

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

VeraSeal otopine za tkivno ljepilo

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Komponenta 1:

ljudski fibrinogen 80 mg/ml

Komponenta 2:

ljudski trombin 500 IU/ml

Proizvedeno iz plazme ljudskih davatelja.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopine za tkivno ljepilo

Zamrznute otopine. Poslije odmrzavanja otopine su bistre ili lagano opalescentne i bezbojne ili blijedo žute.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Potporno liječenje bolesnika kada standardne kirurške tehnike nisu dovoljne:

- za poboljšanje hemostaze
- kao potpora šavovima u vaskularnoj kirurgiji.

VeraSeal je indiciran u svim dobnim skupinama.

4.2 Doziranje i način primjene

Primjena VeraSeala ograničena je na kirurge s iskustvom koji su uvježbani za primjenu ovoga lijeka.

Doziranje

Volumen VeraSeala za primjenu i učestalost primjene treba uvijek odrediti prema osnovnim kliničkim potrebama bolesnika.

Doza koju treba primijeniti određena je varijablama koje uključuju, ali nisu ograničene samo na njih, vrstu kirurške intervencije, veličinu površine i način namjeravane primjene te broj primjena.

Nadležni liječnik mora primjenu lijeka prilagoditi svakom bolesniku pojedinačno. U kliničkim ispitivanjima, individualne doze obično su se kretale u rasponu od 0,3 do 12 ml. Za druge postupke mogu biti potrebni veći volumeni.

Početni volumen lijeka za primjenu na odabrano anatomsko mjesto ili ciljnu površinu treba biti dovoljan da potpuno prekrije odabrano područje. Ako je potrebno, primjena se može ponoviti.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost VeraSeala u djece u dobi od 0 do 18 godina procijenjene su u kliničkom ispitivanju. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1. Nadležni liječnik mora primjenu lijeka prilagoditi svakom bolesniku pojedinačno. U pedijatrijskom kliničkom ispitivanju, individualna doza bila je u rasponu od 0,6 do 12 ml.

Način primjene

Za epilezijsku primjenu.

Za upute o pripremi lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6. Lijek se smije primijeniti samo prema uputama te uz pribor i uređaje preporučene za ovaj lijek (vidjeti dio 6.6).

Prije nanošenja VeraSeala, površinu rane treba osušiti standardnim tehnikama (npr. naizmjeničnom primjenom kompresa, vatenih jastučića, uređaja za usisavanje).

Za primjenu pomoću raspršivača i specifične preporuke o potrebnoj udaljenosti od tkiva prema vrsti kirurškog postupka, vidjeti dijelove 4.4 i 6.6.

4.3 Kontraindikacije

VeraSeal se ne smije primijeniti intravaskularno.

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

VeraSeal se ne smije upotrebljavati za liječenje teškog ili brzog arterijskog krvarenja.

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.

Mjere opreza pri uporabi

Samo za epilezijsku primjenu. Ne primjenjivati intravaskularno.

Ako se pripravak nehotice primijeni intravaskularno, mogu se dogoditi po život opasne tromboembolijske komplikacije (vidjeti dio 4.8).

VeraSeal se smije primijeniti raspršivanjem samo ako je moguće točno procijeniti udaljenost raspršivanja, osobito u laparaskopskim postupcima. Udaljenost raspršivača od tkiva treba biti unutar raspona koji je preporučio nositelj odobrenja za VeraSeal (vidjeti dio 6.6).

Prilikom primjene pomoćnih nastavaka, treba se pridržavati uputa za njihovu upotrebu.

Prije primjene VeraSeala mora se paziti da su dijelovi tijela izvan predviđenog područja primjene dovoljno zaštićeni (prekriveni) kako bi se spriječilo lijepljenje tkiva na neželjenim mjestima.

VeraSeal treba primijeniti u tankom sloju. Prekomjerna debljina ugruška može negativno utjecati na djelotvornost lijeka i proces cijeljenja rane.

