat, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Koeliimilahused

1 viaal, mis sisaldab 1 ml hüübimist soodustavat inimvalku
1 viaal, mis sisaldab 1 ml humaantrombiini

1 viaal, mis sisaldab 2 ml hüübimist soodustavat inimvalku
1 viaal, mis sisaldab 2 ml humaantrombiini

1 viaal, mis sisaldab 5 ml hüübimist soodustavat inimvalku
1 viaal, mis sisaldab 5 ml humaantrombiini

Ravimil on müügiluba lõppenud

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Epilesionaalne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Mitte kasutada intravaskulaarselt.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida püstises asendis.
Pärast ülessulamist mitte külmutada.
Hoida välispakendis temperatuuril -18 °C või alla selle, valguse eest kaitstult. Pärast ülessulamist hoida avamata viaale külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C kuni 30 päeva alates:

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Ravimil on müügiluba lõppenud

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte-lisamiseks on vastuvõetav.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

EVICEL koeliimilahused
Humaanfibrinogeen:

Koostisaine 1: hüübimist soodustav inimvalk 50…90 mg/ml.

2. MANUSTAMISVIIS

Epilesionaalne.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml
2 ml
5 ml

6. MUU

Preparaat sisaldab kaht koostisainet ja manustamisseadet.

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

EVICEL koeliimilahused
Humaantrombiin:
Koostisaine 2: humaantrombiin 800…1200 RÜ/ml.

2. MANUSTAMISVIIS

Epilesionaalne.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml
2 ml
5 ml

6. MUU

Preparaat sisaldab kaht koostisainet ja manustamisseadet.

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave kasutajale

EVICEL koeliimilahused

Humaanfibrinogeen
Humaantrombiin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on EVICEL ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne EVICELi kasutamist
3. Kuidas EVICELi kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5 Kuidas EVICELi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on EVICEL ja milleks seda kasutatakse

EVICEL on inimese fibriinkoeliim, mida tarnitakse kahte erinevat viaali sisaldavas pakendis. Ühes viaalis on vastavalt 1, 2 või 5 ml humaanfibrinogeeni ja teises viaalis on vastavalt 1, 2 või 5 ml humaantrombiini.

Manustamisseade ja sobivad lisaotsikud tarnitakse eraldi.

Fibrinogeen on hüübiva valgu kontsentraat ja trombiin on ensüüm, mis kutsub esile hüübiva valgu kokkukleepumise. Seetõttu moodustub kahe koostisaine kokkusegamisel kohe hüüve.

EVICELi kasutatakse täiskasvanutel kirurgilistel protseduuridel, et vähendada verejooksu või veritsust operatsiooni ajal ja pärast operatsiooni.

EVICELi võib kasutada veresoonte operatsioonidel ning operatsioonidel, mis toimuvad kõhuõõne tagaseinal. EVICELi võib kasutada ka peaaju katete (aju kõvakelme) veekindla sulgemise toetamisel neurokirurgias, kui teised kirurgilised meetodid on ebapiisavad.

Seda tilgutatakse või pihustatakse koe lõikepinnale, kus see moodustab õhukese kihi, mis kleepub koe pinnale ja/või peatab verejooksu.

2. Mida on vaja teada enne EVICELi kasutamist

Ärge kasutage EVICELi

- kui te olete inimverest valmistatud toodete või EVICELi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes ülitundlik (allergiline). Allergiliste reaktsioonide väljenduseks võivad olla nõgeslööve, nahalööve, survetunne rinnus, vilistav hingamine, vererõhu langus ja hingamisraskus. Eelpool nimetatud nähtude ilmnemisel tuleb EVICELi kasutamine kohe katkestada.
- EVICELi ei tohi kasutada intravaskulaarselt.
- EVICELi ei tohi kasutada endoskoopilises kirurgias. Soovitused kasutamise kohta laparoskoopias

Ravimil on müügiluba lõppenud

on toodud allpool.
- EVICELi ei tohi kasutada kõvakelme õmblusjoone kokkuliimimiseks, kui õmblemise järel esineb vahesid, mis on suuremad kui 2 mm.
- EVICELi ei ole lubatud kasutada liimina kõvakelme lapi fikseerimisel.
- EVICELi ei ole lubatud kasutada koeliimina olukorras, kus kõvakelmet ei saa kinni õmmelda.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- Vältimaks potentsiaalselt eluohtliku õhk- või gaasemboolia tekkeriski, tuleb EVICELi pihustamiseks kasutada ainult survestatud CO_2 gaasi.

