

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tämä lääkinnällinen tuote on lisävalvonnan alainen. Tämä mahdollistaa uusien turvatietojen pikaisen tunnistamisen. Terveystietojen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista. Katso kohdasta 4.8, miten voit ilmoittaa haittavaikutuksista.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EVARREST-liimamatriksi

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Komponentti 1:

Ihmisen fibrinogeeni 8,1 mg/cm²

Komponentti 2:

Ihmisen trombiini 40 IU/cm²

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Sisältää enintään 3,0 mmol (68,8 mg) natriumia liimamatriksia kohti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Liimamatriksi.

EVARREST-liimamatriksi on valkok kellertävää biohajottavaa yhdistettä, joka on valmistettu joustavasta komposiittimatriksista, päällystetty ihmisen fibrinogeenilla ja ihmisen trombiinilla. Liimamatriksin aktiivinen puoli on jauhemaista ja ei-aktiivisella puolella on aaltomainen kohokuviointi.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tarkoitettu aikuisten potilaiden tukihoitoon leikkauksissa, joissa vakioleikkausmenetelmät eivät riitä (ks. kohta 5.1).

- hemostaasin parantamiseen.

4.2 Annostus ja antotapa

EVARREST-liimamatriksin käyttö on rajoitettu kokeneiden kirurgien käyttöön.

Annostus

Potilaan perimmäiset kliiniset tarpeet määräävät aina sen, kuinka paljon ja kuinka usein EVARREST-liimamatriksia käytetään.

Käytettävä määrä riippuu eri tekijöistä, joita ovat muun muassa (niihin silti rajoittumatta) kirurgisen toimenpiteen tyyppi, hoidettavan alueen koko, aiottu käyttötapa ja käyttökertojen määrä.

EVARREST-liimamatriksia on käytettävä siten, että se ulottuu noin 1–2 cm vuotavan kohdealueen reunojen ulkopuolelle. Se voidaan leikata vuotavaa aluetta vastaavaan kokoon ja muotoon.

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole tutkittu vuotavia alueita, jotka ovat suurempia kuin mitä yksi EVARREST-liimamatriksi voi peittää. EVARREST-liimamatriksia saa käyttää vain yhtenä

kerroksena siten, että päällekkäisyyttä ei-vuotavan kudoksen tai viereisen EVARREST-liimamatriksin kanssa on noin 1–2 cm.

Useita vuotavia alueita voidaan hoitaa samanaikaisesti. Yhteensä elimistössä saa käyttää enintään kahta 10,2 cm x 10,2 cm:n tai neljää 5,1 cm x 10,2 cm:n kokoa vastaavaa määrää matriksia, sillä suurempien määrien käytöstä on vain rajoitettua pitkäaikaista kokemusta. Yli neljän 10,2 cm x 10,2 cm:n kokoisien tai neljän 5,1 cm x 10,2 cm:n kokoisien matriksin käyttöä tai käyttöä potilailla, joilla ei ole aiemmin käytetty EVARREST-liimamatriksia, ei ole tutkittu.

Jos hemostaasia ei saada aikaan yhdellä EVARREST-liimamatriksilla, hoitoa voidaan jatkaa toisella matriksilla.

Pediatriset potilaat

EVARREST-liimamatriksin tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Vain kudosvaurion päälle.

Ohjeet lääkevalmisteen valmistelemiseksi ennen, ks. kohta 6.6. Tuote on annettava noudattamalla vain tälle tuotteelle suositeltuja ohjeita (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

- EVARREST-liimamatriksia ei saa käyttää suonensisäisesti.
- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai mille tahansa kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- EVARREST-liimamatriksia ei saa käyttää suurien valtimoiden tai laskimoiden suurten defektien runsaan verenvuodon hoitoon tai verenvuotoon sellaisissa verisuonissa, joissa vaurioitunut suonenseinä on korjattava ja suonon avoimuutta ylläpidettävä, ja joka johtaisi pysyvään EVARREST-liimamatriksin altistumiseen verenvirtaukselle ja/tai paineelle paranemisprosessin ja valmisteen imeytymisen aikana.
- EVARREST-liimamatriksia ei saa käyttää suljetuissa tiloissa (esim. luun aukon läheisyydessä, sisällä tai ympärillä tai luiden rajoittamilla alueilla), sillä turpoaminen voi aiheuttaa hermon tai verisuonen puristumista.
- EVARREST-liimamatriksia ei saa käyttää aktiivisen infektion läsnä ollessa tai kehon kontaminoituneilla alueilla, koska seurauksena voi olla infekti.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vain kudosvaurion päälle. Ei saa käyttää suonensisäisesti.

Hengenvaarallisia tromboembolia komplikaatioita voi esiintyä, jos valmistetta käytetään vahingossa suonensisäisesti.

Kaikkien proteiiniainvalmisteiden yhteydessä voi esiintyä allergiatyyppisiä yliherkkyysreaktioita. Yliherkkyysreaktioiden merkkejä ovat muun muassa nokkosihottuma, laajalle levinnyt urtikaria, rintakehän ahdistus, hengityksen vinkuminen, alhainen verenpaine ja anafylaksia. Jos näitä oireita esiintyy, käyttö on lopetettava välittömästi. Sokkitapauksessa käytetään sokin hoidon lääketieteellisiä vakiomenetelmiä.

EVARREST-liimamatriksia ei saa käyttää ompeleiden tai muiden mekaanisten ligaatiomenetelmien sijasta huomattavan valtimovuodon hoitoon.

Käytöt, joista ei ole saatavilla riittävästi tietoa

Tietoa ei ole saatavilla riittävästi tukemaan tämän valmisteen käyttöä hermokirurgiassa tai käyttöä joustavan endoskoopin kautta verenvuodon hoitoon, verisuonikirurgiassa tai ruuansulatuskanavan anastomooseissa.

Kaikkien implantoitavien valmisteiden yhteydessä voi esiintyä vierasesinereaktioita.

EVARREST-liimamatriksia saa käyttää vain yhtenä kerroksena siten, että se ulottuu noin 1–2 cm sellaisen kudoksen päälle, joka ei vuoda, jotta se tarttuu kunnolla vuotokohtaan. EVARREST-liimamatriksin koko on rajoitettava vain hemostaasiin tarvittavaan määrään.

EVARREST-liimamatriksi sisältää enintään 3,0 mmol (68,8 mg) natriumia liimamatriksia kohti. Tämä on otettava huomioon potilailla, jotka noudattavat vähäsuolaista ruokavaliota.

Ihmisen verestä tai plasmasta valmistettujen lääkevalmisteiden käytöstä aiheutuvien infektioiden estämiseen käytettyjä vakiomenetelmiä ovat muun muassa luovuttajien valinta, erillisten luovutusten ja plasmavarastojen seulonta tiettyjen infektiomarkkereiden osalta ja tehokkaiden valmistusmenetelmien käyttö virusten inaktivoimiseksi/poistamiseksi. Näistä toimita huolimatta, kun ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä käytetään, infektion tartuttamismahdollisuutta ei voi sulkea kokonaan pois. Tämä koskee myös tuntemattomia tai uusia viruksia ja muita patogeenejä.