Nema odgovarajućih podataka koji bi podržali primjenu ovog lijeka za lijepljenje tkiva, u neurokirurgiji, za liječenje krvarenja upotrebom fleksibilnog endoskopa ili kod gastrointestinalnih anastomoza.

Reakcije preosjetljivosti

Kao i sa svakim proteinskim lijekom, moguće su reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa. Znakovi reakcija preosjetljivosti uključuju koprivnjaču, generaliziranu urtikariju, stezanje u prsištu, piskavo disanje, hipotenziju i anafilaksiju. Ako se pojave ti simptomi, primjenu se mora odmah prekinuti. U slučaju šoka treba primijeniti standardno medicinsko liječenje protiv šoka.

Prenosivi uzročnici bolesti

Standardne mjere za sprečavanje infekcija nastalih kao posljedica primjene lijekova pripremljenih iz ljudske krvi ili plazme uključuju odabir davatelja, probir pojedinačnih donacija i *pool*-ova plazme na specifične biljege infekcije i poduzimanje učinkovitih koraka tijekom proizvodnje kako bi se deaktivirali/uklonili virusi. Unatoč tomu, kada se primjenjuju lijekovi dobiveni iz ljudske krvi ili plazme, ne može se potpuno isključiti mogućnost prijenosa infektivnih uzročnika. To se također odnosi na nepoznate viruse ili na viruse koji se tek pojavljuju te druge patogene.

Poduzete mjere smatraju se djelotvornim za viruse s ovojnicom kao što je virus humane imunodeficijencije (HIV), virus hepatitisa B i virus hepatitisa C te za virus bez ovojnice hepatitisa A. Poduzete mjere mogu biti ograničeno djelotvorne protiv virusa bez ovojnice, kao što je parvovirus B19. Infekcija parvovirusom B19 može biti ozbiljna za trudnice (infekcija fetusa) te za osobe s imunodeficijencijom ili povećanom eritropoezom (npr. hemolitičkom anemijom).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena službena ispitivanja interakcija. Kao i kod sličnih lijekova ili otopina trombina, i kod ovog lijeka može nastupiti denaturacija nakon izlaganja otopinama koje sadrže alkohol, jod ili teške metale (npr. otopine antiseptika). Takve tvari treba ukloniti u najvećoj mogućoj mjeri prije primjene lijeka.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća i dojenje

Sigurnost primjene fibrinskih tkivnih ljepila/hemostatika tijekom trudnoće ili dojenja nije ustanovljena u kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Ispitivanja na životinjama su nedostatna da bi se procijenila sigurnost s obzirom na reprodukciju, razvoj embrija ili fetusa, tijekom gestacije te perinatalnog i postnatalnog razvoja. Stoga se proizvod smije primijeniti trudnicama i dojiljama samo ako je to izrazito potrebno.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja plodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

VeraSeal ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U bolesnika liječenih fibrinskim tkivnim ljepilima/hemostaticima, u rijetkim se slučajevima mogu javiti reakcije preosjetljivosti ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, žarenje ili bockanje na mjestu primjene, bronhospazam, zimicu, navale crvenila, generaliziranu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsištu, trnce, povraćanje, piskavo disanje). U izoliranim slučajevima te su reakcije napredovale do teške

anafilaksije. Takve reakcije osobito se mogu razviti ako se pripravak primijeni više puta ili ako se primijeni bolesnicima za koje se zna da su preosjetljivi na sastojke lijeka.

Rijetko se mogu razviti protutijela na komponente fibrinskog tkivnog ljepila/hemostatika.

Nehotična injekcija u krvnu žilu može dovesti do tromboembolijskog događaja i diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK), a postoji i rizik od anafilaktičke reakcije (vidjeti dio 4.4).

Za podatke o sigurnosti lijeka s obzirom na prenosive uzročnike bolesti vidjeti dio 4.4.