- Enne EVICELi pealekandmist tuleb haavapind kuivatada, rakendades standardmeetodeid (nt kompresside ja tampoonide vahetamine, imiseadmete kasutamine).

- Kui EVICELi kasutatakse operatsiooni ajal, siis peab kirurg veenduma, et seda kasutatakse ainult koe pinnal. EVICELi ei tohi süstida koe sisse ega veresoontesse, sest see võib põhjustada verehüübeid, mis võivad olla eluohtlikud.

- EVICELi kasutamise efektiivsuse kohta järgnevate protseduuride puhul teave puudub, kuna ravimi kasutamist ei ole nendel juhtudel uuritud:
  - kudede liimimine;
  - pea või seljaaju operatsioonid, välja arvatud abimeetod peaaju katete (aju kõvakelme) veekindlal sulgemisel;
  - mao ja soolte veritsemise peatamine endoskoobi (peene toru) kaudu ravimit manustades;
  - soolte kirurgiline ravi koeliimiga;
  - koeliimi kasutamine transfenoidaalsete ja otoneurokirurgiliste protseduuride käigus.

- Ei ole teada, kas kiiritusravi võib mõjutada fibriinkoeliimi efektiivsust õmblusjoone kokkuliimimisel neurokirurgia käigus.

- EVICELi kasutamist neurokirurgias samaaegselt implantaatide või kõvakelme lappidega ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud.

- Enne EVICELi kasutamist kõvakelme õmblusjoone kokkuliimimisel peab verejooks olema täielikult peatatud.

- EVICEL kantakse nahale õhukese kihina. Liiga paks hüüve võib negatiivselt mõjutada nii toote tõhusust kui haava paranemist.

EVICELi pihustamisel rõhuregulaatoriga on tekkinud eluohtlik õhk- või gaasemboolia. See tundub olevat seotud soovitatud rõhkudest suuremate kasutamisega ja/või toote pihustamisega väga koepinna lähedal. EVICELi tohib pihustada ainult juhul, kui pihustamiskaugust on võimalik täpselt hinnata, seda eriti laparoskoopia ajal. Pihusti kaugus koest ja rõhk peavad jääma tootja soovitatud vahemikku (vt tabel lõigus Kasutusjuhend). EVICELi pihustamisel tuleb jälgida vererõhu, pulsi, hapniku küllastumise ning lõpp-ekspiratoorse CO_2 näitajaid, sest on võimalus õhk- ja gaasemboolia tekkeks. Pihustite ja lisaotsikute kasutusjuhendites on ära toodud soovitused rõhuvahemike ja koepinna kauguste kohta, millest tuleb rangelt kinni pidada.

- Kuna EVICELi kantakse ainult ravitavasse piirkonda, peab sellest väljapoole jäävaid alasid hoolikalt kaitsma.

- Nagu iga valgulise koostisega ravimi puhul, võib ka Eviceli kasutamisel tekkida allergilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioone. Ülitundlikkusreaktsioonide väljenduseks võivad olla nõgeslööve, nahalööve, survetunne rinnus, vilistav hingamine, madal vererõhk ja anafülaksia. Eelpool nimetatud nähtude ilmnemisel tuleb EVICELi kasutamine kohe katkestada.

Ravimi on müügiluba lõppenud

- Inimverest või -plasmast valmistatud ravimite korral järgitakse teatud meetmeid, et vältida nakkuste ülekandumist patsientidele. Nendeks meetoditeks on vere- ja plasmadoonorite hoolikas valimine, et kõrvale jätta nakkuskandluse riskiga doonorid, ning iga doonorivere ja kokkusegatud plasma kontrollimine viiruste ja/või infektsioonide suhtes. Selliste toodete valmistamisel kasutatakse ka menetlusi, mis tõhusalt inaktiveerivad või hävitavad viiruseid. Sellele vaatamata ei saa inimverest või -plasmast valmistatud ravimite kasutamisel täielikult välistada nakkuse ülekandmise võimalust. See kehtib ka senitundmatute või uute viiruste ja teiste viirusetüüpide kohta.