Näiden toimien katsotaan olevan tehokkaita vaipallisille viruksille kuten HIV-virus, hepatiitti B -virus ja hepatiitti C -virus, sekä ei-vaipalliselle hepatiitti A -virukselle. Suojauskeinoista voi olla rajallista apua ei-vaipallisia viruksia, kuten parvovirus B19:ää vastaan. Parvovirus B19 -infektio voi olla vakava raskaana oleville naisille (sikiöinfektio) ja henkilöille, joiden vastustuskyky on heikentynyt tai joilla on poikkeavaa erytropoiesia (esim. hemolyytinen anemia).

Suosittelomme, että aina kun EVARREST-liimamatriksia käytetään potilaalla, valmisteiden nimi ja eränumero kirjataan muistiin, jotta potilaan ja valmiste-erän välille voidaan luoda yhteys.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Vastaavien valmisteiden tai trombolyyttien tavoin valmiste voi denaturoitua altistuttuaan alkoholia, jodia tai raskaita metalleja (esim. antiseptiset liuokset) sisältäville liuoksille. Kyseiset aineet on poistettava mahdollisimman hyvin ennen valmisteiden käyttämistä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Fibriiniiliimojen/hemostaattien turvallisuutta ihmisen raskauden tai rintaruokinnan aikana ei ole määritetty kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Eläimillä tehdyt kokeelliset tutkimukset eivät ole riittäviä arvioimaan valmisteiden turvallisuutta suhteessa lisääntymiskykyyn, alkion tai sikiön kehitykseen, raskauden kulkuun sekä kehitykseen ennen syntymää ja syntymän jälkeen.

Tästä syystä valmistetta saa käyttää raskaana oleville imettäville naisille vain, jos se on selvästi tarpeellista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yliherkkyyttä tai allergisia reaktioita (joihin voi kuulua angioödeema, kohdealueen polttelu ja kirvely, bronkospasmi, vilunväreet, punoitus, laajalle levinnyt urtikaria, päänsärky, nokkosihottuma, alhainen

verenpaine, letargia, pahoinvointi, levottomuus, takykardia, puristava tunne rinnassa, pistely, oksentelu, hengityksen vinkuminen) voi esiintyä harvinaisissa tapauksissa potilailla, joita hoidetaan fibriiniliimoilla/hemostaateilla. Yksittäisissä tapauksissa nämä reaktiot ovat edenneet vakavaan anafylaksiaan. Kyseisiä reaktioita voidaan nähdä etenkin, jos valmistetta käytetään toistuvasti tai jos sitä käytetään potilailla, joiden tiedetään olevan yliherkkiä valmisteeseen ainesosille.

Fibriiniliima-/hemostaattivalmisteiden osien vasta-aineita voi esiintyä harvinaisissa tapauksissa.

Tromboembolisia komplikaatioita voi esiintyä, jos valmistetta käytetään vahingossa suonensisäisesti (ks. kohta 4.4).

Lisätietoja tarttuviin aineisiin liittyvästä turvallisuudesta on kohdassa 4.4.

Haittavaikutukset

EVARREST-liimamatriksin turvallisuustiedot kuvastavat leikkauksen jälkeisiä komplikaatiotyyppisiä, jotka liitetään yleensä leikkausolosuhteisiin, joissa tutkimukset tehtiin, ja potilaiden perussairauteen. Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat verenvuoto ja lisääntynyt fibrinogeeni ja vakavimmat haittavaikutukset olivat aspiraatio, keuhkoembolia ja verenvuoto.

EVARREST-liimamatriksia käytettiin pehmytkudoksen vuodon hoitoon retroperitoneaalisten, vatsansisäisten, lantion ja rintakehän alueen leikkausten aikana, ommelaineen reikiä vuodon hoitoon kardiovaskulaaristen leikkausten aikana ja parenkymaalisen vuodon hoitoon maksa- tai munuaisleikkausten aikana kaikissa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 381 EVARREST-hoitoa saanutta tutkittavaa ja 272 kontrollivalmistetta saanutta tutkittavaa. Kaikista tutkimuksiin mukaan otetuista potilaista 4,7 %:lla EVARREST-hoitoryhmän tutkittavista (18 tutkittavalla 381:stä) ja 2,6 %:lla kontrolliryhmän tutkittavista (7 tutkittavalla 272:stä) ilmeni yksi tai useampia haittavaikutuksia.

EVARREST-valmisteella tehtiin markkinoille tulon jälkeinen turvallisuustutkimus, johon osallistui 150 tutkittavaa. Prospektiivisessa, satunnaistetussa, kontrolloidussa yhden keskuksen tutkimuksessa tarkasteltiin EVARREST-valmisteen kliinistä hyötyä standardihoitoon verrattuna hoidettaessa pehmytkudoksen vuotoa vatsansisäisten, retroperitoneaalisten, lantion tai ei-sydämeen liittyvien rintakehän leikkausten aikana. Standardihoito oli kädellä painaminen, johon saatettiin yhdistää paikallisen resorboituvan hemostaatin käyttö tai jokin muu täydentävä hemostaasimenetelmä, jonka kirurgi katsoi omaksi standardihoidokseen.

Tutkittavia seurattiin leikkauksen jälkeen kotiuttamiseen asti ja sen jälkeiseen 30. päivään (+/-14 päivää) asti. Tromboembolisten tapahtumien ilmaantuvuus, hoidettuun vuotokohtaan spesifisesti liittyvien leikkauksen jälkeisten vuotojen ilmaantuvuus ja veren fibrinogeenipitoisuuden kasvun ilmaantuvuus arvioitiin ja merkittiin muistiin aina 30 päivän seurantajakson päättymiseen asti.

EVARREST-ryhmässä raportoitiin yksi (1/75) syvän laskimotromboosin haittatapahtuma.

Kliinisissä pehmytkudostutkimuksissa arvioitiin immunogeenisyyttä määrittämällä ELISA-testeillä verinäytteistä ihmisen trombiini- ja fibrinogeenivasta-aineet. Verinäytteet otettiin lähtötilanteessa, 4–6 viikon kuluttua ja 8–10 viikon kuluttua leikkauksesta. EVARREST-hoitoryhmässä kolmella tutkittavalla 145:stä (~2 %) trombiinivasta-ainetitteri suureni hoidon jälkeen. EVARREST-hoitoryhmässä kahdella tutkittavalla 145:stä (~1 %) fibrinogeenivasta-ainetitteri suureni ohimenevästi, mutta oli taas taustatasolla 8–10 viikon kohdalla.

Haittavaikutusten taulukko

EVARREST-liimamatriksin kahdeksan kliinisen tutkimuksen tiedot on kerätty yhteen ja haittavaikutusten esiintymistajuuks seuraavassa taulukossa on peräisin näistä yhteen kerätyistä tiedoista. Yhdistetyissä analyyseissä 381 potilasta hoidettiin EVARREST-liimamatriksilla ja 272 potilasta hoidettiin kontrollihoidolla.

