

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

EVICEL otopine za tkivno ljepilo

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Djelatne tvari navedene su u nastavku:

	Bočica od 1 ml	Bočica od 2 ml	Bočica od 5 ml
Komponenta 1 Humani protein sa sposobnošću zgrušavanja koji sadrži uglavnom fibrinogen i fibronektin*	50-90 mg	100-180 mg	250-450 mg
Komponenta 2 Humani trombin	800-1200 IU	1600-2400 IU	4000-6000 IU

*Ukupna količina proteina iznosi 80-120 mg/ml

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopine za tkivno ljepilo.

Bistre ili blago opalescentne otopine.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

EVICEL je indiciran u odraslih kao potporno sredstvo kod kirurških zahvata u kojima standardne kirurške tehnike nisu dostatne, a za poboljšanje hemostaze (vidjeti dio 5.1).

EVICEL je također indiciran u odraslih kao potpora hemostatskim šavovima u kirurgiji krvnih žila te za lijepljenje linije šava dure mater prilikom njenog zatvaranja.

4.2 Doziranje i način primjene

EVICEL smiju koristiti samo iskusni kirurzi koji su obučeni u primjeni lijeka EVICEL.

Doziranje

Volumen lijeka EVICEL koji će se primijeniti te učestalost primjene uvijek moraju biti određeni prema postojećim kliničkim potrebama bolesnika.

Doza koja će se primijeniti uvjetovana je varijablama koje uključuju, ali nisu ograničene na vrstu kirurške intervencije, veličinu područja i način željene primjene te broj primjena.

Nadležni liječnik mora prilagoditi primjenu lijeka u svakog pojedinog bolesnika. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima primjene u kirurgiji krvnih žila primjenjivale su se pojedinačne doze do 4 ml, za zatvaranje linije šava dure mater primjenjivane su doze do 8 ml, dok su u retroperitonealnim ili

intraabdominalnim kirurškim zahvatima korištene pojedinačne doze do 10 ml. Međutim, za neke postupke (primjerice kod traume jetre) mogu biti potrebni veći volumeni.

Početni volumen lijeka koji će se primijeniti na odabranom anatomskom mjestu ili ciljnoj površini treba biti dostatan za potpuno prekrivanje željenog područja. Primjena se može ponoviti prema potrebi.

Način primjene

Evicel je namijenjen samo epilezijskoj primjeni.

Za upute o pripremi lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6. Lijek treba primijeniti samo prema uputama i pomoću naprava preporučenih za ovaj lijek (vidjeti dio 6.6).

Prije primjene lijeka EVICEL površinu rane treba osušiti primjenom standardnih tehnika (npr. naizmjeničnom aplikacijom kompresa, jastučića vate, primjenom naprava za usisavanje).

Kako biste izbjegli rizik od potencijalno po život opasne zračne ili plinske embolije, EVICEL se mora raspršivati samo pomoću stlačenog CO₂. Za primjenu spreja vidjeti dijelove 4.4 i 6.6 za specifične preporuke o potrebnom tlaku i udaljenosti od tkiva ovisno o kirurškom zahvatu i duljini vrha aplikatora.

Pedijatrijska populacija

Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

4.3 Kontraindikacije

EVICEL se ne smije primijeniti intravaskularno.

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

EVICEL se ne smije primjenjivati kao sprej u endoskopskim postupcima. Za laparoskopske postupke, vidjeti dio 4.4.

EVICEL se ne smije primjenjivati za lijepljenje linije šava dure mater ako nakon šivanja zaostanu razmaci između rubova širi od 2 mm.

EVICEL se ne smije primjenjivati kao ljepilo za učvršćivanje duralnih zakrpa.

EVICEL se ne smije koristiti kao ljepilo kad se dura mater ne može zašiti.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

EVICEL je namijenjen samo epilezijskoj primjeni. Ne smije se primijeniti intravaskularno.

Ako se lijek nehotice primijeni intravaskularno, mogu nastupiti po život opasne tromboembolijske komplikacije.

Kod primjene lijeka EVICEL putem raspršivača koji su koristili regulator tlaka došlo je do po život opasne zračne ili plinske embolije. Čini se da je ovaj događaj povezan s uporabom raspršivača pri tlakovima višima od preporučenih i/ili u neposrednoj blizini površine tkiva.

EVICEL se smije primjenjivati pomoću raspršivača samo ako je moguće točno procijeniti udaljenost raspršivanja, posebice tijekom laparoskopskih postupaka. Udaljenost od tkiva i tlak CO₂ moraju biti unutar raspona koje preporučuje proizvođač (za tlakove i udaljenosti, vidjeti tablicu u dijelu 6.6).

Kada se EVICEL raspršuje, moraju se pratiti promjene krvnog tlaka, pulsa, saturacije kisikom i CO₂ na kraju izdaha zbog moguće pojave plinske embolije.

Kada se s ovim lijekom koriste dodatni nastavci, treba se pridržavati uputa za uporabu tih nastavaka.

Prije primjene lijeka EVICEL treba paziti da su dijelovi tijela izvan željenog područja primjene zaštićeni (prekriveni) na odgovarajući način kako bi se spriječila adhezija tkiva na neželjenim mjestima.

EVICEL se mora primijeniti u tankom sloju. Prekomjerna debljina ugruška može negativno interferirati s djelotvornošću lijeka i procesom cijeljenja rane.

Nisu dostupni odgovarajući podaci koji bi poduprli primjenu ovog lijeka za lijepljenje tkiva, za primjenu kroz fleksibilni endoskop radi zaustavljanja krvarenja ili kod gastrointestinalnih anastomoza.

Kao i sa svakim lijekom koji sadrži proteine, moguće su reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa. Znakovi reakcija preosjetljivosti uključuju koprivnjaču, generaliziranu urtikariju, stezanje u prsištu, piskanje (pri disanju), hipotenziju i anafilaksiju. Ako se pojave ti simptomi, odmah treba prekinuti davanje lijeka.

U slučaju šoka, treba primijeniti standardne mjere za medicinsko liječenje šoka.

Istodobna primjena lijeka EVICEL za zatvaranje linije šava dure lijepljenjem s implantatima od umjetnih materijala ili duralnim zakrpama nije ocijenjena u kliničkim ispitivanjima.

Nije ocijenjena primjena lijeka EVICEL u bolesnika podvrgnutih radioterapiji unutar 7 dana od operacije. Nije poznato može li radioterapija utjecati na djelotvornost fibrinskog ljepila kada se ono primjenjuje za lijepljenje linije šava pri zatvaranju dure mater.

Prije primjene lijeka EVICEL za lijepljenje linije šava dure potrebno je uspostaviti potpunu hemostazu.

Primjena lijeka EVICEL kao ljepila u transsfenoidalnim i otoneurokirurškim postupcima nije ispitivana.