Arvatakse, et fibrinogeeni ja trombiini tootmisel kasutatavad meetmed on tõhusad lipiidmembraaniga ümbritsetud viiruste (nagu HIV, C-hepatiidi viirus ja B-hepatiidi viirus) ning lipiidmembraaniga ümbriseta viiruste (nagu A-hepatiidi viirus) suhtes. Nimetatud meetmed võivad aga olla ebapiisavad parvoviirus B19 suhtes. Parvoviirus B19 nakkus võib olla ohtlik rasedatele naistele (looteinfektsioon) ja immuunpuudulikkusega või aneemiaga (nt sirprakuline aneemia või hemolüütiline aneemia) isikutele.

EVICELi kasutamisel registreerib tervishoiutöötaja toote nime ning partii numbri, et saaks kindlaks teha võimaliku nakkusallika.

Lapsed ja noorukid
Andmed EVICELi efektiivsuse ja ohutuse kohta lastel on saadaval.

Muud ravimid ja EVICEL
Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, sealhulgas ilma retseptita ostetud ravimeid.

Rasedus ja imetamine
Puuduvad piisavad andmed selle kohta, kas EVICELi kasutamine raseduse või rinnaga toitmise ajal on seotud mõne kindla ohuga. Et EVICELi kasutatakse operatsiooni ajal, siis arutage oma arstiga kindlasti kõiki operatsiooniga seotud ohte, kui te olete rase või toidate last rinnaga.

3. Kuidas EVICELi kasutada

Operatsiooni ajal manustab EVICELi teie raviarst. Operatsiooni ajal tilgutab või pihustab arst manustamisseadme abil EVICELi koe pinnale. Manustamisseade võimaldab EVICELi kahte koostisainet võrdsetes annustes korraga manustada ja see tagab nende ühtlase segunemise, mis on koeliimi optimaalse toime seisukohast oluline.

EVICELi manustatav kogus oleneb operatsiooni ajal liimitava koe pindalast. Ravimit tilgutatakse koe pinnale väikeste annustena või pihustatakse väga väikestes kogustes (0,1…0,2 ml), et tekiks õhuke, ühtlane kiht. Kui EVICELi ühe kihi manustamine ei peata verejooksu täielikult, võib kanda peale ka teise kihi.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kliiniliste uuringute käigus esinenud järgnevad kõrvaltoimed loeti olevat seotud EVICELi kasutamisega.

<u>Kõige tõsisemad kõrvaltoimed</u>
- Vesise vedeliku eritumine haavast või ninast (liikvori leke/liikvori leke ninast). Mainitud kõrvaltoimeid esines sageli (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st).
- Peavalu, iiveldus ja oksendamine (tingitud subduraalsest hügroomist, mis on liikvori kogunemine subduraalruumi). Mainitud kõrvaltoimet esines aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st).
- Palavik või pikaajaline kõhukinnisus, kõhupuhitus (kõhuõõne abstsessi tõttu). Mainitud kõrvaltoimet esines sageli (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st).

Ravimil on müügiluba lõppenud

-Tserebrospinaalvedeliku kogumine kõvakelme kihti ümbritsevate kudede vahele tavaliselt aju ümbritseva vedeliku lekke tõttu (pseudomeningotseele). Mainitud kõrvaltoimet esines aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st).
- Tuimus või valu jäsemetes, nahavärvi muutused (šundi oklusiooni või tromboosi tõttu). Mainitud kõrvaltoime esines aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st).

Kui teil tekib mõni eelmainitud sümptom või mõni muu operatsiooniga seotud sümptom, võtke viivitamatult ühendust oma raviarsti või kirurgiga. Kui te tunnete ennast halvasti, siis informeerige sellest kohe oma arsti, seda ka siis, kui teie sümptomid erinevad ülalkirjeldatutest.

Muud kõrvaltoimed
Muude sagedaste kõrvaltoimete (st võib esineda kuni 1 inimesel 10-st) hulka, millest teatati EVICELiga läbi viidud kliinilistes uuringutes, kuulusid palavik ja vere hüübimishäired. Kõiki mainitud kõrvaltoimeid esines sageli.

Aeg-ajalt ilmnevate kõrvaltoimete (st võib esineda kuni 1 inimesel 100-st) hulka, millest teatati EVICELiga läbi viidud kliinilistes uuringutes, kuulusid meningiit, seljaajuvedeliku kogunemine ajuõõnsustesse (vesipea), infektsioon, verevalum (hematoom), turse, hemoglobiinisisalduse vähenemine ja operatsioonijärgsed haavatüsistused (sh veritsus või infektsioon).