Kaikkien kliinisten tutkimusten aikana raportoitujen haittavaikutusten esiintyvyys oli alle 1 % (melko harvinainen). Useimmista haittavaikutuksista raportoitiin vain yksi tapahtuma: vatsansisäinen verenvuoto, mahalaukun laajentuminen, anemia, rintaontelon drenierite, pleuraaliefuusio, vatsan märkäpesäke, askiitti, syvä laskimotromboosi, paikallinen vatsansisäinen nesteen kertyminen, toimenpiteen aikainen verenvuoto, iskeeminen suolisto- ja keuhkoembolia, seuraavia oli useampia: veren fibrinogeenipitoisuuden kasvu (3 tapahtumaa, 0,8 %), anastomoosiverenvuoto (3 tapahtumaa, 0,8 %) ja toimenpiteen jälkeinen verenvuoto (2 tapahtumaa, 0,5 %).

Seuraavia kategorioita käytetään asettamaan haittavaikutukset järjestykseen niiden esiintymistiheyden mukaan: erittäin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$); epätavallinen ($\geq 1/1\,000 - < 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$); ja erittäin harvinainen ($< 1/10\,000$), ei tiedetä (ei voida arvioida saatavilla olevan tiedon perusteella).

Taulukko 1 EVARREST-liimamatriksin haittavaikutusten yhteenveto

MedDRA-järjestelmän elinluokituksen	käyttämä termi	Esiintyvyys
Verisuonitaudit	Syvä laskimotromboosi	Melko harvinainen
Hengitystie-, rintakehä- ja välikarsinasairaudet	Aspiraatio Pleuraaliefuusio Keuhkoembolia	Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen
Ruuansulatuskanavan sairaudet	Mahalaukun laajentuminen Askiitti Verenvuoto - Ruuansulatuskanavan verenvuoto - Vatsansisäinen verenvuoto Paikallinen vatsansisäinen nesteen kertyminen Nesteen kertyminen haiman ympärille	Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen
Tutkimukset	Kohonnut veren fibrinogeeni	Melko harvinainen
Vamma, myrkytys ja toimenpiteeseen liittyvät komplikaatiot	Toimenpiteen jälkeinen verenvuoto Toimenpiteen aikainen verenvuoto Anastomoosiverenvuoto	Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Keuhkoembolia

Minkä tahansa suuren leikkauksen jälkeen voi syntyä verihyytymiä, myös verisuonissa muihin kehonosiin kulkeutuvia verihyytymiä ja etenkin keuhkoihin kulkeutuvia hyytymiä (keuhkoembolia). EVARREST-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu eroa tromboositapahtumien esiintyvyydessä EVARREST- ja kontrolliryhmien välillä, mikä viittaa tällä hetkellä siihen, ettei EVARREST-valmisteen käyttö lisää riskiä. Kaikilla leikkauspotilailla on vaara saada tromboembolia leikkaustoimenpiteiden luonteen ja leikkaustrauman aiheuttaman fysiologisen vasteen takia.

Syvä laskimotromboosi

Syvän laskimotromboosin havaittu kokonaisesiintyvyys kliinisissä tutkimuksissa oli yhdenmukainen julkaistujen tietojen kanssa, mikä viittaa siihen, että EVARREST-hoitoa saavien tutkittavien tromboositapahtumariski ei ole suurempi, vaikka riskiä ei voida sulkea kokonaan pois saatavilla olevien tietojen perusteella.

Trombiinivasta-aineet

Kliinisen tutkimuksen EVARREST-hoitoryhmässä trombiinivasta-ainetitteri suureni hoidon jälkeen kolmella tutkittavalla 145:stä (~2 %). Trombiini- tai fibrinogeenivasta-ainetitteri ei muuttunut merkitsevällä tavalla yhdelläkään potilaalla missään hoitoryhmässä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

Lääkinnällisen tuotteen hyväksynnän jälkeisistä epäillyistä haittavaikutuksista on tärkeää ilmoittaa. Näin lääkinnällisen tuotteen etujen ja riskien tasapainoa voidaan tarkkailla jatkuvasti.

Terveysthoidon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista kansallisen raportointijärjestelmän kautta (ks. [Appendix V](#)).

4.9 Yliannostus

Yhtään yliannostustapausta ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: verenvuotoa estävät lääkkeet, paikalliset hemostaatit, ATC-koodi: B02BC30

Vaikutusmekanismi

EVARREST-liimamatriksi sisältää ihmisen fibrinogeeniä ja ihmisen trombiinia kuivattuna pinnoitteena resorboituvan komposiittimatriksin pinnalla. Joutuessaan kosketuksiin fysiologisten nesteiden, esim. veren, imunesteen tai fysiologisen suolaliuoksen kanssa päällyksen osat aktivoituvat ja fibrinogeenin ja trombiinin reaktio käynnistää fysiologisen veren hyytymisen viimeisen vaiheen. Fibrinogeeni muunnetaan fibriinimonomeereiksi, jotka polymerisoituvat spontaanisti ja muodostavat fibriinihiyytymän, joka pitää matriksin kunnolla kiinni haavan pinnalla. Fibriini ristilinkittyy sen jälkeen endogeenisen tekijän XIII toimesta ja muodostaa kiinteän, mekaanisesti vakaan fibriiniverkon, jonka tarttumisominaisuudet ovat hyvät.

Komposiittimatriksi koostuu polyglaktiini 910:stä ja oksidoitusta regeneroidusta selluloosasta, jota käytetään tavallisesti hemostaattina. Matriksi toimii fyysisenä tukena ja suurena pinta-alueena biologisille osille, antaa valmisteelle luontaista mekaanista yhtenevyyttä ja tukee hyytymän muodostumista. EVARREST-liimamatriksin hyytymän muodostuminen on integroitu matriksiin. Se muodostaa mekaanisen esteen verenvuodolle ja vahvistaa haava-aluetta. Luonnollinen parantuminen tapahtuu samalla, kun fibriini hajoaa ja valmiste resorboituu elimistöön. Resorboitumisen katsotaan kestävän noin 8 viikkoa, kuten rotilla ja sioilla tehdyissä eläinkokeissa on osoitettu.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliinisissä tutkimuksissa osoitettiin, että hemostaasi aikaansaatiin lievässä tai kohtalaisessa pehmytkudoksen vuodossa yhteensä 141 tutkittavalla (111 hoidettiin EVARREST-liimamatriksilla ja 30 kontrollivalmisteella), joille tehtiin vatsan, retroperitoneaalitilan, lantion ja (ei sydämeen liittyviä) rintakehän leikkauksia. Tämän lisäksi lisätutkimuksessa 91 tutkittavalla, joille tehtiin vatsan, retroperitoneaalitilan, lantion ja (ei sydämeen liittyviä) rintakehän leikkauksia (59 hoidettiin EVARREST-liimamatriksilla ja 32 kontrollivalmisteella) aikaansaatiin hemostaasi vakavassa pehmytkudoksen verenvuodossa. Kahdessa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 206 maksaleikkaukspotilasta (110 sai EVARREST-hoitoa ja 96 kontrollivalmistetta), osoitettiin valmisteen hemostaattinen teho, kun potilaalla oli persistoivaa parenkymaalista vuotoa.

