

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EVICEL liuokset kudossiimaa varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vaikuttavat aineet:

	1 ml injektiopullo	2 ml injektiopullo	5 ml injektiopullo
Komponentti 1 Ihmisen koaguloituva proteiini, sisältää pääasiassa fibrinogeenia ja fibronektiinia*	50–90 mg	100–180 mg	250–450 mg
Komponentti 2 Ihmisen trombiini	800–1 200 IU	1 600–2 400 IU	4 000–6 000 IU

* Kokonaisproteiinimäärä on 80–120 mg/ml

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Liuokset kudossiimaa varten.

Kirkkaat tai hieman opaalinhohtoiset liuokset.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

EVICELia käytetään aikuisilla tukihoitona kirurgisissa leikkauksissa parantamaan hemostaasia silloin, kun tavalliset kirurgiset menetelmät eivät ole riittäviä (ks. kohta 5.1).

EVICELia voidaan käyttää aikuisilla myös ompeleiden tukena parantamaan hemostaasia verisuonikirurgiassa ja ommelrivin liimaamiseen kovakalvon sulkutoimenpiteessä.

4.2 Annostus ja antotapa

Vain kokeneet kirurgit, jotka ovat saaneet EVICELin käyttökoulutusta, saavat käyttää EVICELia.

Annostus

Käytettävän EVICEL-annoksen tilavuus ja käyttötiheys tulisi aina määrittää potilaan hoidollisten tarpeiden mukaan.

Käytettävän annoksen määräävät mm. sellaiset muuttujat, kuten leikkaustyyppi, hoidettavan alueen koko, käyttötapa ja käyttökertojen määrä. Hoitavan lääkärin tulee päättää tuotteen käytöstä yksilöllisesti. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa verisuonikirurgiassa yksilöllinen annostus oli korkeintaan 4 ml; ommelrivin liimaamiseen kovakalvon sulkutoimenpiteissä käytettiin enintään 8 ml:n annoksia, kun taas vatsakalvon takaisessa tai vatsansisäisessä kirurgiassa yksilöllinen annostus oli korkeintaan 10 ml. Joihinkin toimenpiteisiin (esimerkiksi maksatraumat) voidaan tarvita suurempiakin annostilavuuksia.

Valitulle anatomiselle kohdalle tai kohdealueelle käytettävän aloitustilavuuden on peitettävä koko aiottu käyttöalue. Käyttö voidaan tarvittaessa toistaa.

Antotapa

EVICELia käytetään kudosisvaurion päälle.

Katso lääkevalmisteen valmisteluohjeet kohdasta 6.6 ennen lääkevalmisteen käyttöä. Tuotetta tulee käyttää vain käyttöohjeiden mukaisesti ja tuotteelle suositeltuja välineitä käyttäen (ks. kohta 6.6).

Ennen EVICELin käyttöä haavan pinta-alue kuivataan vakiomenetelmin (esim. käyttämällä ajoittain harsotaitoksia tai vanutuppoja tai imulaitteita).

Mahdollisesti hengenvaarallisen ilma- tai kaasuembolian välttämiseksi EVICELia saa sumuttaa käyttämällä vain paineistettua hiilidioksidia. Katso kohdista 4.4 ja 6.6 yksityiskohtaiset sumutussuositukset, joissa kerrotaan vaadittu paine ja etäisyys kudoksesta kirurgisen toimenpiteen ja annostelukärjen pituuden mukaan.

Pediatriset potilaat

Tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8 ja 5.1, mutta annostusta koskevia suosituksia ei voida antaa.

4.3 Vasta-aiheet

EVICELia ei saa antaa suonensisäisesti.

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineelle.

EVICELia ei saa antaa sumuttamalla tähystystoimenpiteessä. Katso laparaskopiaa koskevia tietoja kohdasta 4.4.

EVICELia ei saa käyttää kovakalvon ommelrivin liimaamiseen, jos ompeleiden sitomisen jälkeen niiden välillä on yli 2 mm:n rakoja.

EVICELia ei saa käyttää liimana kovakalvon paikkojen kiinnittämiseen.

EVICELia ei saa käyttää liima-aineena, kun kovakalvoa ei voi ommella.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyys on parantamiseksi on annettun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

EVICELia käytetään vain kudosisvaurion päälle. Sitä ei saa antaa suonensisäisesti.

Hengenvaarallisia tromboembolisia komplikaatioita voi ilmetä, jos valmistetta annetaan epähuomiossa suonensisäisesti.

Hengenvaarallista ilma- tai kaasuemboliaa on esiintynyt EVICELin annosteluun käytettyjen, painesäätimellä varustettujen sumutuslaitteiden kanssa. Tämä tapahtuma näyttää liittyvän sumutuslaitteen käyttöön suositeltua korkeammilla paineilla ja/tai lähellä kudospintaa.

EVICELin sumutusta saa käyttää vain, jos sumutusetäisyyden tarkka arviointi on mahdollista, etenkin laparaskopian aikana. Kudoksesta mitatun sumutusetäisyyden ja hiilidioksidipaineen on oltava valmistajan suosittelemien vaihteluvälien sisällä (katso paine ja etäisyys kohdassa 6.6. olevasta taulukosta).

EVICELia sumutettaessa verenpaineen muutoksia, sykettä, happisaturaatiota ja uloshengityksen hiilidioksidipitoisuutta on tarkkailtava kaasuembolian esiintymismahdollisuuden vuoksi.

Kun tämän tuotteen kanssa käytetään lisätarvikekärkiä, kärkien käyttöohjeita on noudatettava.

Ennen EVICELin käyttöä on varmistettava, että halutun käyttökohdan viereiset alueet on riittävästi suojattu (peitetty) estämään kudossiimautumista ei-toivotuissa kohdissa.

EVICELia on annosteltava ohuena kerroksena. Liian paksu kerros voi haitata tuotteen tehoa ja haavan paranemisprosessia.

Tämän tuotteen käytöstä kudossiimauksessa, sen käytöstä joustavan endoskoopin avulla verenvuodon hoidossa tai hoidettaessa ruuansulatuskanavan anastomooseja ei ole riittävästi kattavaa tietoa.

Kuten kaikilla proteiinivalmisteilla, allergiatyyppiset yliherkkyyssreaktiot ovat mahdollisia. Yliherkkyyssreaktioiden merkkejä ovat urtikaria eli nokkosihottuma, yleistynyt urtikaria, puristava tunne rinnassa, hengityksen vinkuminen, hypotensio ja anafylaksi. Jos näitä oireita ilmenee, valmisteen käyttö on lopetettava välittömästi.

Jos potilas joutuu sokkiin, tulee noudattaa voimassa olevia sokin hoitotoimenpiteitä.

EVICELin samanaikaista käyttöä kovakalvon ommelrivin liimaukseen synteettisestä materiaalista valmistettujen implanttien tai kovakalvon paikkojen kanssa ei ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa.

EVICELin käyttöä sädehoitoa saavilla potilailla 7 päivän sisällä leikkauksesta ei ole arvioitu. Ei tiedetä, voiko sädehoito vaikuttaa fibriiniliiman tehoon, kun sitä käytetään ommelrivin liimaamiseen kovakalvon sulkutoimenpiteissä.

Hemostaasi on saavutettava kokonaan ennen EVICELin käyttämistä kovakalvon ommelrivin liimaamiseen.

EVICELin käyttöä liimana transfenoidaalisissa ja otoneurokirurgisissa toimenpiteissä ei ole tutkittu.