Standardne mjere za sprečavanje infekcija koje mogu nastati primjenom lijekova pripremljenih iz ljudske krvi ili plazme obuhvaćaju odabir darivatelja krvi, probir pojedinačnih donacija i pulova plazme na specifične biljege infekcije i poduzimanje učinkovitih koraka tijekom proizvodnje za inaktivaciju/uklanjanje virusa. Usprkos tome, kada se primjenjuju lijekovi pripremljeni iz ljudske krvi ili plazme, ne može se potpuno isključiti mogućnost prijenosa infektivnih agensa. To vrijedi i za nepoznate viruse ili one koji se tek pojavljuju i za druge patogene.

Poduzete mjere smatraju se učinkovitima protiv virusa s lipidnom ovojnicom poput HIV-a, virusa hepatitisa C i virusa hepatitisa B, te protiv virusa hepatitisa A koji je bez ovojnice. Poduzete mjere mogu imati ograničenu djelotvornost protiv virusa bez ovojnice, poput parvovirusa B19. Infekcija parvovirusom B19 može biti opasna za trudnice (infekcija fetusa) te za osobe s imunodeficijencijom ili pojačanom eritropoezom (npr. hemolitičkom anemijom).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Poput sličnih lijekova ili otopina trombina i ovaj se lijek može denaturirati nakon izlaganja otopinama koje sadrže alkohol, jod ili teške metale (npr. otopine antiseptika). Takve tvari potrebno je što je više moguće ukloniti prije primjene ovog lijeka.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Sigurnost primjene fibrinskih tkivnih ljepila/hemostatika tijekom trudnoće ili dojenja nije ustanovljena u kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Eksperimentalna ispitivanja na životinjama nedostatna su za procjenu sigurnosti primjene s obzirom na reprodukciju, razvoj embrija ili fetusa, tijekom gestacije te perinatalni i postnatalni razvoj. Stoga se ovaj lijek smije primijeniti u trudnica i dojilja samo ako je to uistinu nužno.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije značajno.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Reakcije preosjetljivosti ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, žarenje ili pečenje na mjestu primjene, bronhospazam, zimicu, navale crvenila, generaliziranu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsištu, trnce, povraćanje, piskanje (pri disanju)) mogu nastupiti u rijetkim slučajevima u bolesnika kojima su primijenjena fibrinska tkivna ljepila/hemostatici. U izoliranim slučajevima te se reakcije mogu razviti do teške anafilaksije. Takve se reakcije mogu naročito pojaviti u bolesnika u kojih se lijek primjenjuje više puta ili ako se lijek primjenjuje bolesnicima koji su preosjetljivi na njegove sastojke. Rijetko se mogu razviti protutijela na komponente tkivnog ljepila/hemostatskih lijekova.

Slučajna injekcija u krvnu žilu može uzrokovati tromboembolijski događaj i diseminiranu intravaskularnu koagulaciju (DIK), a postoji i rizik od anafilaktičke reakcije (vidjeti dio 4.4).

Kod primjene lijeka EVICEL pomoću raspršivača koji su koristili regulator tlaka došlo je do po život opasne zračne ili plinske embolije. Čini se da je ovaj događaj povezan s uporabom raspršivača pri tlakovima višima od preporučenih i/ili u neposrednoj blizini površine tkiva.

Za podatke o sigurnosti lijeka s obzirom na prenosive infektivne agense, vidjeti dio 4.4.

Tablični popis nuspojava:

Tablica u nastavku je u skladu s MedDRA klasifikacijom organskih sustava (KOS i razina preporučenih pojmova). Učestalosti su procijenjene prema sljedećoj konvenciji: Vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1\,000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1\,000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Preporučeni pojam	Učestalost
<i>Nuspojave u ispitivanjima u retroperitonealnoj ili intraabdominalnoj kirurgiji</i>		
Infekcije i infestacije	abdominalni apsces	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija	često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	koagulopatija	često
<i>Nuspojave u ispitivanjima u vaskularnoj kirurgiji</i>		

Infekcije i infestacije	infekcija presatka, stafilokokna infekcija	manje često
Krvožilni poremećaji	hematom	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	periferni edem	manje često
Pretrage	snižene vrijednosti hemoglobina	manje često
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	krvarenje na mjestu incizije okluzija vaskularnog presatka rana hematom nakon zahvata postoperativna komplikacija rane	manje često manje često manje često manje često manje često
<i>Nuspojave u neurokirurškim ispitivanjima</i>		
Infekcije i infestacije	meningitis	manje često
Poremećaji živčanog sustava	pseudomeningokela intrakranijalna hipotenzija (istjecanje likvora) rinoreja likvora glavobolja hidrocefalus subduralni higrom	manje često često često manje često manje često manje često
Krvožilni poremećaji	hematom	manje često

Opis odabranih nuspojava

Stopa nuspojava u kliničkim ispitivanjima u retroperitonealnoj ili intraabdominalnoj kirurgiji

Prema procjenama ispitivača, niti jedna od nuspojava prijavljenih u 135 ispitanika podvrgnutih retroperitonealnom ili intraabdominalnom kirurškom zahvatu (67 bolesnika u kojih je primijenjen EVICEL i 68 bolesnika u kontrolnoj skupini) nije se smatrala uzročno povezanom s ispitivanim lijekom. Međutim, naručitelj ispitivanja je smatrao da su 3 ozbiljne nuspojave (jedan abdominalni apsces u skupini u kojoj je primijenjen EVICEL te jedan abdominalni apsces i jedan zdjelični apsces u kontrolnoj skupini) potencijalno povezane s primjenom ispitivanog lijeka.

U ispitivanju na pedijatrijskoj populaciji koje je uključivalo 40 bolesnika (20 bolesnika u kojih je primijenjen EVICEL i 20 bolesnika u kontrolnoj skupini) za dvije se nuspojave (pireksija i koagulopatija) smatralo da su potencijalno povezane s lijekom EVICEL prema mišljenju ispitivača.

Nuspojave – kirurgija krvnih žila

U kontroliranom ispitivanju u koje je bilo uključeno 147 bolesnika podvrgnutih postupcima ugradnje krvožilnih presađaka (75 bolesnika u kojih je primijenjen EVICEL i 72 bolesnika iz kontrolne skupine) ukupno je u 16 ispitanika prijavljena nuspojava okluzije/tromboze presatka tijekom ispitivanja. Ti su događaji bili podjednako raspodijeljeni u obje ispitivane skupine, s po 8 događaja u skupini u kojoj je primijenjen EVICEL i u kontrolnoj skupini.

Provedeno je neintervencijsko ispitivanje sigurnosti lijeka nakon davanja odobrenja u koje je bilo uključeno 300 bolesnika podvrgnutih kirurškim postupcima na krvnim žilama pri kojima je primijenjen EVICEL. Nadzor sigurnosti primjene bio je usmjeren na specifične nuspojave u prohodnosti graftova, trombotičkim događajima i krvarenjima. Tijekom ispitivanja nisu prijavljene nuspojave.