Prospektiivisessa, satunnaistetussa, kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 156 tutkittavaa (76 EVARREST-ryhmässä, 80 hemostaattisen fleece-materiaalin ryhmässä) osoitettiin EVARREST-valmisteen turvallisuus ja hemostaattinen teho, kun valmistetta käytettiin lisäapuna verenvuodon tyrehtyttämiseen kardiovaskulaarisen leikkauksen aikana.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on lykännyt velvollisuutta esittää tutkimusten tulokset EVARREST-liimamatriksilla suoritetuista tutkimuksista yhdellä tai useammalla lapsista koostuvalla alaryhmällä leikkauksesta johtuvan verenvuodon hoitoon (lisätietoa käytöstä lapsilla on kohdassa 4.2).

5.2 Farmakokinetiikka

EVARREST-liimamatriksi on tarkoitettu käytettäväksi vain kudonvaurion päällä. Suonensisäinen käyttö on vasta-aiheista. Tästä syystä suonensisäisiä farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty ihmisillä.

Kaneilla on tehty tutkimuksia trombiinin resorboitumisen ja poistumisen arvioimiseksi, kun sitä käytettiin osittaisen maksanpoistoleikkauksen aiheuttamassa, maksan pinnalla olevassa haavassa. ¹²⁵I-trombiinia käytettäessä osoitettiin, että trombiinin hajoamisesta johtuvaa, biologisesti inaktiivien peptidien hidasta resorboitumista esiintyi, saavuttaen C_{max}-arvon plasmassa 6–8 tunnin kuluttua. C_{max}-arvossa plasman pitoisuus edusti vain 1–2 % käytetystä annoksesta.

Fibriiniliimat/hemostaatit metaboloituvat samalla tavalla kuin endogeeninen fibriini, fibrinolyysin ja fagosytoosin kautta.

Kun biologiset osat ovat resorboituneet, matriksin osat (polyglaktiini 910 ja oksidoitu regeneroitu selluloosa) resorboituvat kokonaan. Eläinkokeissa EVARREST-matriksi resorboitui 56 päivässä, kun sitä käytettiin odotettu kliininen annos.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

EVARREST-liimamatriksin hemostaattinen teho on osoitettu useissa eläinkokeissa, joissa arvioitiin hemostaasiin kulunutta aikaa ja hoidonjälkeistä verenhukkaa muiden tulostahtuuttujen ohessa.

Matriksikomponentin ei-kliiniset tiedot eivät paljasta mitään erityistä vaaraa ihmisille seuraavien tutkimusten perusteella: sytotoksisuus, herkistyminen, ihonsisäinen reaktiivisuus, akuutti systeeminen toksisuus, materiaalin välittämä pyrogeenisuus, subkrooninen toksisuus, genotoksisuus, implantointi ja hemoyhteensopivuus.

90 päivän tutkimuksessa rotilla arvioitiin EVARREST-liimamatriksin subkroonista systeemistä toksisuutta ja immunogeenisyyttä ihonalaisen implantoinnin jälkeen, eikä mitään merkkejä toksisista vaikutuksista esiintynyt eikä näyttöä fibriiniliimavalmisteisiin liittyvästä lisääntyneestä immunogeenisyydestä löytynyt.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Yhdistelmäatriksi (polyglaktiini 910 ja oksidoitu regeneroitu selluloosa) 20 mg/cm²

Arginiinihydrokloridi

Glysiini

Natriumkloridi

Natriumsitraatti

Kalsiumkloridi

Ihmisen albumiini

Mannitoli

Natriumasetatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Kun foliopussi on avattu, EVARREST-matriksi voi jäädä steriilille alueelle, jotta se on käytettävissä koko toimenpiteen ajan.

6.4 Säilytys

Ei saa säilyttää yli 25 °C:n lämpötilassa. Ei saa pakastaa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

10,2 cm x 10,2 cm:n kokoinen alustalla oleva liimamatriksi (polyesteri) sinetöidyssä pussissa (polyesterilaminoitu alumiinifolio). Pakkauskoko on 1 kpl 10,2 cm x 10,2 cm liimamatriksi.

5,1 cm x 10,2 cm:n kokoinen alustalla oleva liimamatriksi (polyesteri) sinetöidyssä pussissa (polyesterilaminoitu alumiinifolio). Pakkauskoko on 2 kpl 5,1 cm x 10,2 cm liimamatriksia

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Käyttöohjeet on kuvattu myös terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettussa pakkausselosteeseen osassa.

- EVARREST-liimamatriksi toimitetaan valmiina käytettäväksi steriileissä pakkauksissa ja sitä on käsiteltävä käyttäen steriiliä menetelmää aseptisissa olosuhteissa. Vaurioituneet pakkaukset on hävitettävä.
- Avaa valmiste ottamalla foliopussi kotelosta, vedä foliopussi varovasti auki välttämällä koskettamasta folion sisäpuolta tai valkoista steriiliä alustaa, joka sisältää EVARREST-liimamatriksin.
- Ota valkoinen steriili alusta pussista ja vie se steriilille alueelle.
- Pidä alustaa tukevasti kämmenellä varmistaen, että reiällinen sivu osoittaa ylöspäin. Poista sitten alustan yläosa toisella kädellä käyttämällä alustan sivussa olevia kielekkeitä.
- Alustan alaosa sisältää EVARREST-liimamatriksin sen aktiivinen puoli alaspäin. Aktiivinen puoli näyttää jauhemaiselta. Ei-aktiivisella puolella on aaltomainen kohokuvio.
- Pidä EVARREST-liimamatriksi kuivana avaamisen jälkeen. Tuote voi jäädä steriilille alueelle, jotta se on käytettävissä koko toimenpiteen ajan. EVARREST-liimamatriksi ei tartu käsiin, pihteihin eikä leikkausvälineisiin.

EVARREST-tuotteen käyttö

EVARREST-liimamatriksi asetetaan painamalla sitä tukevasti kädellä noin 3 minuuttia.

1. Leikkaa EVARREST-liimamatriksi tarpeen mukaan oikeankokoiseksi ja -muotoiseksi steriileillä saksilla siten, että se ulottuu noin 1–2 cm vuotavan alueen yli. Pidä EVARREST-liimamatriksin jauhemainen valkokellertävä aktiivinen puoli alaspäin, kun se on alustalla.

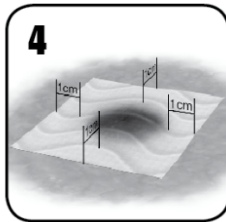


2. Poista ylimääräinen veri tai neste käyttökohdasta, jos se on tarpeen näkyvyyden parantamiseksi. Vuotava kohta on tunnistettava selvästi ja on varmistettava, että EVARREST-liimamatriksi asetetaan suoraan vuotavan kohdan päälle siten, että matriksi peittää sen kokonaan. EVARREST-liimamatriksia voidaan käyttää aktiivisesti vuotavalla alueella.

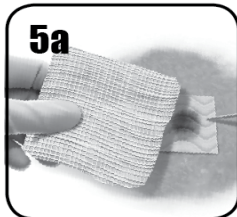
3. Aseta EVARREST-liimamatriksin aktiivinen puoli vuotavalle alueelle siten, että se on täysin kosketuksissa kudoksen kanssa. Valmiste aktivoidaan sen koskettaessa nestettä ja se tarttuu kudokseen ja muotoutuu kudoksen mukaan.