Tavanomaisia menetelmiä, joilla ehkäistään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettujen lääkevalmisteiden aiheuttamat infektiot, ovat luovuttajien valinta, tulehdusmerkkiaineiden seulonta yksittäisistä luovutuksista ja kerätyistä plasmapoolaista sekä virusten inaktivointi/poistaminen tehokkaiden valmistusvaiheiden avulla. Tästä huolimatta, käytettäessä ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkevalmisteita ei voida kokonaan sulkea pois infektionaiheuttajien välittymisen mahdollisuutta. Tämä koskee myös tuntemattomia tai uusia viruksia ja muita patogeneja.

Käytettyjä toimenpiteitä pidetään tehokkaina vaipallisten virusten, kuten HIV:n, HCV:n ja HBV:n sekä vaipattoman viruksen HAV:n kohdalla. Käytettävät toimenpiteet tehoavat mahdollisesti vain osittain vaipattomiin viruksiin, kuten parvovirus B19:ään. Parvovirus B19:n aiheuttama infektio voi olla vakava raskaana oleville naisille (sikiöinfektio) ja potilaille, joilla on immuunivajavuus tai lisääntynyt punasolujen tuotanto (esim. hemolyyttinen anemia).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Muiden vastaavien tuotteiden tai trombiiniliuosten tavoin tuote saattaa denaturoitua joutuessaan kosketuksiin alkoholia, jodia tai raskasmetalleja sisältävien liuosten kanssa (esim. antiseptiset liuokset). Tällaiset aineet tulee poistaa mahdollisimman tarkasti ennen valmisteen käyttöä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Fibriiniliimojen/hemostaattien turvallisuutta raskaana oleville tai imettäville naisille ei ole osoitettu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Koe-eläintutkimukset eivät riitä arvioimaan turvallisuutta suhteessa lisääntymiseen, alkion tai sikiön kehitykseen, raskauden kulkuun ja peri- ja postnataalikehitykseen. Tästä syystä valmistetta tulisi käyttää raskaana oleville ja imettäville naisille vain, jos se on selvästi tarpeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Joissakin harvoissa tapauksissa on havaittu yliherkkyyttä tai allergisia reaktioita (angioedeema, polte ja kirvely antokohdassa, bronkospasmi, vilunväristykset, punoitus, laajalle levinnyt urtikaria, päänsärky, nokkosihottuma, hypotensio (matala verenpaine), letargia, pahoinvointi, levottomuus, takykardia, rinnanahdistus, pistely, oksentelu, vinkuva hengitys) potilailla, joiden hoidossa on käytetty fibriiniliimoja/hemostaatteja. Yksittäisissä tapauksissa reaktioista on kehittynyt vakava anafylaksi. Kyseisiä reaktioita voidaan havaita erityisesti, jos valmistetta käytetään toistuvasti tai annetaan potilaille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä tuotteen aineosille.

Vasta-aineita kudossiima-/hemostaattituotteiden komponenteille voi esiintyä harvoin.

Tahaton intravaskulaarinen injektio voi johtaa tromboemboliatapahtumaan ja disseminoituneeseen intravaskulaariseen koagulaatioon (DIC-oireyhtymään); myös anafylaktisen reaktion riski on olemassa (ks. kohta 4.4).

Hengenvaarallista ilma- tai kaasuemboliaa on esiintynyt EVICELin annosteluun käytettyjen, painesäätimellä varustettujen sumutuslaitteiden kanssa. Tämä tapahtuma näyttää liittyvän sumutuslaitteen käyttöön suositeltua korkeammilla paineilla ja/tai lähellä kudospintaa.

Taudinaiheuttajia koskeva turvallisuus, ks. kohta 4.4.

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Jäljempänä esitetty taulukko on MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukainen (elinjärjestelmäluokat ja haittavaikutukset Preferred term -luokituksen mukaan). Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRA-elinjärjestelmäluokat	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
<i>Haittavaikutukset vatsakalvon takaisesta tai vatsansisäisestä kirurgiasta tehdyissä tutkimuksissa</i>		
Infektiot	Abdominaalinen märkäpesäke	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Pyreksia	Yleinen
Veri ja imukudos	Koagulopatia	Yleinen
<i>Haittavaikutukset verisuonikirurgiasta tehdyssä tutkimuksessa</i>		
Infektiot	Siirreinfektio, stafylokokki-infektio	Melko harvinainen
Verisuonisto	Verenpurkauma	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Perifeerinen edeema	Melko harvinainen
Tutkimukset	Hemoglobiinipitoisuuden lasku	Melko harvinainen
Vammat ja myrkytykset	Leikkauksen viiltokohdan verenvuoto	Melko harvinainen
	Verisuonisiirteen tukkeuma	Melko harvinainen
	Haava	Melko harvinainen
	Postproseduraalinen verenpurkauma	Melko harvinainen
	Leikkauksen jälkeinen haavakomplikaatio	Melko harvinainen
<i>Haittavaikutukset neurokirurgiatutkimuksissa</i>		
Infektiot	Aivokalvontulehdus	Melko harvinainen
Hermosto	Pseudomeningocele	Melko harvinainen
	Kallonsisäinen hypotensio (aivoselkäydinnesteen vuoto)	Yleinen
	Aivoselkäydinnesteen vuoto nenästä	Yleinen
	Päänsärky	Melko harvinainen
	Vesipää	Melko harvinainen
	Kovakalvonalainen nestepussi	Melko harvinainen
Verisuonisto	Hematooma	Melko harvinainen

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Haittavaikutusten määrä vatsakalvon takaisesta tai vatsansisäisestä kirurgiasta tehdyissä tutkimuksissa

Tutkijan arviointien mukaan 135 (67 EVICELia saanutta potilasta ja 68 verrokkia) vatsakalvon takaisen tai vatsansisäisen kirurgian potilaalla minkään haittavaikutuksen ei katsottu olevan kausaalisesti yhteydessä tutkimuksen hoitoon. Tutkimuksen rahoittaja katsoi kuitenkin kolmen vakavan haittapahtuman (SAE) olevan mahdollisesti yhteydessä tutkimuksen hoitoon (yksi abdominaalinen märkäpesäke EVICEL-ryhmässä sekä yksi abdominaalinen ja yksi lantion märkäpesäke verrokkiryhmässä).

Pediatrisilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa, jossa oli 40 potilasta (20 potilasta sai EVICEL-hoitoa, 20 toimi kontrolleina), havaittiin kaksi haittavaikutusta (pyreksia ja koagulopatia), jotka liittyivät tutkijan mukaan mahdollisesti EVICELiin.

Haittavaikutukset – verisuonikirurgia

Kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa oli 147 verisuonisiirrännäispotilasta (75 EVICELia saanutta potilasta ja 72 verrokkia), ilmoitettiin yhteensä 16 potilaan saaneen haittavaikutuksena siirrännäistromboosin/-tukkeuman tutkimusjakson kuluessa. Tapahtumat jakautuivat tasaisesti molempiin hoitoryhmiin; 8 sekä EVICEL-ryhmään että verrokkiryhmään.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehtiin ei-interventionaalinen turvallisuustutkimus, johon osallistuneille 300 potilaalle tehtiin verisuonikirurginen toimenpide, jossa käytettiin EVICELia. Turvallisuusmonitoroinnissa keskityttiin tiettyihin haittavaikutuksiin: siirrännäisen avoimuus, tromboottiset tapahtumat ja verenvuototapahtumat. Tutkimuksen aikana ei raportoitu haittavaikutuksia.