Nuspojave – neurokirurgija

U kontroliranom ispitivanju koje je uključivalo 139 bolesnika podvrgnutih elektivnim neurokirurškim postupcima (u 89 bolesnika primijenjen je EVICEL, a 50 je činilo kontrolnu skupinu) ukupno je 7 ispitanika u kojih je primijenjen EVICEL iskusilo devet nuspojava za koje se smatra da bi mogle biti

povezane s ispitivanjem lijekom. Nuspojave su uključivale intrakranijalnu hipotenziju (istjecanje likvora), rinoreju likvora, meningitis, glavobolju, hidrocefalus, subduralni higrom i hematome.

Incidencija istjecanja cerebrospinalnog likvora i incidencija infekcija operativnog mjesta nadzirane su kao sigurnosne mjere ishoda ispitivanja. 30 dana nakon operacije incidencija infekcija operativnog mjesta bila je podjednaka u dvije skupina ispitanika. Postoperativno istjecanje cerebrospinalnog likvora dogodilo se unutar 30 dana od primjene lijeka u 4/89 (4,5%) ispitanika u kojih je primijenjen EVICEL (dva slučaja istjecanja likvora s lošim zacjeljivanjem rane i dva slučaja rinoreje) te u 1/50 (2,0%) ispitanika u kojih su primijenjeni dodatni šavovi.

U pedijatrijskih bolesnika, 1/26 bolesnika (3,8 %) u kojih je primijenjen EVICEL iskusila je ozbiljnu nuspojavu pseudomeningokele, koju je naručitelj ispitivanja ocijenio kao moguće povezanu s primjenom lijeka EVICEL. U kontrolnoj su skupini 4/14 bolesnika (28,6 %) iskusila pseudomeningokelu. (vidjeti dio 5.1 za opis ispitivanja)

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nije prijavljen nijedan slučaj predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lokalni hemostatici, kombinacije, ATK oznaka: B02BC30

Mehanizam djelovanja

Sustav fibrinske adhezije pokreće posljednju fazu fiziološkog procesa zgrušavanja krvi. Konverzija fibrinogena u fibrin događa se cijepanjem fibrinogena u fibrinske monomere i fibrinopeptide. Fibrinski monomeri nakupljaju se i stvaraju fibrinski ugrušak. Faktor XIIIa, koji nastaje aktivacijom faktora XIII trombinom, ukriženo povezuje fibrin. Kalcijevi ioni potrebni su za oba procesa, i za konverziju fibrinogena i za ukriženo povezivanje fibrina. Kako cijeljenje rane napreduje, povećava se fibrinolitička aktivnost potaknuta plazminom i pokreće se razgradnja fibrina na njegove razgradne produkte.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička ispitivanja u kojima je dokazano potpuno djelovanje na hemostazu i šavove provedena su na ukupno 147 bolesnika (75 u kojih je primijenjen EVICEL te 72 u kontrolnoj skupini) podvrgnutih vaskularnom kirurškom zahvatu s ugradnjom PTFE presatka te na ukupno 135 bolesnika (66 u kojih je primijenjen EVICEL i 69 u kontrolnoj skupini) podvrgnutih retroperitonealnom odnosno intraabdominalnom kirurškom zahvatu.

Djelotvornost lijeka EVICEL za lijepljenje linije šava kod zatvaranja dure mater dokazano je kod 139 bolesnika (u 89 je primijenjen EVICEL, a 50 je sačinjavalo kontrolnu skupinu) podvrgnutih postupcima kraniotomije/kranijektomije.

Pedijatrijska populacija

Dostupni su sljedeći podaci iz pedijatrijske populacije koji podupiru djelotvornost i sigurnost lijeka EVICEL u ovoj populaciji: Od 135 bolesnika podvrgnutih retroperitonealnom i intraabdominalnom

kirurškom zahvatu koji su bili uključeni u kontrolirano ispitivanje lijeka EVICEL, 4 pedijatrijska bolesnika primila su lijek EVICEL. Od njih su dva bolesnika bila u dobi od 2 i 5 godina, a dva su bili adolescenti od 16 godina.

U 40 bolesnika provedeno je pedijatrijsko, randomizirano, kontrolirano kliničko ispitivanje za procjenu sigurnosti i učinkovitosti lijeka EVICEL kao potpore hemostazi prilikom krvarenja iz mekog tkiva ili parenhimalnog krvarenja (20 u kojih je primijenjen EVICEL i 20 u kontrolnoj skupini). Starost bolesnika kretala se u rasponu od 11 mjeseci do 17 godina. Podaci iz ovog ispitivanja bili su dosljedni rezultatima iz ranijeg ispitivanja bolesnika podvrgnutih retroperitonealnom i intraabdominalnom kirurškom zahvatu u kojem je dokazana neinferiornost hemostatske djelotvornosti lijeka EVICEL.

Pored toga, u 40 bolesnika podvrgnutih kraniotomiji ili kranijektomiji provedeno je pedijatrijsko, randomizirano, kontrolirano kliničko ispitivanje za procjenu sigurnosti i učinkovitosti lijeka EVICEL kao potpore kada se primjenjuje za lijepljenje linije šava dure mater pri njenom zatvaranju (26 u kojih je primijenjen EVICEL i 14 u kontrolnoj skupini). Starost bolesnika u ispitivanju kretala se u rasponu od 7 mjeseci do 17 godina. Podaci iz ovog ispitivanja dosljedni su poznatom sigurnosnom profilu lijeka EVICEL u odraslih bolesnika (također vidjeti dio 4.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

EVICEL je namijenjen samo za epilezijsku primjenu. Intravaskularna primjena je kontraindicirana. Stoga nisu provedena farmakokinetička ispitivanja intravaskularne primjene u ljudi.

Provedena su ispitivanja na kunićima radi procjene apsorpcije i eliminacije trombina kada se lijek primjenjivao na izrezanu površinu jetre kod djelomične hepatektomije. Primjenom radioaktivno označenog ^{125}I -trombina dokazano je da dolazi do spore apsorpcije biološki neaktivnih peptida nastalih razgradnjom trombina, dosežući $C_{\max}$ u plazmi nakon 6-8 sati. Pri $C_{\max}$ je koncentracija u plazmi predstavljala samo 1-2% primijenjene doze.

Fibrinska tkivna ljepljiva/hemostatici metaboliziraju se na isti način kao i endogeni fibrin, fibrinolizom i fagocitozom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja provedena na bakterijama s ciljem utvrđivanja mutagenosti bila su negativna za sam trombin, biološku djelatnu tvar (koja sadrži fibrinogen, citrat, glicin, traneksaminsku kiselinu te argininklorid), sam TnBP i sam Triton X-100 u svim ispitanim koncentracijama. Sve koncentracije kombinacija TnBP-a i Tritona X-100 također su bile negativne u testovima utvrđivanja mutagenog djelovanja na stanice sisavaca, kromosomskih aberacija te indukcije mikronukleusa.