4. Aseta riittävän suuri pala EVARREST-liimamatriksia siten, että se peittää koko vuotavan alueen ja ulottuu noin 1–2 cm vuotamattoman alueen päälle, jotta se tarttuu kunnolla haavaan.



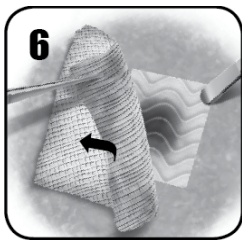
- 5a) Pidä kuivaa tai kosteaa sideharsotyyynyä tai laparotomiatyyynyä EVARREST-liimamatriksin päällä täyden kontaktin säilyttämiseksi vuotavan pinnan kanssa.



- 5b) Hemostaasi varmistetaan painamalla koko EVARREST-liimamatriksin pintaa välittömästi kädellä (mukaan lukien vuotavan pinnan ulkopuolelle ulottuvaa aluetta), jotta vuoto tyrehtyy kokonaan. Hallitse verenvuotoa painamalla matriksia noin 3 minuuttia.



6. Poista sideharso tai laparotomiatyyyny varovasti käyttökohdasta siirtämättä tai häiritsemättä EVARREST-liimamatriksia tai hyytymää. Tarkasta EVARREST-liimamatriksi ja varmista, että hemostaasi on saavutettu eikä vuotokohdan päällä ole ryppyjä. Jos et ole tyytyväinen sijoituskohtaan, poista EVARREST-liimamatriksi ja käytä uutta EVARREST-liimamatriksia. EVARREST-liimamatriksi pysyy paikallaan, tarttuu kudokseen ja imeytyy kehoon.



7. Sijoituskohtaa on tarkkailtava leikkauksen aikana ja on varmistettava, että hemostaasi ylläpidetään.

Uudelleenhoito

- Uudelleenhoito voi olla tarpeen, jos EVARREST-liimamatriksissa on poimuja, taitoksia tai ryppyjä. Jos et ole tyytyväinen EVARREST-liimamatriksin sijoituskohtaan, poista käytetty EVARREST-liimamatriksi ja toista edellä esitetty asetustoimenpide uudella EVARREST-liimamatriksilla.
- Jos verenvuoto johtuu siitä, että vuotavaa aluetta ei ole peitetty kunnolla, EVARREST-liimamatrikseja voidaan käyttää useampia. Aseta yhtenä kerroksena ja varmista, että reunat ovat päällekkäin (noin 1–2 cm) olemassa olevan EVARREST-liimamatriksin kanssa.
- Jos verenvuodon jatkuminen johtuu epätäydellisestä tarttumisesta kudokseen (kun vuoto jatkuu sidoksen alla), poista EVARREST-liimamatriksi ja käytä uutta EVARREST-liimamatriksia.
- Jos vuoto jatkuu edelleen mainitun painamisajan aikana tai jälkeen, poista käytetty EVARREST-liimamatriksi ja tarkasta vuotokohta. Jos mitkään muut ensisijaiset hemostaattiset toimet (ts. kirurgiset vakioimenetelmät) eivät näytä olevan tarpeen, toista edellä kuvattu asetustoimenpide uudella EVARREST-liimamatriksilla.

Hävittäminen

Kaikki käyttämättömät valmisteet tai jättemateriaalit tulee hävittää paikallisten säädösten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Omrrix Biopharmaceuticals NV
Leonardo Da Vincilaan 15
1831 Diegem
Belgia
Puhelin: +32 2 746 30 00
Faksi: +32 2 746 30 01

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/868/001
EU/1/13/868/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29. syyskuuta 2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavana Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE II

- A. BIOLOGISTEN VAIKUTTAVIEN AINEIDEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

A. BIOLOGISTEN VAIKUTTAVIEN AINEIDEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Biologisten vaikuttavien aineiden valmistajien nimet ja osoitteet

Ihmisen fibrinogeeni ja Ihmisen trombiini:

Omxix Biopharmaceuticals Ltd.
Plasma Fractionation Institute (Omxix-PFI), MDA Services Center
Sheba Medical Center
Ramat Gan 5262000
POB 888
Kiryat Ono 5510801
Israel

Ihmisen fibrinogeeni:

Omxix Biopharmaceuticals Ltd.
Jerusalem Plant (Omxix-JP)
5 Kiryat Hamada St
Ramot Meir Building
Har-Hotzvim P.O.B. 45075
Jerusalem 9777605
Israel

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Omxix Biopharmaceuticals N.V.
Leonardo Da Vincilaan 15
1831 Diegem
Belgia

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Lääkevalmisteet "rajoitetulla" lääkemääräyksellä, varattu käyttöön tietyillä erityisalueilla (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

- **Virallinen erän vapauttaminen**

Direktiivin 2001/83/EY artiklan 114 mukaisesti erän virallinen vapauttaminen on suoritettava kansallisessa valvontalaboratoriossa tai muussa viranomaisen tähän tarkoitukseen hyväksymässä laboratorioissa.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty riskinhallintasuunnitelma tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kotelo (10,2 cm x 10,2 cm , 5,1 cm x 10,2 cm) ja foliopussi (10,2 cm x 10,2 cm)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EVARREST-liimamatriksi

2. VAIKUTTAVAT AINEET

EVARREST-liimamatriksi sisältää seuraavia aineita (cm²)

Ihmisen fibrinogeeni 8,1 mg

Ihmisen trombiini 40 IU

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:

Yhdistelmäatriksi (polyglaktiini 910 ja oksidoitu regeneroitu selluloosa)

Arginiinihydrokloridi

Glysiini

Natriumkloridi

Natriumsitraatti

Kalsiumkloridi

Ihmisen albumiini

Mannitoli

Natriumasetaatti

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Sisältää yhden liimamatriksin (10,2 cm x 10,2 cm)

Sisältää kaksi liimamatriksia (5,1 cm x 10,2 cm)

2 yksikköä

5. ANTOTAPA JA ANTOREITIT

Vain kudosaaurion päälle.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei saa säilyttää yli 25 °C:n lämpötilassa. Ei saa pakastaa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Kaikki käyttämättömät lääkevalmisteet tai jätemateriaalit tulee hävittää paikallisten sääösten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Omrix Biopharmaceuticals NV
Leonardo Da Vincilaan 15
1831 Diegem
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/868/001

EU/1/13/868/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMINTAMISLUOKITTELU

Lääkemääräyksen alainen lääkevalmiste.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Pistekirjoituksen poisjättämislupa hyväksytty.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC: {numero}

SN: {numero}

NN: {numero}

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Foliopussi (5,1 cm x 10,2 cm)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EVARREST-liimamatriksi

EVARREST-liimamatriksi sisältää seuraavia aineita (cm²)

Ihmisen fibrinogeeni 8,1 mg

Ihmisen trombiini 40 IU

Sisältää yhden liimamatriksin (5,1 cm x 10,2 cm)

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Omrix Biopharmaceuticals NV

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Vain kudოსvaurion päälle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ei saa säilyttää yli 25 °C:n lämpötilassa. Ei saa pakastaa.

EU/1/13/868/002

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Valmisteen tiedot käyttäjälle
EVARREST-liimamatriksi
Ihmisen fibrinogeeni, ihmisen trombiini

▼ Tämä lääke on lisävalvonnan alainen. Tämä mahdollistaa uusien turvatietojen pikaisen tunnistamisen. Voit olla avuksi raportoimalla sivuvaikutuksista, joita sinulla on. Katso kohdan 4 lopusta, miten voit ilmoittaa sivuvaikutuksista.