Haittavaikutukset – hermokirurgia

Kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa 139 potilaalle tehtiin valinnaisia hermokirurgisia toimenpiteitä (89 hoidettiin EVICELilla ja 50 kontrollivalmisteella), yhteensä 7 tutkittavalla, jotka hoidettiin EVICELilla, esiintyi yhdeksän mahdollisesti tutkimustuotteeseen liittyvää haittavaikutusta. Näitä olivat kallonsisäinen hypotensio (aivoselkäydinnesteen vuoto), aivoselkäydinnesteen vuoto nenän kautta, aivokalvontulehdus, päänsärky, vesipää, kovakalvonalainen nestepussi ja hematooma.

Aivoselkäydinnesteen vuodon esiintyvyyttä ja kirurgisen alueen infektioiden esiintyvyyttä tarkkailtiin tutkimuksen turvallisuuden tulosmuuttujina. 30 päivän kuluttua toimenpiteestä kirurgisen alueen infektioprosentit olivat samat kahden hoitoryhmän välillä. Toimenpiteen jälkeistä aivoselkäydinnesteen vuotoa esiintyi 30 päivän sisällä hoidosta 4 tutkittavalla 89 tutkittavasta (4,5 %), jotka hoidettiin EVICELilla (kaksi tapausta aivoselkäydinnesteen vuotoa yhdessä heikentyneen haavanparanemisen kanssa ja kaksi tapausta vuotoa nenän kautta) ja 1 tutkittavalla 50 tutkittavasta (2,0 %), jotka hoidettiin lisäompeleilla.

Pediatrisilla potilailla 1 potilas 26 EVICEL-hoitoa saaneesta potilaasta (3,8 %) koki vakavan pseudomeningocele-haattatapahtuman, jonka tutkimuksen toimeksiantaja arvioi mahdollisesti liittyvän EVICELiin. Kontrolliryhmässä 4 potilasta 14 potilaasta (28,6 %) koki pseudomeningocelen. (Katso tutkimuksen kuvaus kohdasta 5.1.)

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Paikallisesti käytettävät hemostaatit, yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: B02BC30

Vaikutusmekanismi

Fibriiniikiinnitysjärjestelmä aloittaa fysiologisen verenhiyytymisen viimeisen vaiheen. Fibrinogeeni muuttuu fibriniiksi sen pilkkoutuessa fibriniinimonomeereiksi ja fibrinopeptideiksi. Fibriniinimonomeerit

aggregoituvat ja muodostavat fibriinihiyytymän. Hyytymistekijä XIII:sta trombiini aktivoi hyytymistekijä XIIIa:ta, jonka ansiosta tapahtuu fibriinin ristiinsitoutuminen. Kalsiumioneja tarvitaan sekä fibrinogeenin muuttumiseen että fibriinin ristiinsitoutumiseen. Haavan paranemisen edistyessä plasmiini saa aikaan kasvavaa fibrinolyttistä aktiivisuutta ja fibriinin hajoaminen fibriinin hajoamistuotteiksi alkaa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Hemostaasin ja ommelten tukemisen osoittavat kliiniset tutkimukset suoritettiin yhteensä 147 verisuonikirurgian PTFE-siirrepotilaalla (75 sai EVICELia ja 72 oli kontrollipotilaita) ja 135 vatsakalvon takaisen tai vatsansisäisen kirurgian potilaalla (66 sai EVICELia, 69 hoidettiin kontrollimenetelmällä).

EVICELin teho ommelrivin liimaamiseen kovakalvon sulkutoimenpiteissä osoitettiin 139 potilaalla (89 hoidettiin EVICELilla ja 50 kontrollimenetelmällä), joille suoritettiin kraniotomia-/kraniektomiatoimenpiteitä.

Pediatriset potilaat

Seuraavat tiedot pediatrisista potilaista ovat saatavilla osoittamaan EVICELin käytön turvallisuus ja teho näillä potilailla: Kontrolloituun EVICEL-tutkimukseen osallistuneista 135 vatsakalvontakaisen tai vatsansisäisen kirurgian potilaasta EVICELilla hoidettujen ryhmässä oli neljä pediatria potilasta. Näistä kaksi oli 2- ja 5-vuotiaita lapsia ja kaksi 16-vuotiaita.

Pediatrisilla potilailla toteutettiin satunnaistettu ja kontrolloitu tutkimus, jossa tutkittiin EVICELin turvallisuutta ja tehoa hemostaasin adjunktina pehmytkudosten tai elinten parenkyymien verenvuodon yhteydessä. Tutkimukseen osallistui 40 potilasta, joista 20 sai EVICEL-hoitoa ja 20 toimi kontrolliryhmänä. Potilaiden ikä vaihteli 11 kuukaudesta 17 vuoteen. Tästä tutkimuksesta saadut tiedot ovat yhteneväisiä aiemman tutkimuksen kanssa, jossa tutkittiin retroperitoneaalista ja vatsan alueen sisäisiä leikkauksia, joissa EVICELin noninferiorinen hemostaattinen teho osoitettiin.

Lisäksi pediatrisilla potilailla toteutettiin satunnaistettu ja kontrolloitu tutkimus, jossa tutkittiin EVICELin turvallisuutta ja tehoa adjunktina, kun sitä käytetään ommelrivin liimaamiseen kovakalvon sulkutoimenpiteissä vesitiiviin ompelun luomiseksi leikkauksen aikana. Tutkimukseen osallistui 40 potilasta (joista 26 sai EVICEL-hoitoa ja 14 toimi kontrolliryhmänä), joille suoritettiin kraniotomia tai kraniektomia. Potilaiden ikä tutkimuksessa vaihteli 7 kuukaudesta 17 vuoteen. Tästä tutkimuksesta saadut tiedot ovat yhteneväisiä EVICELin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa aikuispotilaissa (katso kohta 4.2).

5.2 Farmakokinetiikka

EVICEL on tarkoitettu vain paikalliseen käyttöön. Verisuonensisäinen käyttö ei ole mahdollista. Tämän vuoksi suonensisäistä käyttöä koskevia farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty ihmisillä.

Trombiinin imeytymistä ja poistumista elimistöstä on arvioitu kaniineilla tehdyissä tutkimuksissa, joissa trombiinia laitettiin osittaisessa maksanpoistossa muodostuneelle leikkauspinnalle. Käytettäessä ¹²⁵I-trombiinia osoitettiin, että trombiinin hajoamisen seurauksena tapahtuu biologisesti epäaktiivisten peptidien hidasta imeytymistä; plasman huippupitoisuus (C_{max}) saavutettiin 6-8 tunnin kuluttua. Huippupitoisuus (C_{max}) plasmassa oli vain 1-2 % käytetystä annoksesta.

Fibriiniliimat/hemostaatit metaboloituvat elimistön oman fibriinin tavoin fibrinolyysin ja fagosytoosin kautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Bakteereilla suoritetuissa tutkimuksissa ei todettu mutageenisuutta millään testatulla pitoisuudella, kun käytettiin trombiinia, biologisesti aktiivista komponenttia (joka sisältää fibrinogeeniä, sitraattia, glysiiniä, traneksaamihappoa ja arginiinihydrokloridia), tri-n-butyylifosfaattia (TnBP) ja Triton X-

100:a, jokaista näistä yksinään. Myös TnBP:tä ja Triton X-100:a yhdessä käytettäessä tulokset olivat negatiivisia nisäkässolujen mutageenisuus-, kromosomiaberraatio- ja mikrotuma-analyysissä.

Kun valmistetta käytetään paikallisesti, trombiinin imeytyminen plasmaan on hidasta, ja imeytyvät osat ovat pääosin trombiinin hajoamistuotteita, jotka poistuvat elimistöstä.