Nakon lokalne primjene apsorpcija trombina u plazmu je spora i sastoji se pretežno od produkata razgradnje trombina koji se eliminiraju.

Ne očekuju se toksikološki učinci zbog djelovanja reagensa otapala/deterdženta (TnBP i Triton X-100) koji se koriste za inaktivaciju virusa, jer su ostatne razine manje od 5 $\mu\text{g/ml}$.

Ispitivanja neurotoksičnosti provedena s lijekom EVICEL potvrdila su da subduralna primjena u kunića nije povezana s bilo kojim znakom neurotoksičnosti. U nalazima promatranja neurobihevioralnog statusa tijekom 14 ± 1 dana nisu zabilježena odstupanja. Nisu zamijećeni makroskopski znakovi lokalne nepodnošljivosti te nisu primijećene makroskopske promjene povezane s primjenom lijeka. Analiza cerebrospinalnog likvora nije otkrila značajnije znakove upale.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Bočica s humanim fibrinogenom

argininklorid
glicin
natrijev klorid
natrijev citrat
kalcijev klorid
voda za injekcije

Bočica s humanim trombinom

kalcijev klorid
humani albumin
manitol
natrijev acetat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Unutar 2-godišnjeg roka valjanosti, nakon odmrzavanja, neotvorene bočice mogu se čuvati na temperaturi od 2°C - 8°C i zaštićene od svjetlosti najdulje 30 dana. Bočice se mogu čuvati na sobnoj temperaturi do 24 sata. Lijek se treba primijeniti ili zbrinuti u otpad do kraja ovog razdoblja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -18°C ili nižoj. Ne ponovno zamrzavati.

Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Bočice se moraju čuvati u uspravnom položaju.

Za uvjete čuvanja nakon odmrzavanja lijeka vidjeti dio 6.3. Na kutiju je potrebno zabilježiti novi datum roka valjanosti na temperaturi od 2°C - 8°C, ali on ne smije prelaziti rok valjanosti koji je proizvođač otisnuo na kutiji i naljepnici. Na kraju tog razdoblja lijek se mora primijeniti ili zbrinuti u otpad.

Nakon što se navuče u aplikator, lijek se mora odmah primijeniti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

EVICEL se isporučuje u pakiranju koje sadrži dvije odvojene bočice (staklo tipa I) s gumenim čepovima (tipa I), od kojih svaka sadrži 1 ml, 2 ml ili 5 ml otopine humanog fibrinogena odnosno humanog trombina.

Aplikator za primjenu lijeka i odgovarajući dodatni nastavci isporučuju se zasebno.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za uporabu također su opisane u dijelu upute o lijeku namijenjenom zdravstvenim radnicima. Otopine su bistro ili blago opalescentne. Ne smiju se upotrijebiti otopine koje su zamućene ili imaju talog.

Odmrzavanje

Bočice je potrebno odmrznuti na jedan od sljedećih načina:
na temperaturi od 2°C - 8°C (u hladnjaku): bočice će se odmrznuti za 1 dan, ili
na temperaturi od 20°C - 25°C (sobna temperatura): bočice će se odmrznuti za 1 sat, ili
na temperaturi od 37°C (npr. vodena kupelj, primjenom aseptične tehnike ili zagrijavanjem bočice u ruci): bočice je potrebno odmrznuti u roku od 10 minuta te ih se ne smije ostaviti na toj temperaturi dulje od 10 minuta ili dok se potpuno ne odmrznu. Temperatura ne smije premašiti 37°C.

Prije uporabe lijek mora dostići temperaturu od 20 - 30°C.

Sklapanje uređaja

EVICEL se primjenjuje isključivo pomoću aplikatora lijeka EVICEL koji ima oznaku CE, uz koji se po izboru mogu koristiti dodatni nastavci. U pakiranjima aplikatora i dodatnih nastavaka nalaze se detaljne upute za primjenu lijeka EVICEL pomoću aplikatora i dodatnih nastavaka. Dodatne nastavke smiju koristiti samo osobe koje su na odgovarajući način obučene za laparoskopske, laparoskopijom potpomognute ili otvorene kirurške zahvate.

Navucite sadržaj dviju bočica u aplikator slijedeći upute za uporabu priložene u pakiranju aplikatora. Obje štrcaljke potrebno je napuniti jednakim volumenom otopina, a nijedna ne smije sadržavati mjehuriće zraka. Za pripremu lijeka EVICEL za primjenu ne koriste se igle.

Primjena kapanjem

Držeći nastavak aplikatora što bliže površini tkiva, ali ne dodirujući tkivo tijekom primjene, nanesite pojedinačne kapi na područje koje se tretira. Ako se nastavak aplikatora začepi, vršak katetera može se svaki puta odrezati za 0,5 cm.

Primjena raspršivanjem

Kako bi se izbjegao rizik od potencijalno po život opasne zračne ili plinske embolije, EVICEL se smije raspršivati samo pomoću stlačenog CO₂ (vidjeti tablicu dolje).

Regulator tlaka potrebno je koristiti u skladu s uputama proizvođača.

Spojite kratku cijev na aplikatoru na muški kraj *luer-lock* nastavka duge plinske cijevi. Spojite ženski *luer-lock* nastavak plinske cijevi (s bakteriostatskim filtrom veličine pora od 0,2 µm) na regulator tlaka.

Kada se EVICEL primjenjuje raspršivačem, mora se osigurati da su upotrijebljeni tlak i udaljenost od tkiva unutar raspona koji preporučuje nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet, prema prikazu u sljedećoj tablici:

Kirurški zahvat	Komplet za raspršivanje koji se koristi	Nastavci aplikatora koji se koriste	Regulator tlaka koji se koristi	Preporučena udaljenost od ciljnog tkiva	Preporučeni tlak raspršivanja
Otvoreni kirurški zahvat	Aplikator lijeka EVICEL	savitljivi nastavak duljine 6 cm	Regulator tlaka Omrix	10 – 15 cm	20 – 25 psi (1,4 – 1,7 bar)
		kruti nastavak duljine 35 cm			
		savitljivi nastavak duljine 45 cm		4 – 10 cm	15 – 20 psi (1,0 – 1,4 bar)
Laparoskopski postupci		kruti nastavak duljine 35 cm			20 psi (1,4 bar)
		savitljivi nastavak duljine 45 cm			

Lijek je potrebno raspršiti na površinu tkiva u kratkim strečajima (0,1-0,2 ml) kako bi se formirao tanak, ujednačen sloj. EVICEL stvara proziran film preko područja primjene.

Kada raspršujete EVICEL, moraju se pratiti promjene krvnog tlaka, pulsa, saturacije kisikom i CO₂ na kraju izdaha zbog moguće pojave plinske embolije.

Kada se s ovim lijekom koriste dodatni nastavci, potrebno je pridržavati se uputa za uporabu tih nastavaka.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 06. listopada 2008.