Lue koko pakkausseloste huolellisesti ennen kuin tätä lääkettä käytetään hoitoon, koska se sisältää tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi puoleen.
- Jos sinulla on sivuvaikutuksia, keskustele lääkärisi kanssa. Tämä koskee myös mahdollisia sivuvaikutuksia, joita ei ole lueteltu tässä pakkausselosteessa. Katso kohtaa 4.

Mitä tämä pakkausseloste sisältää?

1. Mitä EVARREST on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun tulisi tietää ennen kuin sinua hoidetaan EVARREST-tuotteella
3. Miten EVARREST-tuotetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Miten EVARREST-tuotetta säilytetään
6. Pakkauksen sisältö ja muita tietoja

1. Mitä EVARREST on ja mihin sitä käytetään

EVARREST on yhdistelmävalmiste, joka on valmistettu ihmisen fibrinogeenillä ja trombiinilla päällystetyllä imukykyisellä materiaalilla (matriksi).

Fibrinogeeni on verestä uutettua proteiinia, jonka entsyymitrombiini saa toimimaan siten, että se muodostaa fibriinihyytymän. Kun EVARREST-tuotteen kuiva jauhepinta kastellaan, trombiini alkaa nopeasti hydyttää fibrinogeenia. Fibriinihyytymä sulautuu matriksiin, jonka ansiosta EVARREST tarttuu tiukasti ympäröivään kudokseen.

EVARREST-tuotetta käytetään leikkaustoimenpiteiden aikana aikuispotilaille verenvuodon ja tiukumisen lopettamiseksi leikkauksen aikana. Se asetetaan suoraan kudoksen päälle, mihin se tarttuu tiukasti ja lopettaa verenvuodon. Se jätetään paikalleen leikkauksen jälkeen ja imeytyy kehoon.

2. Mitä sinun tulisi tietää ennen kuin sinua hoidetaan EVARREST-TM-tuotteella

Kirurgi ei saa hoitaa sinua EVARREST-tuotteella seuraavissa tilanteissa:

EVARREST-tuotetta ei saa käyttää verisuonten sisäpinnoilla.

EVARREST-tuotetta ei saa käyttää hoitoon, jos olet allerginen ihmisen fibrinogeenille tai ihmisen trombiinille tai tämän lääkkeen muille aineksille (lueteltu kohdassa 6).

EVARREST-tuotetta ei saa käyttää suurten valtimoiden tai laskimoiden vaurioituneen seinämän korjaamiseen, jos tuote altistuu jatkuvalla verenvirtaukselle ja paineelle.

EVARREST-tuotetta ei saa käyttää suljetuissa tiloissa (esimerkiksi luun aukkojen tai tiehyeiden sisällä, ympärillä tai vieressä, tai muilla rajoitetuilla alueilla luun ympärillä, jossa se voi turvota ja painaa hermoja tai verisuonia.

EVARREST-tuotetta ei saa käyttää aktiivisen infektion yhteydessä tai kehon kontaminoituneilla alueilla, koska seurauksena voi olla infektio.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele kirurgin kanssa ennen kuin sinua hoidetaan EVARREST-tuotteella.

Käyttökohteet, joista ei ole riittävästi tietoa

EVARREST-tuotteen käyttöä ei ole tutkittu seuraavissa toimenpiteissä, minkä vuoksi ei ole tietoa sen tehokkuudesta:

- aivo- tai selkäydinkirurgia
- vatsan tai suoliston verenvuodon hallinta siten, että tuotetta käytetään endoskoopin (tähystinlaite) kautta
- suolistoon tehtyjen kirurgisten korjausten sulkeminen.

Vierasesinereaktiot

Kuten kaikkien implantoitujen tuotteiden yhteydessä, elimistö voi kehittää vierasainereaktioita. Tämä voi aiheuttaa parantumisongelmia. EVARREST-tuotetta saa käyttää vain yksikerroksisena siten, että se ulottuu noin 1–2 cm vuotamattoman alueen päälle, jotta sen tarttumista vuotavalle alueelle autetaan. EVARREST-tuotteen koko on rajoitettava kokoon, joka tarvitaan verenvuodon lopettamiseksi.

Yliherkkyyssreaktiot

Allergiatyyppiset yliherkkyyssreaktiot ovat mahdollisia. Merkkejä tällaisista reaktioista ovat muun muassa urtikaria, ihottuma, rintakehän ahdistus, hengityksen vinkuminen, verenpaineen lasku ja anafylaksia (nopeasti alkava vakava reaktio). Jos näitä oireita esiintyy leikkauksen aikana, tuotteen käyttö tulisi lopettaa välittömästi.

Tartuntavaaralliset aineet

Kun lääkkeitä valmistetaan ihmisen verestä tai plasmasta, on ryhdyttävä tiettyihin toimiin, jotta infektioiden leviäminen potilaisiin voidaan estää. Näitä ovat:

- veren- ja plasmanluovuttajien huolellinen valinta, jotta infektiota mahdollisesti kantavat henkilöt jätetään pois
- jokaisen luovutuksen ja plasman testaus virusten/infektioiden varalta
- veren ja plasman käsittelyvaiheet, jotka voivat tehdä passiiviseksi tai poistaa virukset.

Näistä toimista huolimatta, kun ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä annetaan, infektion tartuttamismahdollisuutta ei voi sulkea kokonaan pois. Tämä koskee myös kaikkia tuntemattomia tai uusia viruksia tai muun tyyppisiä infektiota.

Fibrinogeenin ja trombiinin valmistukseen käytettyjen suojauskeinojen katsotaan olevan tehokkaita vaipallisille viruksille, kuten HIV-virus, hepatiitti B -virus ja hepatiitti C -virus, ja ei-vaipalliselle hepatiitti A -virukselle. Suojauskeinoista voi olla rajallista apua ei-vaipallisia viruksia, kuten parvovirus B19:ää, vastaan. Parvovirus B19 -infektio saattaa olla vakava raskaana oleville naisille (sikiöinfektio) ja henkilöille, joiden vastustuskyky on heikentynyt tai joilla on jonkin tyyppinen anemia (esimerkiksi sirppisoluanemia tai hemolyyttinen anemia).

Suosittellemme erityisesti, että jokaisella EVARREST-hoitokerralla kirjataan muistiin lääkkeen nimi ja eränumero käytettyjen erien muistamiseksi.

Lapset ja teini-ikäiset

EVARREST-tuotetta ei suositella lapsille tai alle 18-vuotiaille.

Muut lääkkeet ja EVARREST

Ilmoita lääkärille tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Käytettävissä ei ole tietoa EVARREST-tuotteen käyttöön liittyvistä riskeistä raskauden aikana tai imetettäessä, eikä sen vaikutuksesta hedelmällisyyteen. Jos olet raskaana, imetät, epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet tulevasi raskaaksi, sinun pitää ottaa yhteyttä lääkäriisi ennen tämän lääkkeen käyttöä.