Virusten inaktivaatiokäsittelyssä käytettävistä liuotinreagensseista (TnBP ja Triton X-100) toksikologisia vaikutuksia ei ole odotettavissa, koska jäämaliuotinpitoisuudet ovat alle 5 µg/ml.

EVICELin neurotoksiset tutkimukset osoittivat, että kovakalvonalainen annostus kaniineilla ei aiheuttanut todistettavaa neurotoksisuutta. Neurologista käyttäytymistä seurattaessa 14±1 päivän ajan mitään normaalista poikkeavaa ei havaittu. Tutkimuksessa ei havaittu mitään merkkejä paikallisista ärsytysoireista eikä makroskooppisia hoitoon liittyviä löydöksiä. Aivoselkäydinnesteen analyysissä ei paljastunut tärkeimpiä tulehduksen merkkejä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ihmisen fibrinogeeni, injektiopullo

Arginiinihydrokloridi

Glysiini

Natriumkloridi

Natriumsitraatti

Kalsiumkloridi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

Ihmisen trombiini, injektiopullo

Kalsiumkloridi

Ihmisen albumiini

Mannitoli

Natriumasetaatti

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Kahden vuoden kestoajan aikana sulatettuja injektiopulloja voidaan säilyttää avaamattomina 2 °C – 8 °C:ssa valolta suojattuna korkeintaan 30 päivää. Injektiopulloja voidaan säilyttää huoneenlämmössä korkeintaan 24 tuntia. Tämän ajan päättymiseen mennessä tuote on käytettävä tai hävitettävä.

6.4 Säilytys

Säilytä pakastettuna ≤ -18 °C. Älä pakasta uudelleen.

Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Injektiopullot on säilytettävä pystyasennossa.

Lääkevalmisteen säilytysolosuhteet sulattamisen jälkeen, katso kohta 6.3. Tuotteen uusi viimeinen käyttöpäivä (säilytys 2 °C -8 °C:ssa) on merkittävä ulkopakkaukseen, mutta se ei saa ylittää viimeistä

käyttöpäivämäärää, jonka valmistaja on merkinnyt pakkaukseen ja etikettiin. Tämän ajan päättymiseen mennessä tuote on käytettävä tai hävitettävä.

Annostelulaitteeseen vedetty valmiste on käytettävä heti.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

EVICEL toimitetaan pakkauksessa, joka sisältää kaksi erillistä injektiopulloa (lasityyppi I), joissa on kumitulppa (tyyppi I). Yhdessä injektiopullossa on 1 ml, 2 ml tai 5 ml ihmisen fibrinogeenia tai ihmisen trombiinia liuoksena.

Applikaattori ja tuotteen käyttöön tarkoitetut lisätarvikekärjet toimitetaan erillisessä pakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole saatavilla.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttöohjeet on kuvattu myös terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettussa pakkausselosteessa. Liuokset ovat kirkkaita tai hieman opaalinhohtoisia. Älä käytä valmistetta, jos se on sameaa tai jos siinä on sakkaa.

Sulatus

Injektiopullot tulee sulattaa jotakin seuraavista menetelmistä käyttäen:

2 °C–8 °C (jääkaappi): injektiopullot sulavat vuorokauden kuluessa, tai

20 °C–25 °C (huoneenlämpö): injektiopullot sulavat tunnin kuluessa, tai

37 °C (esim. vesihauteessa aseptista menetelmää käyttäen tai lämmittämällä pulloja käsissä): injektiopullojen pitäisi sulaa 10 minuutissa, enimmäisaika tässä lämpötilassa on 10 minuuttia, tai kunnes sulaminen on tapahtunut. Lämpötila ei saa olla yli 37 °C.

Ennen käyttöä tuotteen lämpötilan on oltava 20 °C–30 °C.

Annostelulaite

EVICELia tulee käyttää vain CE-merkityllä EVICEL-applikaattorilla, tarvittaessa sen lisätarvikekärkiä käyttäen. Sekä applikaattorin että lisätarvikekärkien pakkauksen sisällä on pakkausseloste, jossa kerrotaan yksityiskohtaisesti miten EVICELin käyttö tapahtuu applikaattoria ja sen lisätarvikekärkiä käyttäen. Lisäkärkiä saavat käyttää vain henkilöt, joilla on riittävä koulutus laparoskooppisiin, laparoscopia-avusteisiin tai avokirurgisiin toimenpiteisiin.

Vedä kummankin injektiopullon sisältö applikaattoriin laitteen pakkauksessa olevan käyttöohjeen mukaisesti. Molemmat ruiskut tulee täyttää samalla tilavuudella, eikä ruiskuihin saa jäädä ilmakuplia. EVICELin käyttövalmisteluissa ei käytetä neuloja.

Tiputtaminen

Pidä applikaattorin kärki mahdollisimman lähellä kudospintaa, kuitenkin kudosta koskematta, ja tiputa yksittäisiä tippoja käsiteltävälle alueelle. Jos applikaattorin kärki tukkeutuu, voit lyhentää katetrin päätä 0,5 cm:n osissa.

Sumuttaminen

Mahdollisesti hengenvaarallisen ilma- tai kaasuembolian riskin välttämiseksi EVICELia saa sumuttaa vain paineistettua hiilidioksidia käyttäen (katso taulukko jäljempänä).

Paineilman säätölaitetta tulee käyttää valmistajan ohjeiden mukaisesti.

Lisää applikaattorin lyhyt ilmaletku pitkän ilmaletkun päähän, jossa on uros-luer-lock-liitin. Yhdistä kaasuletkun naaraspuolinen luer lock -liitin (yhdessä 0,2 µm:n bakteriostaattisen suodattimen kanssa) painesäätimeen.

Kun EVICELia annostellaan sumutuslaitetta käyttäen, on varmistettava, että käytettävä paine ja etäisyys kudoksesta ovat tämän tuotteen myyntiluvan haltijan suositteleman vaihteluvälin (ks. taulukko jäljempänä) sisällä:

Kirurgia	Käytettävä sumutussarja	Käytettävät applikaattorin kärjet	Käytettävä painesäädin	Suositteluetäisyys kohdekudoksesta	Suosittelu sumutuspaine
Avokirurgia	EVICEL-applikaattori	6 cm:n joustava kärki	Omrix-painesäädin	10–15 cm	1,4–1,7 bar (20–25 psi)
		35 cm:n jäykkä kärki			
		45 cm:n joustava kärki			
Laparoskooppiset toimenpiteet		35 cm:n jäykkä kärki		4–10 cm	1,0–1,4 bar (15–20 psi)
		45 cm:n joustava kärki			1,4 bar (20 psi)

Sumuta valmistetta kudospinnalle pieninä suihkema (0,1–0,2 ml) ohueksi, tasaiseksi kerrokseksi. EVICEL muodostaa kirkkaan kalvon käyttöalueen päälle.

EVICELia sumutettaessa verenpaineen muutoksia, sykettä, happisaturaatiota ja uloshengityksen hiilidioksidipitoisuutta on tarkkailtava kaasuembolian esiintymismahdollisuuden vuoksi.

Kun tämän tuotteen kanssa käytetään lisätarvikekärkiä, kärkien käyttöohjeita on noudatettava.

Hävittäminen

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6. lokakuuta 2008

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23. elokuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilla

<http://www.ema.europa.eu/>.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE II

- A. BIOLOGISTEN VAIKUTTAVIEN AINEIDEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- 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**

A. BIOLOGISTEN VAIKUTTAVIEN AINEIDEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Ihmisen fibrinogeeni ja ihmisen trombiini:
Omrix Biopharmaceuticals Ltd.
Plasma Fractionation Institute (Omrix-PFI)
MDA Blood Bank
Sheba Hospital
Ramat Gan 5262000
POB 888, Kiryat Ono 5510801
Israel

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

- **Erän virallinen vapauttaminen**

Direktiivin 2001/83/EC artiklan 114 mukaisesti erän virallinen vapauttaminen on suoritettava valtion laboratoriossa tai tähän tarkoitukseen osoitetussa laboratoriossa.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimitamisvaatimukset 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

- **Riskinhallintasuunitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP 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).