Datum posljednje obnove: 23. kolovoza 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>.

Lijek koji više nije odobren

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKIH DJELATNIH TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKIH DJELATNIH TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača bioloških djelatnih tvari

Humani fibrinogen i humani trombin:
Omrix Biopharmaceuticals Ltd.
Plasma Fractionation Institute (Omrix-PFI)
MDA Blood Bank
Sheba Hospital
Ramat Gan 5262000
POB 888
Kiryat Ono 5510801
Izrael

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

- **Službeno puštanje serije lijeka u promet**

Sukladno članku 114. Direktive 2001/83/EZ, službeno puštanje serije lijeka u promet preuzet će državni laboratorij ili laboratorij određen za tu svrhu.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTEJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

• Dodatne mjere minimizacije rizika

- U skladu s odlukom Europske komisije o postupku EMBA/H/C/000898/A20/0018 za smanjenje rizika od potencijalno po život opasne zračne/plinske embolije kada se lijek raspršuje pod tlakom višim od preporučenog i/ili u neposrednoj blizini površine tkiva, nositelj odobrenja će osigurati da:
 - kada se EVICEL raspršuje s pomoću stlačenog plina, plin treba biti ugljični dioksid jer veća topljivost ugljičnog dioksida u krvi smanjuje rizik od embolije,
 - EVICEL se ne raspršuje putem endoskopa ako se preporučena minimalna sigurna udaljenost od tkiva ne može postići.
- Regulatori tlaka ne premašuju maksimalni tlak od 1,7 bara za EVICEL koji se raspršuje te sadrže naljepnice na kojima je navedena preporučena vrijednost tlaka i udaljenost.

Nositelj odobrenja će osigurati da svi korisnici koji primjenjuju ovaj lijek raspršivanjem dobiju:

- naljepnice za regulatore tlaka na kojima su naznačeni točni tlakovi i udaljenosti za nanošenje raspršivanjem, za otvorene i laparoskopske zahvate
- karticu s upozorenjem koja pokazuje točne tlakove i udaljenosti za primjenu raspršivanjem, za otvorene i laparoskopske zahvate
- oznaku koju treba postaviti na cijev za zrak na uređaju, a koja daje upute za primjenu. Ako se oznaka isporučuje kao dio lijeka, mora se, kroz postupak izmjene, uvrstiti u informacije o lijeku.

Nositelj odobrenja će osigurati da svaka država članica na čijem tržištu se nalazi Evicel, svi zdravstveni radnici koji primjenjuju Evicel dobiju edukacijski paket s ciljem podizanja svijesti o riziku od po život opasne plinske embolije ako se lijek nepravilno raspršuje te da dobiju smjernice o upravljanju tim rizikom:

• Edukacijski paket treba sadržavati:

- sažetak opisa svojstava lijeka
- dio pod naslovom „Sljedeće su informacije namijenjene samo zdravstvenim radnicima“ iz najnovije upute o lijeku.
- edukacijski materijal za zdravstvene radnike

• Edukacijski materijal za zdravstvene radnike obavijestit će o

- riziku od po život opasne plinske embolije ako se lijek nepravilno raspršuje
- isključivoj primjeni stlačenog CO₂

- ograničenju na otvoreni i laparoskopski kirurški zahvat u kojima se moraju poštovati minimalne udaljenosti raspršivanja:
 - otvoreni zahvat – minimalno 10 cm
 - laparoskopski zahvat – minimalno 4 cm ako se udaljenost raspršivanja može pravilno procijeniti
- ispravnom tlaku i udaljenosti od tkiva, ovisno o vrsti operacije (otvorena ili laparoskopska)
- potrebi za sušenjem rane primjenom standardnih tehnika (npr. povremenim prislanjanjem kompresa, tupfera ili napravom za sukciju) prije uporabe lijeka
- zahtjevu za pomnim praćenjem krvnog tlaka, pulsa, saturacije kisikom i CO₂ na kraju izdaha kada se lijek nanosi raspršivanjem zbog opasnosti od pojave plinske embolije
- tome koje regulatore je potrebno koristiti, sukladno s preporukama proizvođača i uputama za uporabu u sažetku opisa svojstava lijeka

Točan sadržaj i format edukacijskih materijala i program edukacije uključujući komunikacijski medij, način distribucije i sve druge aspekte programa moraju se dogovoriti s nacionalnim nadležnim tijelom.

Lijek koji više nije odobren

Lijek koji više nije odobren

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

EVICEL otopine za tkivno ljepilo
humani fibrinogen, humani trombin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Djelatne tvari su:

Komponenta 1: 1 bočica koja sadrži 1 ml humanog proteina sa sposobnošću zgrušavanja (50-90 mg/ml)

Komponenta 2: 1 bočica koja sadrži 1 ml humanog trombina (800-1200 IU/ml)

Djelatne tvari su:

Komponenta 1: 1 bočica koja sadrži 2 ml humanog proteina sa sposobnošću zgrušavanja (50-90 mg/ml)

Komponenta 2: 1 bočica koja sadrži 2 ml humanog trombina (800-1200 IU/ml)

Djelatne tvari su:

Komponenta 1: 1 bočica koja sadrži 5 ml humanog proteina sa sposobnošću zgrušavanja (50-90 mg/ml)

Komponenta 2: 1 bočica koja sadrži 5 ml humanog trombina (800-1200 IU/ml)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Humani fibrinogen: argininklorid, glicin, natrijev klorid, natrijev citrat, kalcijev klorid, voda za injekcije.

Humani trombin: kalcijev klorid, humani albumin, manitol, natrijev acetat, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopine za tkivno ljepilo

1 bočica koja sadrži 1 ml humanog proteina sa sposobnošću zgrušavanja

1 bočica koja sadrži 1 ml humanog trombina

1 bočica koja sadrži 2 ml humanog proteina sa sposobnošću zgrušavanja

1 bočica koja sadrži 2 ml humanog trombina

1 bočica koja sadrži 5 ml humanog proteina sa sposobnošću zgrušavanja

1 bočica koja sadrži 5 ml humanog trombina

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za epilezijsku primjenu.
Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Ne smije se primijeniti intravaskularno.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u uspravnom položaju.
Nakon odmrzavanja ne ponovno zamrzavati.
Čuvati u vanjskom pakiranju na temperaturi od -18°C ili nižoj, radi zaštite od svjetlosti. Nakon odmrzavanja, neotvorene bočice čuvati u vanjskom pakiranju na temperaturi od 2°C - 8°C najdulje 30 dana počevši od:

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI CITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

EVICEL otopine za tkivno ljepilo

humani fibrinogen:

Komponenta 1: Humani protein sa sposobnošću zgrušavanja 50-90 mg/ml

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Za epilezijsku primjenu.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml

2 ml

5 ml

6. DRUGO

Koristi se kao dvokomponentni lijek s isporučenim aplikatorom.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

EVICEL otopine za tkivno ljepilo
humani trombin:
Komponenta 2: humani trombin 800-1200 IU/ml

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Za epilezijsku primjenu.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml
2 ml
5 ml

6. DRUGO

Koristi se kao dvokomponentni lijek s isporučenim aplikatorom.