EVARREST sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää enintään 3,0 mmol (68,8 mg) natriumia EVARREST-liimamatriksia kohden. Tämä on otettava huomioon potilailla, jotka noudattavat vähäsuolaista ruokavaliota.

3. Miten EVARREST-tuotetta käytetään

Kirurgi asettaa EVARREST-tuotteen leikkauksen aikana. Se asetetaan painamalla lujasti vuotavaa kudosta noin 3 minuutin ajan. EVARREST aktivoituu, kun se koskettaa verta tai muita nesteitä ja tarttuu tiukasti kudokseen. Se jätetään paikalleen ja imeytyy kehoon noin 8 viikossa.

EVARREST voidaan leikata vuotavaa aluetta vastaavaan kokoon ja muotoon. Käytetyn EVARREST-tuotteen määrä riippuu leikkauksen aikana hoidetun vuotavan kohdan koosta ja sijainnista. EVARREST-matriksia saa käyttää vain yksikerroksisena. Enintään kahta 10,2 cm x 10,2 cm:n yksikköä tai neljää 5,1 cm x 10,2 cm:n yksikköä vastaavaa määrää on käytettävä tarvittaessa koko vuotavan alueen peittämiseen siten, että ne ovat päällekkäin noin 1–2 cm. Jos vuotoa esiintyy edelleen, EVARREST-liimamatriksi voidaan poistaa ja tilalle asentaa uusi.

Leikkauksen jälkeen kehoon jäänyt kokonaismäärä EVARREST-tuotetta ei saa ylittää kahden 10,2 cm x 10,2 cm tai neljän 5,1 cm x 10,2 cm liimamatriksin kokoa.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki muutkin lääkkeet, tämä lääke voi aiheuttaa sivuvaikutuksia, mutta kaikki eivät saa niitä. Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu EVARREST-tuotteen kliinisissä tutkimuksissa:

Kaikkein vakavimmat sivuvaikutukset

Verenvuoto

- kahden suonen yhtymäkohdassa (anastomoosiverenvuoto); esiintyvyys oli melko harvinaista (voi koskea enintään yhtä ihmistä sadasta)
- vatsassa (vatsansisäinen verenvuoto); esiintyvyys oli melko harvinaista (voi koskea enintään yhtä ihmistä sadasta)
- leikkauksen aikana (toimenpiteen aikainen verenvuoto); esiintyvyys oli melko harvinaista (voi koskea enintään yhtä ihmistä sadasta)
- leikkauksen jälkeen (toimenpiteen jälkeinen verenvuoto); esiintyvyys oli melko harvinaista (voi koskea enintään yhtä ihmistä sadasta).

Veritulppa (tromboembolia)

- laskimoissa, etenkin alaraajojen laskimoissa (syvä laskimotromboosi)

- keuhkoihin verta toimittavissa valtimossa (keuhkoembolia).

Molempien näiden vaikutusten esiintyvyys oli melko harvinaista (voi koskea enintään yhtä ihmistä sadasta).

Tahaton nesteenpääsy hengitystiehen (aspiraatio), ylimääräisen nesteen kertyminen keuhkoja ympäröivään onteloon; esiintyvyys oli melko harvinaista (voi koskea enintään yhtä ihmistä sadasta).

Nesteen kertyminen vatsaan, vatsan turpoaminen; esiintyvyys oli melko harvinaista (voi koskea enintään yhtä ihmistä sadasta).

Nesteen kertyminen haimaan; esiintyvyys oli melko harvinaista (voi koskea enintään yhtä ihmistä sadasta).

Veren fibrinogeenitason kohoaminen; esiintyvyys oli melko harvinaista (voi koskea enintään yhtä ihmistä sadasta).

Jos koet joitakin oireita, kuten veren oksentamista, veristä ulostetta, verta vatsadreenissä, raajojen turvotusta tai värimuutoksia ihossa, rintakipua ja hengenahdistusta tai muita leikkaukseen liittyviä oireita, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai kirurgiin.

EVARREST sisältää fibriinikudosliiman osatekijät. Fibriinikudosliimat voivat harvoissa tapauksissa (enintään yhdellä tuhannesta) aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allerginen reaktio, sinulla voi olla yksi tai useampia seuraavista oireista: ihonalainen turvotus (angioedeema), ihottuma, urtikaria (nokkosrokko), rintakehän kireys, vilunväristykset, kuumotus, päänsärky, alhainen verenpaine, letargia, pahoinvointi, levottomuus, sykkeen nousu, kihelmöinti, oksentelu tai hengityksen vinkuminen. Jos sinulla esiintyy jokin näistä oireista leikkauksen jälkeen, ota yhteys lääkäriin tai kirurgiin.

On myös teoreettisesti mahdollista, että elimistösi kehittää vasta-aineita EVARREST-tuotteen proteiineille, mikä saattaa mahdollisesti häiritä veren hyytymistä. Tämän tyyppisen tapahtuman esiintymistiheyttä ei tunneta (ei voi arvioida käytettävissä olevien tietojen perusteella).

Sivuvaikutuksista ilmoittaminen

Jos sinulla on sivuvaikutuksia, keskustele lääkärin tai kirurgin kanssa. Tämä koskee myös mahdollisia sivuvaikutuksia, joita ei ole lueteltu tässä pakkausselosteessa. Voit myös ilmoittaa sivuvaikutuksista suoraan kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta, joka on lueteltu osoitteessa [Appendix V](#). Ilmoittamalla sivuvaikutuksista voit auttaa antamaan lisätietoa tämän lääkkeen turvallisuudesta.

5. Miten EVARREST-tuotetta säilytetään

EVARREST-tuotetta ei saa jättää lasten ulottuville.

EVARREST-tuotetta ei saa käyttää sen foliopussiin ja pakkaukseen merkityn viimeisen käyttöpäivän jälkeen (edessä merkintä EXP). Viimeinen käyttöpäivä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

EVARREST-tuotetta ei saa säilyttää yli 25 °C:n lämpötilassa, eikä sitä saa pakastaa.

EVARREST on pidettävä kuivana aina ennen käyttöä sen aktivoitumisen estämiseksi.

Foliopussi suojaa EVARREST-tuotetta kosteudelta ja mikrobiologiselta kontaminaatiolta.

6. Pakkauksen sisältö ja muita tietoja

Mitä EVARREST sisältää?

- Aktiivisia aineita ovat seuraavat:
 - Ihmisen fibrinogeeni (8,1 mg/cm²)
 - Ihmisen trombiini (40 IU/cm²)
- Muita aineita ovat:
 - yhdistelmäatriksi (polyglaktiini 910 ja oksidoitu regeneroitu selluloosa)
 - arginiinihydrokloridi
 - glysiini
 - natriumkloridi
 - natriumsitraatti
 - kalsiumkloridi
 - ihmisen albumiini
 - mannitoli
 - natriumasetaatti

Miltä EVARREST näyttää ja pakkauksen sisältö

EVARREST toimitetaan liimamatriksina, jonka koko on 10,2 cm x 10,2 cm ja pakkauskoko 1, tai 5,1 cm x 10,2 cm, jonka pakkauskoko on 2.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Omrix Biopharmaceuticals NV
Leonardo Da Vincilaan 15
1831 Diegem
Belgia
Puhelin: + 32 2 746 30 00
Faksi: + 32 2 746 30 01

Jos sinulla on kysyttävää tästä lääkkeestä, ota yhteys valmistajaan:

Pharmacovigilance Department
Omrix Biopharmaceuticals Ltd
Plasma Fractionation Institute (Omrix-PFI) MDA Services Center
Sheba Medical Center
Ramat Gan 5262000,
POB 888
Kiryat Ono 5510801
Israel
Puhelin: +972-3-5316512
Faksi: +972-3-5316590

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK.VVVV

Muut tiedonlähteet

Tarkempaa tietoa tästä lääkkeestä on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.