Jos riskinhallintasuunnitelman ja RMP:n päivitykset osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

- Euroopan komission toimenpidettä koskevan päätöksen mukaan (EMA/H/C/000898/A20/0018) mahdollisen hengenvaarallisen ilma-/kaasuembolian riskin vähentämiseksi, kun tuotetta sumutetaan suuremmissa kuin suositelluissa paineissa ja/tai pintakudoksen lähellä, myyntiluvan haltijan tulee varmistaa, että:
 - Kun EVICELia sumutetaan paineistettua kaasua käyttäen, kaasun on oltava hiilidioksidia, koska hiilidioksidin suurempi liukenevuus vereen vähentää embolian riskiä.
 - EVICELia ei sumuteta endoskooppilla silloin, kun ei voida noudattaa suositeltua vähimmäisturvaetäisyyttä kudoksesta.
- Painesäätimet eivät ylitä 1,7 baaria EVICELia sumutettaessa, ja niissä on myyntipäälyllysmarkinnat, joissa ilmoitetaan suositeltu paine ja etäisyys.

Myyntiluvan haltija varmistaa, että kaikille tämän tuotteen sumutusvalmisteen käyttäjille annetaan:

- painesäätimen myyntipäälyllysmarkinnat, joissa ilmoitetaan oikeat paineet ja etäisyydet avoimissa ja laparoskooppisissa toimenpiteissä
- varoituskortti, jossa ilmoitetaan oikeat sumutusvalmisteen paineet ja etäisyydet avoimissa ja laparoskooppisissa toimenpiteissä
- lappu, joka sijoitetaan laitteen ilmaletkuun, jossa annetaan käyttöohjeet. Jos lappu toimitetaan osana lääkevalmistetta, se on sisällytettävä tuotetietoihin variaatiomenettelyllä.

Myyntiluvan haltija varmistaa, että kussakin jäsenvaltiossa, jossa EVICELia markkinoidaan, kaikille EVICELia käyttäville hoitoalan ammattilaisille annetaan koulutuspaketti, jonka tarkoituksena on lisätä tietoisuutta hengenvaarallisesta kaasuembolian riskistä, jos tuotetta sumutetaan väärin, sekä antaa opastusta tämän riskin hallinnassa:

- **Koulutusmateriaalipaketin tulee sisältää:**
 - valmisteyhteenvedon
 - viimeisimmän pakkausselosteen kohta, jonka otsikko on "Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille"
 - hoitoalan ammattilaisten koulutusmateriaali.
- **Hoitoalan ammattilaisten koulutusmateriaalissa on ilmoitettava seuraavista:**
 - hengenvaarallisen kaasuembolian riski, jos tuotetta sumutetaan väärin
 - vain paineistetun hiilidioksidin käyttö
 - avokirurgian ja -laparoskooppisen kirurgian rajoitukset, vähimmäissumutusetäisyyksiä on noudatettava:
 - avokirurgiassa – vähintään 10 cm
 - laparoskooppisessa kirurgiassa – vähintään 4 cm, jos sumutusetäisyys voidaan arvioida tarkasti
 - oikea paine ja etäisyys kudoksesta kirurgisesta toimenpiteestä riippuen (avoin tai laparoskooppinen)
 - pakollinen haavan kuivaaminen vakiomenetelmin (esim. ajoittainen harsotaitosten, vanutuppojen tai imulaitteiden käyttö) ennen tuotteen käyttämistä
 - pakollinen verenpaineen, syketiheyden, happisaturaation ja uloshengityksen hiilidioksidipitoisuuden huolellinen tarkkaileminen tuotetta sumutettaessa kaasuembolian esiintymisen varalta
 - käytettävät painesäätimet valmistajan suositusten ja valmisteyhteenvedon käyttöohjeiden mukaisesti.

Koulutusmateriaalin ja koulutusohjelman tarkka sisältö ja muoto, mukaan lukien viestintävälineet, jakelutavat ja muut ohjelman näkökohdat, on sovittava kansallisten viranomaisten kanssa.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KARTONKIPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EVICEL liuokset kudossiimaa varten
ihmisen fibrinogeeni, ihmisen trombiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Vaikuttavat aineet ovat
komponentti 1: 1 injektiopullo, jossa on 1 ml ihmisen koaguloituvaa proteiinia (50–90 mg/ml),
komponentti 2: 1 injektiopullo, jossa on 1 ml ihmisen trombiinia (800–1 200 IU/ml).

Vaikuttavat aineet ovat
komponentti 1: 1 injektiopullo, jossa on 2 ml ihmisen koaguloituvaa proteiinia (50–90 mg/ml),
komponentti 2: 1 injektiopullo, jossa on 2 ml ihmisen trombiinia (800–1 200 IU/ml).

Vaikuttavat aineet ovat
komponentti 1: 1 injektiopullo, jossa on 5 ml ihmisen koaguloituvaa proteiinia (50–90 mg/ml),
komponentti 2: 1 injektiopullo, jossa on 5 ml ihmisen trombiinia (800–1 200 IU/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Ihmisen fibrinogeeni: arginiinihydrokloridi, glysiini, natriumkloridi, natriumsitraatti, kalsiumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

Ihmisen trombiini: kalsiumkloridi, ihmisen albumiini, mannitoli, natriumasetaatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Liuokset kudossiimaa varten

1 injektiopullo, jossa on 1 ml ihmisen koaguloituvaa proteiinia,
1 injektiopullo, jossa on 1 ml ihmisen trombiinia.

1 injektiopullo, jossa on 2 ml ihmisen koaguloituvaa proteiinia,
1 injektiopullo, jossa on 2 ml ihmisen trombiinia.

1 injektiopullo, jossa on 5 ml ihmisen koaguloituvaa proteiinia,
1 injektiopullo, jossa on 5 ml ihmisen trombiinia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Käytettävä paikallisesti.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Ei saa käyttää suonensisäisesti

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidettävä pystyasennossa.

Ei saa pakastaa uudelleen sulatuksen jälkeen.

Säilytä ulkopakkauksessa $\leq -18\text{ °C}$:ssa. Herkkä valolle. Sulatuksen jälkeen säilytä avaamattomat injektiopullot ulkopakkauksessa $2\text{ °C}-8\text{ °C}$:ssa korkeintaan 30 päivän ajan alkaen:

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/473/001

EU/1/08/473/002

EU/1/08/473/003

13. ERANUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC:

SN:

NN:

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

EVICEL liuokset kudossiimaa varten
Ihmisen fibrinogeeni:

Komponentti 1: ihmisen koaguloituva proteiini 50–90 mg/ml

2. ANTOTAPA

Käytetään kudosisäurion päälle.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 ml
2 ml
5 ml

6. MUUTA

Käytetään kaksikomponenttisenä lääkevalmisteena toimitetun applikaattorin kanssa.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

EVICEL kudossiimaliukset

Ihmisen trombiini:

Komponentti 2: ihmisen trombiini 800–1 200 IU/ml

2. ANTOTAPA

Käytetään kudosisvaurion päälle.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 ml

2 ml

5 ml

6. MUUTA

Käytetään kaksikomponenttisena lääkevalmisteena toimitetun applikaattorin kanssa.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

EVICEL liuokset kudoksiin varten ihmisen fibrinogeeni, ihmisen trombiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeää tietoa.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä EVICEL on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät EVICELia
3. Miten EVICELia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. EVICELin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä EVICEL on ja mihin sitä käytetään

EVICEL on ihmisen fibriniliima. Se toimitetaan pakkauksessa, joka sisältää kaksi injektio-liuospulloa, joissa kummassakin on 1 ml, 2 ml tai 5 ml liuosta, toisessa ihmisen fibrinogeeniä ja toisessa ihmisen trombiiniä.