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

EVICEL otopine za tkivno ljepilo

humani fibrinogen
humani trombin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je EVICEL i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite EVICEL
3. Kako primjenjivati EVICEL
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati EVICEL
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je EVICEL i za što se koristi

EVICEL je humano fibrinsko tkivno ljepilo koje se isporučuje u kutiji s dvije odvojene bočice, od kojih svaka sadrži 1 ml, 2 ml ili 5 ml otopine (humanog fibrinogena odnosno humanog trombina).

Aplikator za primjenu lijeka i odgovarajući dodatni nastavci isporučuju se zasebno.

Fibrinogen je koncentrat proteina sa sposobnošću zgrušavanja, a trombin je enzim koji uzrokuje sljepljivanje proteina sa sposobnošću zgrušavanja. Stoga, kada se te dvije komponente pomiješaju, odmah stvaraju ugrušak.

EVICEL se primjenjuje u odraslih tijekom kirurških zahvata za smanjivanje krvarenja i iscjetka iz rane za vrijeme i nakon operacije.

EVICEL se može koristiti u kirurgiji krvnih žila te u kirurškim zahvatima na stražnjoj trbušnoj stijenci. EVICEL se također može koristiti kao potpora za nepropusno zatvaranje moždanih ovojnica (dura mater) pri neurokirurškim operacijama kada su ostale kirurške tehnike nedostatne.

Lijek se kapa ili raspršuje po rezu tkiva gdje stvara tanak sloj koji zatvara tkivo i/ili zaustavlja krvarenje.

2. Što morate znati prije nego primite EVICEL

Nemojte primiti EVICEL

- ako ste preosjetljivi (alergični) na lijekove dobivene iz ljudske krvi ili neki drugi sastojak lijeka EVICEL (naveden u dijelu 6.). Znakovi alergijskih reakcija uključuju koprivnjaču, osip, stezanje u prsnoj koži, piskanje pri disanju, pad krvnog tlaka i otežano disanje. U slučaju pojave tih simptoma odmah se mora prekinuti primjenu lijeka.

- EVICEL se ne smije primjenjivati intravaskularno.
- EVICEL nije za uporabu u endoskopskoj kirurgiji. Za laparoskopiju, pogledajte preporuke u nastavku.
- EVICEL se ne smije primjenjivati za lijepljenje linije šava dure mater ako nakon postavljenih šavova zaostane razmak između rubova širi od 2 mm.
- EVICEL se ne smije primjenjivati kao ljepilo za učvršćivanje duralnih zakrpa.
- EVICEL se ne smije primjenjivati kao tkivno ljepilo kada se dura mater ne može zašiti.

Upozorenja i mjere opreza

- Kako bi se izbjegao rizik od potencijalno smrtonosne zračne ili plinske embolije, pri nanošenju lijeka EVICEL raspršivačem, smije se upotrebljavati isključivo stlačeni CO₂.
- Prije nanošenja lijeka EVICEL, površinu rane treba osušiti standardnim tehnikama (npr. uzastopnim prislanjanjem kompresa, tupferima ili napravama za sukciju).
- Kad se EVICEL primjenjuje tijekom kirurškog zahvata, kirurg mora osigurati da se primijeni samo na površinu tkiva. EVICEL se ne smije injicirati u tkivo ili krvne žile jer bi uzrokovao stvaranje ugrušaka koji mogu biti smrtonosni.
- Primjena lijeka EVICEL nije ispitana u sljedećim postupcima te stoga nema podataka koji bi ukazivali na njegovu djelotvornost kod sljedećih postupaka:
 - spajanja tkiva lijepljenjem
 - kirurških zahvata na mozgu ili leđnoj moždini osim potpore nepropusnom zatvaranju moždanih ovojnica (dura mater)
 - kontrole krvarenja u želucu ili crijevima primijenom kroz endoskop (cjevčicu)
 - lijepljenja kod kirurških popravaka na crijevima.
 - lijepljenja kod transsfenoidalnih i otoneurokirurških postupaka
- Nije poznato utječe li radioterapija na djelotvornost fibrinskog ljepila kada se primjenjuje za lijepljenje linije šava u neurokirurškim postupcima.
- Primjena lijeka EVICEL u neurokirurškim postupcima kod bolesnika kod kojih su ugrađeni implantati ili postavljene duralne zakrpe nije ocijenjena u kliničkim ispitivanjima.
- Kada se EVICEL primjenjuje za zatvaranje linije šava dure mater, potrebno je zaustaviti krvarenje prije primjene lijeka.
- Primijenite EVICEL u tankom sloju. Prekomjerna debljina ugruška može negativno interferirati s djelotvornošću lijeka i procesom cijeljenja rane.

Kod primjene lijeka EVICEL putem raspršivača koji koriste regulator tlaka došlo je do po život opasne zračne ili plinske embolije. Čini se da je ovaj događaj povezan s uporabom raspršivača pri tlakovima višima od preporučenih i/ili u neposrednoj blizini površine tkiva. EVICEL se smije primijeniti raspršivanjem samo kada je moguće točno odrediti udaljenost raspršivanja, posebice u laparoskopskim postupcima. Udaljenost raspršivača od tkiva i tlak moraju biti unutar raspona koje preporučuje proizvođač raspršivača (pogledajte tablicu u dijelu Upute za uporabu). Kada se EVICEL raspršuje, moraju se pratiti promjene krvnog tlaka, pulsa, saturacije kisikom i CO₂ na kraju izdaha zbog moguće pojave zračne ili plinske embolije. Kada se s ovim lijekom koriste dodatni nastavci, potrebno je pažljivo se pridržavati uputa za uporabu i tamo preporučenih raspona tlaka i udaljenosti od površine tkiva.

- Okolna područja potrebno je zaštititi kako bi se osiguralo da se EVICEL primijeni samo na površinu koju treba tretirati.

- Kao i kod svakog lijeka koji sadrži proteine, moguće su alergijske reakcije preosjetljivosti. Znakovi takvih reakcija uključuju koprivnjaču, osip, stezanje u prsnoj koži, piskanje pri disanju, pad krvnog tlaka i anafilaksiju. U slučaju pojave tih simptoma mora se odmah prekinuti primjena lijeka.
- Kada se lijekovi dobivaju iz ljudske krvi ili plazme, primjenjuju se određene mjere za sprečavanje prijenosa zaraznih bolesti na bolesnike. One obuhvaćaju pažljiv odabir darivatelja krvi i plazme kako bi se osiguralo isključivanje darivatelja koji su rizični za prienos infekcije, kao i testiranje svake darovane doze i "pulova" (objedinjenih doza) plazme na prisutnost virusa/infekcije. Proizvođači ovih lijekova također tijekom obrade krvi i plazme primjenjuju postupke koji mogu inaktivirati ili ukloniti viruse. Uprkos tim mjerama, kada se primjenjuju lijekovi pripremljeni iz ljudske krvi ili plazme, ne može se potpuno isključiti mogućnost prijenosa infekcije. To vrijedi i za nepoznate viruse, ili one koji se tek pojavljuju te za druge vrste infekcija.