EVICEL on fibriinkoeliim. Fibriinkoeliimid võivad harvadel juhtudel (kuni 1 patsiendil 1000-st) põhjustada allergilisi reaktsioone. Ülitundlikkusreaktsiooni väljenduseks võib olla mõni järgmistest sümptomitest: nahalööve, nõgeslööve või kublad, survetunne rinnus, külmavärinad, punetus, peavalu, vererõhu langus, letargia, iiveldus, rahutus, südametegevuse kiirenemine, naha torkimistunne, oksendamine või vilistav hingamine. EVICELiga ravitud patsientidel ei ole siiamaani allergilisi reaktsioone täheldatud.

On olemas teoreetiline võimalus, et teil võivad tekkida EVICELis olevate valkude vastased antikehad, mis võivad takistada vere hüübimist. Selle kõrvaltoime esinemissagedus ei ole teada (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kõrvaltoimetest teavitamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas EVICELi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast lühendit EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Viaale tuleb hoida püstises asendis.

Hoida sügavkülmas temperatuuril -18 ºC või alla selle. Hoidke viaale väliskarbis valguse eest kaitstult. Mitte taaskülmutada.

Pärast ülessulamist võib avamata viaale hoida kuni 30 päeva vältel temperatuuril 2 °C…8 °C, kuid ei tohi selle ajal jooksul lasta uuesti külmuda. Karbile tuleb märkida uus kõlblikkusaeg temperatuuril 2 °C…8 °C, mis ei tohi olla hilisem tootja poolt karbile ja sildile märgitud kõlblikkusajast. Selle perioodi lõpus tuleb ravim ära kasutada või ära visata.

Fibrinogeen ja trombiin on toatemperatuuril stabiilsed kuni 24 tundi. EVICELi ei tohi pärast toatemperatuurini soojenemist hoida külmkapis.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pärast manustamisseadmesse tõmbamist tuleb need kohe ära kasutada. Kasutamata ravim tuleb ära visata, kui see on seisnud toatemperatuuril 24 tundi.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida EVICEL sisaldab

Toimeained on:

koostisaine 1: hüübimist soodustav inimvalk, mis sisaldab põhiliselt fibrinogeeni ja fibronektiini (50…90 mg/ml);
koostisaine 2: humaantrombiin (800…1200 RÜ/ml).

Abiained on:

koostisaine 1: arginiinvesinikkloriid, glütsiin, naatriumkloriid, naatriumtsitraat, kaltsiumkloriid, süstevesi;

koostisaine 2: kaltsiumkloriid, inimalbumiin, mannitool, naatriumatsetaat, süstevesi.

Kuidas EVICEL välja näeb ja pakendi sisu

Pakendi suurused

EVICEL on inimese fibriinkoeliim, mida tarnitakse pakendis, mis sisaldab kaht erinevat klaasviaali. Ühes viaalis on vastavalt 1, 2 või 5 ml humaanfibrinogeeni ja teises viaalis on 1, 2 või 5 ml humaantrombiini.

EVICEL on saadaval järgmiste pakendi suurustena: 2 x 1 ml, 2 x 2 ml ja 2 x 5 ml. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla kõikides riikides müügil.

Manustamisseade ja sobivad lisaotsikud tarnitakse eraldi.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.
See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Järgmine teave on mõeldud ainult tervishoiutöötajale:

Ravimil on müügiluba lõppenud

KASUTUSJUHEND

Lugege enne pakendi avamist kasutusjuhendit
EVICELi tarnitakse steriilses pakendis, seetõttu võib kasutada *ainult* kahjustamata pakendeid, mida ei ole varem avatud (uuesti steriliseerimine ei ole võimalik).

Säilitamine

EVICELi heakskiidetud kõlblikkusaeg temperatuuril ≤ -18 ºC on 2 aastat. Pärast karbile märgitud kõlblikkusaega mitte kasutada.

2-aastase kõlblikkusaja jooksul võib pärast ülessulatamist avamata viaale hoida temperatuuril 2 °C…8 °C (külmkapis) ja valguse eest kaitstult kuni 30 päeva.

Väliskarbile tuleb selleks ettenähtud kohta märkida külmkapis hoidmise alguskuupäev. Mitte taaskülmutada.

Komponendid fibrinogeen ja trombiin on toatemperatuuril stabiilsed kuni 24 tundi, ent pärast manustamisseadmesse tõmbamist tuleb need kohe ära kasutada.

Viaale tuleb hoida püstises asendis.
Ärge kasutage pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil.
Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Manustamisseadet tuleb hoida toatemperatuuril, fibrinogeenist ja trombiinist eraldi.