Applikaattori ja tuotteen käyttöön tarkoitetut lisätarvikkeet toimitetaan erillisessä pakkauksessa.

Fibrinogeeni on koaguloituvien proteiinien konsentraatti ja trombiini on entsyymi, joka saa aikaan koaguloituvien proteiinien yhteenliittymisen. Kun nämä kaksi komponenttia sekoitetaan yhteen, ne koaguloituvat välittömästi.

EVICELia käytetään aikuisille leikkauksissa vähentämään verenvuotoa ja tihkumista leikkauksen aikana ja sen jälkeen.

EVICELia voidaan käyttää verisuonikirurgiassa ja taaempien vatsanpeitteiden alueella tehtävissä leikkauksissa. EVICELia voidaan käyttää myös tukemaan aivojen kovakalvon vesitiivistä sulkemista hermokirurgisten toimenpiteiden aikana, kun muut kirurgiset tekniikat eivät riitä.

Sitä tiputetaan tai sumutetaan leikatun kudoksen pinnalle, jolloin se muodostaa ohuen kerroksen, joka sulkee kudoksen ja/tai pysäyttää verenvuodon.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät EVICELia

Älä käytä EVICELia

- Jos olet yliherkkä (allerginen) ihmisen verestä valmistetuille tuotteille tai EVICELin jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Allergisten reaktioiden merkkejä ovat nokkosihottuma, ihottuma, puristava tunne rinnassa, hengityksen vinkuminen, verenpaineen lasku ja hengitysvaikeudet. Jos näitä oireita ilmenee, valmisteen käyttö on lopetettava välittömästi.
- EVICELia ei saa käyttää suonensisäisesti.

- EVICELia ei saa käyttää endoskooppisessa kirurgiassa. Laparoskopiaa koskevat ohjeet löytyvät alla olevasta tekstistä.
- EVICELia ei saa käyttää kovakalvon ommelrivin liimaamiseen, jos ompeleiden sitomisen jälkeen niiden välillä on yli 2 mm:n rakoja.
- EVICELia ei saa käyttää liimana kovakalvon paikkojen kiinnittämiseen.
- EVICELia ei saa käyttää liima-aineena, kun kovakalvoa ei voi ommella.

Varoitukset ja varotoimet

- Mahdollisesti hengenvaarallisen ilma- tai kaasuembolian välttämiseksi EVICELia saa sumuttaa käyttämällä vain paineistettua hiilidioksidia.
- Ennen EVICELin käyttöä haavan pinta-alue kuivataan vakiomenetelmin (esim. käyttämällä ajoittain harsotaitoksia tai vanutuppoja tai imulaitteita).
- Kun EVICELia käytetään leikkauksessa, leikkaavan kirurgin on varmistettava, että valmistetta laitetaan ainoastaan kudoksen pinnalle. EVICELia ei saa injektoida suoraan kudokseen eikä verisuoniin, koska se muodostaisi verihyytymiä, jotka saattaisivat olla hengenvaarallisia.
- EVICELin käyttöä ei ole tutkittu seuraavissa tilanteissa eikä siten ole tietoa sen tehosta seuraavissa toimenpiteissä:
 - kudosten yhteenliimaaminen
 - aivo- tai selkäydinkirurgia lukuun ottamatta kovakalvon vesitiiviin sulkemisen tukeminen kovakalvon sulkutoimenpiteissä
 - mahassa tai suolistossa olevan verenvuodon hallintaan saattaminen antamalla valmistetta endoskoopin (putken) kautta
 - liimaaminen suolistossa tehtävien kirurgisten korjausten yhteydessä
 - liimaaminen transfenoidaalisissa ja neurokirurgisissa toimenpiteissä.
- Ei tiedetä, voiko sädehoito vaikuttaa fibriniiliiman tehoon, kun sitä käytetään ommelrivin liimaamiseen hermokirurgisissa toimenpiteissä.
- EVICELin käyttöä hermokirurgisissa toimenpiteissä potilailla, joille asennetaan myös implantti tai kovakalvon paikkoja, ei ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa.
- Verenvuoto on tyrehdytettävä ennen kuin EVICELia käytetään kovakalvon ommelrivin liimaamiseen.
- EVICEL levitetään ohuena kerroksena. Liian paksulla kerroksella voi olla negatiivinen vaikutus tuotteen tehoon ja haavan paranemisprosessiin.

Hengenvaarallista ilma- tai kaasuemboliaa on esiintynyt EVICELin annosteluun käytettyjen, painesäätimellä varustettujen sumutuslaitteiden kanssa. Tämä tapahtuma näyttää liittyvän sumutuslaitteen käyttöön suositeltua korkeammilla paineilla ja/tai lähellä kudospintaa. EVICELin sumutusta saa käyttää vain, jos sumutusetäisyyden tarkka arviointi on mahdollista, etenkin laparoskopian aikana. Kudoksesta mitatun sumutusetäisyyden ja paineen pitää olla valmistajan suosittelemien vaihteluvälien sisällä (katso taulukkoa kohdassa Käyttöohjeet). EVICELia sumutettaessa verenpaineen muutoksia, sykettä, happisaturaatiota ja uloshengityksen hiilidioksidipitoisuutta on tarkkailtava ilma- tai kaasuembolian esiintymismahdollisuuden vuoksi. Sumutuslaitteiden ja lisävarustekärkien mukana olevissa käyttöohjeissa on annettu paineen vaihteluvälejä ja kudoksen etäisyyttä koskevat suositukset, joita on noudatettava huolellisesti.

- Läheiset alueet on suojattava hyvin, jotta varmistetaan EVICELin käyttö vain hoidettavalla alueella.
- Kaikkien proteiinia sisältävien valmisteiden tavoin myös EVICELia käytettäessä allergian

tyypilliset yliherkkyyssreaktiot ovat mahdollisia. Merkkejä näistä reaktioista ovat nokkospuukamat, ihottuma, rinnanahdistus, vinkuva hengitys, verenpaineen lasku ja anafylaksi. Jos näitä oireita esiintyy, valmisteen anto on lopetettava välittömästi.

- Kun lääkevalmisteita valmistetaan ihmisen verestä tai plasmasta, tarvitaan tiettyjä toimenpiteitä, joiden avulla estetään infektioiden välittyminen potilaaseen. Näitä toimenpiteitä ovat veren- ja plasmanluovuttajien huolellinen valinta, jotta varmistetaan ettei luovuttajien joukossa ole mahdollisten infektionaiheuttajien kantajia, ja yksittäisten luovutusten ja plasmapoolien testaaminen virusten/infektioiden suhteen. Näiden tuotteiden valmistajien toimesta veren ja plasman valmistusprosessiin sisältyy myös vaiheet virusten inaktivoimiseksi tai poistamiseksi. Näistä toimenpiteistä huolimatta, käytettäessä ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkevalmisteita ei voida kokonaan sulkea pois infektionaiheuttajien välittymisen mahdollisuutta. Tämä koskee myös mahdollisia tuntemattomia tai uusia viruksia ja muun tyyppisiä infektioita.