Mjere koje se poduzimaju u proizvodnji fibrinogena i trombina smatraju se učinkovitima protiv virusa s lipidnom ovojnicom, poput virusa humane imunodeficijencije (HIV), virusa hepatitisa B i hepatitisa C te za viruse bez ovojnice, poput virusa hepatitisa A. Poduzete mjere mogu imati ograničenu djelotvornost protiv parvovirusa B19. Infekcija parvovirusom B19 može biti opasna za trudnice (infekcija ploda), za osobe s oslabljenim imunološkim sustavom ili osobe koje boluju od nekih vrsta anemije (npr. anemije srpastih stanica ili hemolitičke anemije).

Zdravstveni radnici će u povijest bolesti zabilježiti naziv i broj serije lijeka kako bi se mogao pratiti trag eventualnog izvora infekcije.

Djeca i adolescenti

Dostupni su podaci iz pedijatrijske populacije koji podupiru djelotvornost i sigurnost lijeka EVICEL u ovoj populaciji.

Drugi lijekovi i Evicel

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koji Vam nisu propisani.

Trudnoća i dojenje

Nema dovoljno podataka da bi se znalo postoji li neki poseban rizik povezan s primjenom lijeka EVICEL tijekom trudnoće ili dojenja. Međutim, s obzirom da se EVICEL primjenjuje tijekom kirurškog zahvata, ako ste trudni ili dojite, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek i raspravite s njim ukupan rizik od kirurškog zahvata.

3. Kako primjenjivati EVICEL

Liječnik koji Vas liječi primijenit će EVICEL tijekom kirurškog zahvata.

Za vrijeme operacije liječnik će pomoću aplikatora nakapati ili raspršiti lijek EVICEL na otvoreno tkivo. Aplikator omogućuje istodobnu primjenu jednakih količina obiju komponenti lijeka EVICEL i njihovo ujednačeno miješanje, što je važno za postizanje optimalnog učinka tkivnog ljepila.

Količina lijeka EVICEL koja će se primijeniti ovisi o površini tkiva koja će se tretirati tijekom operacije. Lijek se nakapava na tkivo u kratkim štrcajima ili se raspršuje u vrlo malim količinama (0,1-0,2 ml) kako bi se stvorio tanak, ujednačen sloj. Ako primjena jednog sloja lijeka EVICEL ne zaustavi krvarenje u potpunosti, može se primijeniti drugi sloj.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Za sljedeće nuspojave koje su se pojavile tijekom kliničkih ispitivanja, smatra se da su povezane s primjenom lijeka EVICEL:

Najozbiljnije nuspojave

- vodenasti iscjedak iz rane ili iz nosa (istjecanje likvora, rinoreja likvora). Ove su nuspojave bile česte (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba).
 - glavobolja, mučnina i povraćanje (uzrokovano subduralnim higromom, to jest nakupljanjem cerebrospinalnog likvora u subduralnom prostoru). Ove su nuspojave bile manje česte (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba).
 - vrućica ili dugotrajan zatvor, vjetrovi (uzrokovani abdominalnim apscesom). Ove su nuspojave bile česte (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba).
 - nakupljanje cerebrospinalne tekućine između tkiva koja okružuju duralni sloj zbog istjecanja tekućine koja normalno okružuje mozak (pseudomeningokela). Ova je nuspojava bila manje česta (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba).
 - utrnulost ili bol u udovima, promjena boje kože (uzrokovane okluzijom grafta ili trombozom)
- Ove su nuspojave bile manje česte (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba).

Primijetite li bilo koji od gore navedenih simptoma, ili bilo koje druge simptome vezane za Vaš kirurški zahvat, odmah se obratite svom liječniku ili kirurgu. Ako se ne osjećate dobro, odmah o tome obavijestite svog liječnika, čak i ako su vaši simptomi različiti od gore opisanih.

Ostale nuspojave

Ostale nuspojave prijavljene kao česte tijekom kliničkih ispitivanja lijeka EVICEL (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba) uključuju vrućicu i poremećaj zgrušavanja krvi. Sve ove nuspojave bile su česte.

Manje česte nuspojave tijekom kliničkih ispitivanja lijeka EVICEL (mogu se pojaviti u 1 na 100 osoba) uključuju meningitis, nakupljanje cerebrospinalne tekućine u moždanim komorama (hidrocefalus), infekciju, nakupljanje krvi (hematome), oticanje, smanjenje koncentracije hemoglobina, te postoperativne komplikacije rane (uključujući krvarenje ili infekciju).

EVICEL je fibrinsko tkivno ljepilo. Fibrinska tkivna ljepila općenito mogu u rijetkim slučajevima (u do 1 na 1000 osoba) uzrokovati alergijske reakcije. Ako razvijete alergijsku reakciju, možete imati jedan ili više od sljedećih simptoma: kožni osip, koprivnjaču, stezanje u prsnoj koži, zimicu, navale crvenila, glavobolju, nizak krvni tlak, bezvoljnost, mučninu, osjećaj nemira, ubrzani puls, trnce, povraćanje ili piskanje pri disanju. Do sada nisu prijavljene alergijske reakcije u bolesnika liječenih lijekom EVICEL.

Postoji također teoretska mogućnost da razvijete protutijela na proteine u lijeku EVICEL, što bi potencijalno moglo ometati zgrušavanje krvi. Učestalost ove vrste događaja nije poznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati EVICEL

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i pakiranju iza oznake „Rok valjanosti” / „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Bočice se moraju čuvati u uspravnom položaju.

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -18°C ili nižoj. Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ne ponovno zamrzavati.

Nakon odmrzavanja, neotvorene bočice mogu se čuvati na temperaturi od 2°C - 8°C i zaštićene od svjetlosti najdulje 30 dana, bez ponovnog zamrzavanja tijekom tog razdoblja. Novi datum roka valjanosti na temperaturi od 2°C - 8 °C potrebno je zabilježiti na kutiji, ali on ne smije prelaziti rok valjanosti koji je proizvođač otisnuo na kutiju i naljepnicu. Na kraju tog razdoblja lijek se mora primjeniti ili zbrinuti u otpad.