Tämä pakkausseloste on saatavilla kaikilla EU/EEA-kielillä Euroopan lääkeviraston Internet-sivuilla.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu ainoastaan terveysviranomaisten käyttöön:

Käyttöohjeet

Lue tämä ennen pakkauksen avaamista.

EVARREST-tuotteen käsittely

EVARREST toimitetaan valmiina käytettäväksi steriileissä pakkauksissa ja sitä on käsiteltävä käyttäen steriiliä menetelmää aseptisissa olosuhteissa. Hävitä vaurioituneet pakkaukset, koska niitä ei voi steriloida uudelleen.

Avaa tuote ottamalla foliopussi kotelosta, vedä foliopussi varovasti auki välttämällä koskettamasta folion sisäpuolta tai valkoista steriiliä alustaa, joka sisältää EVARREST-tuotteen. Ota valkoinen steriili alusta pussista ja vie se steriilille alueelle.

Pidä alustaa tukevasti kämmenellä varmistaen, että reiällinen sivu osoittaa ylöspäin. Poista sitten alustan yläosa toisella kädellä käyttämällä alustan sivussa olevia kielekkeitä.

Alustan alaosa sisältää EVARREST-tuotteen sen aktiivinen puoli alaspäin. Aktiivinen puoli näyttää jauhemaiselta. Ei-aktiivisella puolella on aaltomainen kohokuvio.

Pidä EVARREST kuivana avaamisen jälkeen. Bioaktiivinen EVARREST-liimamatriksi voi jäädä steriilille alueelle, jotta se on käytettävissä koko toimenpiteen ajan. EVARREST ei tartu käsiin, pihteihin eikä leikkausvälineisiin.

EVARREST-tuotteen säilytys

Ei saa käyttää koteloon ja etikettiin merkityn viimeisen käyttöpäivän jälkeen.

Ei lasten ulottuville.

Ei saa säilyttää yli 25 °C:n lämpötilassa. Ei saa pakastaa.

EVARREST-tuotteen käyttö

Käytettäväksi ainoastaan kudosaufion päällä. EVARREST asetetaan painamalla sitä noin 3 minuuttia käsin.

1. Leikkaa EVARREST-liimamatriksi tarpeen mukaan oikeankokoiseksi ja -muotoiseksi steriileillä saksilla siten, että se ulottuu noin 1–2 cm vuotavan alueen yli. Pidä EVARREST-liimamatriksin jauhomainen valkokellertävä aktiivinen puoli alaspäin, kun se on alustalla.

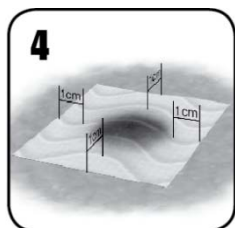


2. Poista ylimääräinen veri tai neste käyttökohdasta, jos se on tarpeen näkyvyyden parantamiseksi. Vuotava kohta tulisi tunnistaa selvästi ja on varmistettava, että EVARREST asetetaan suoraan vuotavan kohdan päälle siten, että matriksi peittää sen kokonaan. EVARREST-tuotetta voidaan käyttää aktiivisesti vuotavalla alueella.

3. Aseta EVARREST-tuotteen aktiivinen puoli vuotavalle alueelle siten, että se on täysin kosketuksissa kudoksen kanssa. Valmiste aktivoidaan sen koskettaessa nestettä ja se tarttuu kudokseen ja muotoutuu kudoksen mukaan.



4. Aseta riittävän suuri pala EVARREST-liimamatriksia siten, että se peittää koko vuotavan alueen ja ulottuu noin 1–2 cm vuotamattoman alueen päälle, jotta se tarttuisi kunnolla haavaan.



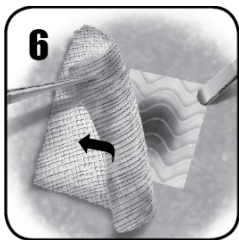
- 5a) Pidä kuivaa tai kosteaa sideharsotyyynyä tai laparotomiatyyynyä EVARREST- liimamatriksia päällä täyden kontaktin säilyttämiseksi vuotavan pinnan kanssa.



- 5b) Hemostaasin varmistetaan painamalla koko EVARREST-liimamatriksin pintaa välittömästi kädellä (mukaan lukien vuotavan pinnan ulkopuolelle ulottuvaa aluetta), jotta vuoto tyrehtyy kokonaan. Hallitse veren vuotoa painamalla matriksia noin 3 minuuttia.



6. Poista sideharso tai laparotomiatyyyny varovasti käyttökohdasta siirtämättä tai häiritsemättä EVARREST-liimamatriksia tai hyytymää. Tarkasta EVARREST-liimamatriksi ja varmista, että hemostaasi on saavutettu, eikä vuotokohdan päällä ole ryppyjä. Jos et ole tyytyväinen sijoituskohtaan, poista EVARREST-liimamatriksi ja käytä uutta EVARREST-liimamatriksia. EVARREST-liimamatriksi pysyy paikallaan, tarttuu kudokseen ja imeytyy kehoon.



7. Sijoituskohtaa on tarkkailtava leikkauksen aikana ja varmistettava, että hemostaasia ylläpidetään.

Uudelleenhoito

- Uudelleenhoito voi olla tarpeen, jos EVARREST-liimamatriksissa on poimuja, taitoksia tai ryppyjä. Jos et ole tyytyväinen EVARREST-liimamatriksin sijoituskohtaan, poista käytetty matriksi ja toista yllä oleva asetustoimenpide uudella EVARREST-liimamatriksilla.
- Jos verenvuoto johtuu siitä, että vuotavaa aluetta ei ole peitetty kunnolla, EVARREST-liimamatrikseja voidaan käyttää useampia. Aseta yhtenä kerroksena ja varmista, että reunat ovat päällekkäin (noin 1–2 cm) olemassa olevan EVARREST-liimamatriksin kanssa.
- Jos verenvuodon jatkuminen johtuu epätäydellisestä tarttumisesta kudokseen (kun vuoto jatkuu siteen alla), poista EVARREST-liimamatriksi ja käytä uutta matriksia.
- Jos vuoto jatkuu edelleen mainitun painamisajan aikana tai jälkeen, poista käytetty EVARREST-liimamatriksi ja tarkasta vuotokohta. Jos mitkään muut ensisijaiset hemostaattiset toimet (ts. kirurgiset vakiomenetelmät) eivät näytä olevan tarpeen, toista edellä kuvattu asetustoimenpide uudella EVARREST-liimamatriksilla.

Hävittäminen

Kaikki käyttämättömät valmisteet tai jättemateriaalit tulee hävittää paikallisten säädösten mukaisesti.