Fibrinogeenin ja trombiinin valmistuksessa käytettyjä toimenpiteitä pidetään tehokkaina rasvapeitteisten virusten, kuten HIV:n, HBV:n ja HCV:n sekä vaipattoman HAC:n kohdalla. Käytettävät toimenpiteet tehoavat mahdollisesti vain osittain parvovirus B19:ään. Parvovirus B19:n aiheuttama infektio voi olla vakava raskaana oleville naisille (sikiöinfektio) ja henkilöille, joiden immuunijärjestelmän teho on alentunut tai jotka sairastavat jotakin anemiam (esim. sirppisoluanemiam tai hemolyyttistä anemiam).

Terveystenhuollon ammattilaiset kirjaavat muistiin lääkevalmisteen nimen ja eränumeron, jotta mahdollisen infektion aiheuttaja saadaan jäljitettyä.

Lapset ja nuoret

Tietoa pediatriasta potilaista on saatavilla osoittamaan EVICELin käytön turvallisuus ja teho näillä potilailla.

Muut lääkevalmisteet ja EVICEL

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Raskaus ja imetys

EVICELin käytöstä raskaana olevilla tai imettävillä naisilla ei ole olemassa riittävästi tietoa, jotta käyttöön mahdollisesti liittyvät riskit olisivat tiedossa. Koska EVICELia kuitenkin käytetään kirurgisissa toimenpiteissä, keskustele lääkärisi kanssa toimenpiteeseen liittyvistä yleisistä riskeistä, jos olet raskaana tai imetat.

3. Miten EVICELia käytetään

Hoitava lääkäri voi antaa EVICELia leikkauksen aikana. Leikkauksen aikana lääkärisi käyttää applikaattoria, jolla hän tiputtaa tai sumuttaa EVICELia avatun kudoksen pinnalle. Applikaattorin avulla varmistetaan, että EVICELin kahta komponenttiliuosta tulee annosteltua sama määrä yhtä aikaa ja että ne ovat tasaisesti sekoittuneet. Tämä on tärkeää, jotta kudoksiima vaikuttaisi parhaalla mahdollisella tavalla.

Käytettävä EVICELin määrä riippuu toimenpiteessä hoidettavan kudoksen pinta-alasta. Valmistetta tiputetaan hyvin pieniä määriä tai sumutetaan lyhyinä sarjoina (0,1–0,2 ml) kudokselle ohuen, tasaisen kerroksen tekemiseksi. Jos yhden EVICEL-kerroksen tekeminen ei pysäytä verenvuotoa täydellisesti, sitä voidaan laittaa toinen kerros.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Seuraavien, kliinisten tutkimusten aikana esiintyneiden haittavaikutusten katsottiin liittyvän EVICELin käyttöön:

Kaikista vakavimmat haittavaikutukset

- Vetistä nestettä vuotaa haavasta tai nenästä (aivoselkäydinnesteen vuoto/aivoselkäydinnesteen vuoto nenän kautta). Tämän vaikutuksen esiintymistiheys oli yleinen (esiintyvät harvemmalla kuin 1 potilaalla kymmenestä).
- Päänsärky, pahoinvointi ja oksentelu (syynä kovakalvonalainen nestepussi, joka johtuu aivoselkäydinnesteen kerääntymisestä kovakalvonlaiseen tilaan). Tämän vaikutuksen esiintymistiheys oli melko harvinainen (esiintyvät harvemmalla kuin 1 potilaalla sadasta).
- Kuume tai pitkään kestävä ummetus, ilmavaivat (syynä vatsan paise). Tämän vaikutuksen esiintymistiheys oli yleinen (esiintyvät harvemmalla kuin 1 potilaalla kymmenestä).
- Aivo-selkäydinnesteen kertyminen kovakalvoa ympäröivien kudosten väliin normaalisti aivoja ympäröivän nesteen vuotamisen vuoksi (pseudomeningocele). Tämän vaikutuksen esiintymistiheys oli melko harvinainen (esiintyvät harvemmalla kuin 1 potilaalla sadasta).
- Raajojen puutuminen tai kipu, ihonvärin muutokset (syynä siirännäisen tukos tai tromboosi). Tämän vaikutuksen esiintymistiheys oli melko harvinainen (esiintyvät harvemmalla kuin 1 potilaalla sadasta).

Jos sinulla on mitään edellä mainituista oireista tai muita leikkaukseen liittyviä oireita, ota yhteyttä lääkäriin tai kirurgiin välittömästi. Kerro lääkärille heti, jos olet huonovointinen, vaikka oireesi eivät olisikaan edellä kuvattuja.

Muut haittavaikutukset

Muita EVICELilla suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa raportoituja yleisiä haittavaikutuksia (esiintyvät harvemmalla kuin 1 potilaalla kymmenestä) olivat kuume ja veren hyytymisen häiriöt. Kaikki nämä vaikutukset olivat yleisiä.

Kliinisten EVICEL-tutkimusten aikana esiintyneitä melko harvinaisia haittavaikutuksia (esiintyvät harvemmalla kuin 1 potilaalla sadasta) olivat aivokalvontulehdus, aivoselkäydinnesteen kerääntyminen aivojen onteloihin (vesipää), infektio, veren kerääntyminen (hematooma), turvotus, hemoglobiinin lasku ja leikkauksen jälkeiset haavan komplikaatiot (mukaan lukien verenvuoto tai infektio).

EVICEL on kudosliima. Kuten muutkin kudosliimat, se saattaa aiheuttaa allergisen reaktion, joskin näin käy hyvin harvoin (enintään yhdellä potilaalla tuhannesta). Jos allerginen reaktio ilmenee, siihen saattaa liittyä yksi tai useampia seuraavista oireista: ihottumaa tai nokkosihottumaa, puristava tunne rinnassa, vilunväristyksiä, punoitusta, päänsärkyä, matalaa verenvainetta, uneliaisuutta, pahoinvointia, levottomuutta, tihtynyt sydämensyke, pistelyä, oksentelua tai hengityksen vinkumista. Mitään allergisia reaktioita ei toistaiseksi ole raportoitu potilailla, joita on hoidettu EVICELilla.

On olemassa myös teoreettinen mahdollisuus, että elimistösi alkaisi muodostaa vasta-aineita EVICELin sisältämiä proteiineja vastaan, mikä saattaisi häiritä veren hyytymistä. Tämän tyyppisen tapahtuman esiintyvyyttä ei tiedetä (ei voida arvioida saatavilla olevista tiedoista).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. EVICELin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää..

Injektiopullot on säilytettävä pystyasennossa.

Säilytä pakastettuna $\leq -18^{\circ}\text{C}$. Säilytä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Älä pakasta valmistetta uudelleen.

Sulattamisen jälkeen avaamattomia injektiopulloja voidaan säilyttää 2°C – 8°C :ssa valolta suojattuna korkeintaan 30 päivää, eikä niitä saa pakastaa uudelleen tänä aikana. Tuotteen uusi viimeinen käyttöpäivämäärä (säilytys 2°C – 8°C :ssa) on merkittävä ulkopakkaukseen, mutta se ei saa ylittää viimeistä käyttöpäivämäärää, jonka valmistaja on merkinnyt pakkaukseen ja etikettiin. Tämän ajan päättymiseen mennessä tuote on käytettävä tai hävitettävä.