Komponente fibrinogen i trombin stabilne su na sobnoj temperaturi do 24 sata. Nakon što je postigao sobnu temperaturu, EVICEL nemojte odlagati u hladnjak. Nakon što se navuče u aplikator, mora se odmah upotrijebiti. Zbrinite u otpad neupotrijebljeni lijek nakon 24 sata na sobnoj temperaturi.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što EVICEL sadrži

Djelatne tvari navedene su u nastavku:

Komponenta 1: Humani protein sa sposobnošću zgrušavanja koji sadrži većinom fibrinogen i fibronektin (50-90 mg/ml)

Komponenta 2: Humani trombin (800-1200 IU/ml)

Drugi sastojci su:

Komponenta 1: argininklorid, glicin, natrijev klorid, natrijev citrat, kalcijev klorid, voda za injekcije.

Komponenta 2: kalcijev klorid, humani albumin, manitol, natrijev acetat i voda za injekcije.

Kako EVICEL izgleda i sadržaj pakiranja

Veličine pakiranja

EVICEL je humano fibrinsko tkivno ljepilo koje se isporučuje u kutiji s dvije odvojene staklene bočice. Svaka sadrži 1 ml, 2 ml ili 5 ml otopine humanog fibrinogena odnosno humanog trombina.

EVICEL je dostupan u sljedećim veličinama pakiranja: 2 x 1 ml, 2 x 2 ml i 2 x 5 ml. Na tržištu svih zemalja se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Aplikator za primjenu lijeka i odgovarajući dodatni nastavci isporučuju se zasebno.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač:

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

Belgija
Tel: + 32 2 746 30 00
Fax: + 32 2 746 30 01

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Lijek koji više nije odobren

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima.

UPUTE ZA UPORABU

Pročitajte ove upute prije nego otvorite pakiranje

EVICEL se isporučuje u sterilnim pakiranjima te je stoga važno da upotrijebite *samo* neoštećena pakiranja koja nisu otvarana (naknadna sterilizacija nije moguća).

Čuvanje

Odobreni rok valjanosti lijeka EVICEL je 2-godišnje čuvanje na temperaturi od $\leq 18^{\circ}\text{C}$. Lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji.

Unutar 2-godišnjeg roka valjanosti, nakon odmrzavanja, neotvorene bočice mogu se čuvati na temperaturi od 2°C - 8°C (u hladnjaku) i zaštićene od svjetlosti najdulje 30 dana. Datum početka čuvanja lijeka u hladnjaku treba naznačiti na kutiji u za to predviđenom prostoru. Ne ponovno zamrzavati.

Komponente fibrinogen i trombin su stabilni na sobnoj temperaturi do 24 sata, ali nakon što se navuku u aplikator, moraju se odmah upotrijebiti.

Bočice se moraju čuvati u uspravnom položaju.

Lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici.

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

Aplikator za primjenu lijeka se treba čuvati na sobnoj temperaturi, odvojeno od fibrinogena i trombina.

Odmrzavanje

Bočice je potrebno odmrznuti na jedan od sljedećih načina:

na temperaturi od 2°C - 8°C (u hladnjaku): bočice će se odmrznuti za jedan dan,

na temperaturi od 20°C - 25°C (sobna temperatura): bočice će se odmrznuti za jedan sat

na temperaturi od 37°C (npr. vodena kupelj, primjenom aseptičke tehnike ili zagrijavanjem bočice u ruci): bočice je potrebno odmrznuti u roku od 10 minuta te ih se ne smije ostaviti na toj temperaturi dulje od 10 minuta ili dok se potpuno ne odmrznu. Temperatura ne smije premašiti 37°C .

Prije primjene lijek mora dostići temperaturu od 20°C - 30°C .

Priprema

EVICEL se primjenjuje isključivo pomoću aplikatora lijeka EVICEL koji ima oznaku CE, uz koji se po izboru mogu koristiti dodatni nastavci. U pakiranjima aplikatora i dodatnog pribora nalaze se detaljne upute za primjenu lijeka EVICEL pomoću aplikatora i dodatnog pribora po izboru.

Dodatne nastavke smiju koristiti samo osobe koje su na odgovarajući način obučene za laparoskopske, laparoskopijom potpomognute ili otvorene kirurške zahvate. Lijek treba rekonstituirati i primijeniti samo u skladu s uputama i s napravama koje se preporučuju za ovaj lijek.

Kako biste izbjegli rizik od moguće po život opasne zračne ili plinske embolije, Evicel treba raspršivati samo pomoću stlačenog CO_2 .

Otopine trebaju biti bistre ili blago opalescentne. Ne smiju se upotrijebiti otopine koje su zamućene ili imaju talog. Navucite sadržaj dviju bočica u aplikator slijedeći upute za uporabu priložene u pakiranju aplikatora. Obje štrcaljke potrebno je napuniti jednakim volumenom otopina, a nijedna ne smije sadržavati mjehuriće zraka. Za pripravu lijeka EVICEL za primjenu ne koriste se igle.

Prije primjene EVICEL-a površinsko područje rane treba osušiti standardnim tehnikama (primjerice, povremenom primjenom kompresa, tupfera, uređaja za sukciju).

Primjena kapanjem

Držeći nastavak aplikatora što bliže površini tkiva, ali ne dodirujući tkivo tijekom primjene, nanesite pojedinačne kapi na područje koje se tretira. Ako se nastavak aplikatora začepi, vršak katetera može se svaki puta odrezati za 0,5 cm.

Primjena raspršivanjem

EVICEL se smije primijeniti samo raspršivanjem pomoću stlačenog CO₂.

Spojite kratku cijev na aplikatoru na muški kraj luer-nastavka duge plinske cijevi. Spojite ženski luer-nastavak plinske cijevi (s bakteriostatskim filtrom veličine pora 0,2 µm) na regulator tlaka. Regulator tlaka potrebno je koristiti u skladu s uputama proizvođača.

Kada EVICEL primjenjujete raspršivačem, pazite da su upotrijebljeni tlak i udaljenost od tkiva unutar raspona koji preporučuje proizvođač raspršivača.

Kirurški zahvat	Komplet za raspršivanje koji se koristi	Nastavci aplikatora koji se koriste	Regulator tlaka koji se koristi	Udaljenost od ciljnog tkiva	Tlak raspršivanja
Otvoreni kirurški zahvat	Aplikator lijeka EVICEL	savitljivi nastavak duljine 6 cm	Regulator tlaka Omrix	10 – 15 cm	20 – 25 psi (1,4 – 1,7 bar)
		kruti nastavak duljine 35 cm			
		savitljivi nastavak duljine 45 cm		4 – 10 cm	15 – 20 psi (1,0 – 1,4 bar)
Laparoskopski postupci		kruti nastavak duljine 35 cm			20 psi (1,4 bar)
		savitljivi nastavak duljine 45 cm			

Lijek je potrebno raspršiti na površinu tkiva u kratkim štrcajima (0,1-0,2 ml) kako bi se formirao tanak, ujednačen sloj. EVICEL stvara proziran film preko područja primjene.

Kada raspršujete EVICEL, moraju se pratiti promjene krvnog tlaka, pulsa, saturacije kisikom i CO₂ na kraju izdaha zbog moguće pojave plinske embolije.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.