Ülessulatamine

Viaalide ülessulatamisel tuleb kasutada ühte järgmistest moodustest:
temperatuuril **2 °C…8 °C** (külmkapis): viaalid sulavad üles tavaliselt ühe päevaga;
temperatuuril **20 °C…25 °C** (toatemperatuuril): viaalid sulavad üles tavaliselt ühe tunniga;
temperatuuril **37 °C** (näiteks vesivannis, kasutades aseptilist tehnikat, või käes soojendamise teel): viaalid sulavad üles tavaliselt 10 minutiga ja neid ei tohi jätta sellele temperatuurile või kuni täieliku ülessulamiseni kauemaks kui 10 minutit.
Temperatuur ei tohi ületada 37 °C.
Enne kasutamist peab viaalide temperatuur olema vahemikus 20 °C…30 °C.

Ettevalmistamine

EVICELi manustatakse ainult CE-tähisega EVICELi manustamisseadme abil, millele lisaks võib kasutada ka lisaotsikut. Täpsem teave EVICELi kasutamise kohta koos manustamisseadme ja lisaotsikutega on manustamisseadme ja lisaotsikutega kaasas olevas infolehes.
Lisaotsikuid tohivad kasutada vaid laparoskoopia, laparoskoobiga assisteeritud protseduuride või avatud meetodiga kirurgiliste protseduuride osas adekvaatse väljaõppe saanud isikud. Toote valmissegamisel ja manustamisel tuleb lähtuda juhistest ning kasutada ainult sellele tootele sobivaid seadmeid.

Vältimaks eluohtliku õhk- või gaasemboolia tekkeriski, tuleb EVICELi pihustamiseks kasutada ainult survestatud CO_2.

Lahused peavad olema selged või kergelt opalestseeruvad. Hägusaid või sadet sisaldavaid lahuseid ei tohi kasutada. Kahe viaali sisu tõmbamisel manustamisseadmesse järgitakse seadme pakendis oleva infolehe juhiseid. Mõlemad süstlad peavad sisaldama ühepalju lahust ja neis ei tohi olla õhumulle. EVICELi ettevalmistamisel kasutamiseks ei ole vaja nõelu.

Enne EVICELi pealekandmist tuleb haavapind kuivatada, rakendades standardmeetodeid (nt kompresside ja tampoonide vahetamine, imiseadmete kasutamine).

Ravimil on müügiluba lõppenud

Kasutamine tilgutamise teel

Ravimi tilgutamisel ravitavale pinnale hoitakse aplikaatori otsikut koe pinnale nii lähedal kui võimalik, kuid koe pinda puudutamata. Kui aplikaatori otsik ummistub, võib kateetri otsikut 0,5 cm kaupa lühemaks lõigata.

Kasutamine pihustamise teel

EVICELi pihustamiseks võib kasutada ainult rõhu all CO_2.

Ühendage manustamisseadme lühike toru pika gaasitoru luer-pistikuga. Ühendage gaasitoru (0,2 µm bakteriostaatilise filtriga) luer-pistik rõhuregulaatoriga. Rõhuregulaatori kasutamisel tuleb järgida tootja juhiseid.

Kui EVICELi kantakse peale pihustiga, peavad rõhk ja kaugus koest jääma tootja soovitatud vahemikku:

Operatsioon	**Kasutatav pihustamis-komplekt**	**Kasutatavad aplikaatorotsikud**	**Kasutatav rõhu-regulaator**	**Kaugus sihtkoest**	**Pihustamis-rõhk**
Avatud operatsioon	EVICEL aplikaator-seade	6 cm painduv otsik	Omrix rõhu-regulaator	10…15 cm	20…25 psi (1,4…1,7 baari)
		35 cm jäik otsik			
		45 cm painduv otsik			
Laparoskoopilised protseduurid		35 cm jäik otsik		4…10 cm	15…20 psi (1,0…1,4 baari)
		45 cm painduv otsik			20 psi (1,4 baari)

Ravimit pihustatakse koe pinnale väikeste kogustena (0,1…0,2 ml), nii et moodustuks õhuke ja ühtlane kiht. EVICEL katab kasutamiskoha ühtlase läbipaistva kilega.

EVICELi pihustamisel tuleb jälgida vererõhu, pulsi, hapniku küllastumise ning lõpp-ekspiratoorse CO_2 näitajaid, sest on võimalus gaasemboolia tekkeks.

- **Hävitamine**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Ravimil on müügiluba lõppenud