Fibrinogeeni- ja trombiinikomponentit ovat stabiileja huoneenlämpötilassa korkeintaan 24 tuntia. Älä säilytä EVICELiä enää kylmässä sen jälkeen, kun se on lämmennyt huoneenlämpöiseksi. Annostelulaitteeseen vedetty valmiste on käytettävä heti. Hävitä käyttämätön yli 24 tuntia huoneenlämmössä säilytetty tuote.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä EVICEL sisältää

Vaikuttavat aineet ovat:

Komponentti 1: Ihmisen koaguloituva proteiini (sisältää pääasiassa fibrinogeenia ja fibronectiinia, 50–90 mg/ml)

Komponentti 2: Ihmisen trombiini (800–1 200 IU/ml)

Muut aineet ovat:

Komponentti 1: arginiinihydrokloridi, glysiini, natriumkloridi, natriumsitraatti, kalsiumkloridi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Komponentti 2: kalsiumkloridi, ihmisen albumiini, mannitoli, natriumasetaatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Pakkauskoot

EVICEL on ihmisen fibriniliima. Se toimitetaan pakkauksessa, joka sisältää kaksi erillistä lasista injektiopulloa. Yhdessä injektiopullossa on 1 ml, 2 ml tai 5 ml ihmisen fibrinogeenia tai ihmisen trombiinia liuoksena.

EVICELiä on saatavana seuraavan kokoisissa pakkauksissa: 2 x 1 ml, 2 x 2 ml ja 2 x 5 ml. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole saatavilla kaikissa maissa.

Applikaattori ja tuotteen käyttöön tarkoitetut lisätarvikekärjet toimitetaan erillisessä pakkauksessa.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:
<http://www.ema.europa.eu/>. Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan
lääkeviraston verkkosivustolla.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

KÄYTTÖOHJE

Lue tämä ohje ennen kuin avaat pakkauksen

EVICEL toimitetaan steriileissä pakkauksissa, ja siksi *ainoastaan* ehjiä ja avaamattomia pakkauksia saa käyttää (jälkisterilointi ei ole mahdollista).

Säilytys

EVICELin hyväksytty kesto aika on 2 vuotta säilytettynä $\leq -18\text{ °C}$:ssa. Älä käytä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Kahden vuoden kestoajan aikana sulatettuja injektiopulloja voidaan säilyttää avaamattomina 2 °C – 8 °C :ssa valolta suojattuna korkeintaan 30 päivää. Jääkaappisäilytyksen aloituspäivä on merkittävä ulkopakkaukseen sille varattuun kohtaan. Älä pakasta valmistetta uudelleen. Fibrinogeeni- ja trombiiniosat ovat stabiileja huoneenlämpötilassa korkeintaan 24 tunnin ajan. Kun liuokset on vedetty applikaattoriin, ne on käytettävä välittömästi.

Injektiopullot on säilytettävä pystyasennossa.

Ei saa käyttää ulkopakkaukseen ja etikettiin merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Applikaattori on säilytettävä huoneenlämmössä eri paikassa kuin fibrinogeeni ja trombiini.

Sulatus

Injektiopullot tulee sulattaa jotakin seuraavista menetelmistä käyttäen:

2 °C – 8 °C (jääkaappi): injektiopullot sulavat vuorokauden kuluessa,

20 °C – 25 °C (huoneenlämpö): injektiopullot sulavat tunnin kuluessa,

37 °C (esim. vesihautessa aseptista menetelmää käyttäen tai lämmittämällä pulloja käsissä): injektiopullojen pitäisi sulaa 10 minuutissa, enimmäisaika tässä lämpötilassa on 10 minuuttia, tai kunnes sulaminen on tapahtunut. Lämpötila ei saa ylittää 37 °C .

Ennen käyttöä tuotteen lämpötilan on oltava 20 °C – 30 °C .

Käyttökuntoon saattaminen

EVICELia saa käyttää vain CE-merkityllä EVICEL-applikaattorilla ja lisälaitteena toimitettavia injektioneuloja voidaan haluttaessa käyttää apuna. Sekä applikaattorin että lisätarvikekärkien pakkauksen sisällä on pakkausseloste, jossa kerrotaan yksityiskohtaisesti miten EVICELin käyttö tapahtuu applikaattoria ja sen lisätarvikekärkiä käyttäen. Lisäkärkiä saavat käyttää vain henkilöt, joilla on riittävä koulutus laparoskooppisiin, laparoskopia-avusteisiin tai avokirurgisiin toimenpiteisiin. Tuotteen saa saattaa käyttövalmiiksi ja annostella vain ohjeiden mukaisesti ja tuotteelle suositeltuja välineitä käyttäen.

Mahdollisesti hengenvaarallisen ilma- tai kaasuembolian välttämiseksi EVICELia saa sumuttaa käyttämällä vain paineistettua hiilidioksidia.

Liuosten tulee olla kirkkaita tai hieman opaalinhohtoisia. Älä käytä liuosta, jos se on sameaa tai jos siinä on sakkaa. Vedä kummankin injektiopullon sisältö applikaattoriin laitteen pakkauksessa olevan käyttöohjeen mukaisesti. Molemmat ruiskut tulee täyttää samalla tilavuudella, eikä pulloihin saa jäädä ilmakuplia. EVICELin käyttövalmisteluissa ei käytetä neuloja.

Ennen EVICELin käyttöä haavan pinta-alue tulee kuivata vakiomenetelmin (esim. käyttämällä ajoittain harsotaitoksia tai vanutuppoja tai imulaitteita).

Tiputtaminen

Pidä applikaattorin kärki mahdollisimman lähellä kudospintaa, kuitenkin kudosta koskematta, ja tiputa yksittäisiä tippoja käsiteltävälle alueelle. Jos applikaattorin kärki tukkeutuu, voit lyhentää katetrin päätä 0,5 cm:n osissa.

Sumuttaminen

EVICELia saa sumuttaa vain paineistettua hiilidioksidia käyttäen.

Lisää applikaattorin lyhyt ilmaletku pitkän ilmaletkun päähän, jossa on uros-luer-lock-liitin. Yhdistä kaasuletkun naaraspuolinen luer lock –liitin (yhdessä 0,2 µm:n bakteriostaattisen suodattimen kanssa) painesäätimeen. Paineilman säätölaitetta tulee käyttää valmistajan ohjeiden mukaisesti. Tietoa käytettävästä etäisyydestä ja paineesta annetaan laitteen ja kärjen kokoamisohjeissa.

Kun EVICELia annostellaan sumutuslaitetta käyttäen, käytetyn paineen ja etäisyyden kudoksesta on oltava sumutuslaitteen valmistajan suositteleman vaihteluvälin sisällä:

Kirurgia	Käytettävä sumutussarja	Käytettävät applikaattorin kärjet	Käytettävä painesäädin	Suosittelut etäisyys kohdekudoksesta	Suosittelut sumutuspaine
Avokirurgia	EVICEL-applikaattori	6 cm:n joustava kärki	Omrix-painesäädin	10–15 cm	1,4–1,7 bar (20–25 psi)
		35 cm:n jäykkä kärki			
		45 cm:n joustava kärki		4–10 cm	1,0–1,4 bar (15–20 psi)
Laparoskooppiset toimenpiteet		35 cm:n jäykkä kärki			
		45 cm:n joustava kärki			1,4 bar (20 psi)

Sumuta valmistetta kudospinnalle pieninä suihkeina (0,1–0,2 ml) ohueksi, tasaiseksi kerrokseksi. EVICEL muodostaa kirkkaan kalvon käyttöalueen päälle.

EVICELia sumutettaessa verenpaineen muutoksia, syketä, happisaturaatiota ja uloshengityksen hiilidioksidipitoisuutta on tarkkailtava kaasuembolian esiintymismahdollisuuden vuoksi.

Hävittäminen

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.