Tablični popis nuspojava

Tablica koja slijedi sastavljena je prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava (SOC) i preporučenim pojmovima.

Učestalosti su procijenjene prema sljedećem dogovoru:

- vrlo često ($\geq 1/10$)
- često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
- vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
- nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine po učestalosti nuspojave su prikazane redoslijedom prema manjoj ozbiljnosti.

Tablica 1. Učestalosti nuspojave u kliničkim ispitivanjima s VeraSealom

MedDRA – klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Infekcije i infestacije	abdominalni apsces, celulitis, apsces jetre, peritonitis, infekcija rane poslije operacije, infekcija rane, infekcija mjesta incizije, postproceduralna infekcija	manje često
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	mijelom plazma stanica	manje često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija, hemoragijska anemija, leukocitoza, leukopenija	manje često
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost*	nepoznato
Poremećaji metabolizma i prehrane	hiperglikemija, hiperkalijemija, hipokalcijemija, hipoglikemija, hipokalijemija, hipomagnezemija, hiponatrijemija, hipoproteinemija	manje često
Psihijatrijski poremećaji	anksioznost, nesanica	manje često
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, somnolencija	manje često
Poremećaji oka	konjunktivalna iritacija	manje često
Srčani poremećaji	fibrilacija atrijske, ventrikularna tahikardija	manje često
Krvožilni poremećaji	duboka venska tromboza, hipertenzija, hipotenzija	manje često

MedDRA – klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	plućna embolija, dispneja, hipoksija, pleuralni izljev, pleuritis, plućni edem, hropci, piskavo disanje	manje često
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	često
	konstipacija, flatulencija, ileus, retroperitonealni hematoma, povraćanje	manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	pruritus	često
	ekhimioza, eritem	manje često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u leđima, bol u udovima	manje često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	spazam mokraćnog mjehura, dizurija, retencija mokraće	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	zimica, hipertermija, periferni edem, bol, pireksija, hematoma na mjestu uboda u žilu	manje često
Pretrage	pozitivan test na parvovirus B19, produljeno aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, povišena alanin aminotransferaza, povišena aspartat aminotransferaza, porast bilirubina u krvi, porast glukoze u krvi, povišen međunarodni normalizirani omjer, produljeno protrombinsko vrijeme, povišene transaminaze, smanjena količina izmokrene mokraće	manje često
	prisutno protutijelo specifično za lijek*	nepoznato
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	bol tijekom postupka	često
	dehiscencija abdominalne rane, postproceduralno curenje žuči, kontuzija, eritem na mjestu incizije, bol na mjestu incizije, postproceduralna hemoragija, proceduralna hipotenzija, komplikacija vaskularnog presatka, tromboza vaskularnog presatka, iscjedak iz rane	manje često
*Sve ove nuspojave učinak su skupine lijekova. Nijedna nije zabilježena u kliničkim ispitivanjima; stoga nije moguće ustanoviti učestalost.		

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

U slučaju predoziranja bolesnike treba pažljivo pratiti zbog znakova ili simptoma nuspojava i započeti s odgovarajućim simptomatskim liječenjem i potpornim mjerama.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihemoragici, lokalni hemostatici, ATK oznaka: B02BC

Mehanizam djelovanja

Fibrinski adhezijski sustav pokreće završnu fazu fiziološkog zgrušavanja krvi. Pretvorba fibrinogena u fibrin događa se cijepanjem fibrinogena u monomere fibrina i fibrinopeptide. Fibrinski monomeri se skupljaju i oblikuju fibrinski ugrušak. Faktor XIIIa, koji nastaje aktivacijom faktora XIII trombinom, ukriženo povezuje fibrin. Kalcijevi ioni potrebni su za oboje; i za pretvorbu fibrinogena i za križno povezivanje fibrina.

Kako napreduje cijeljenje rane, povećava se fibrinolitička aktivnost potaknuta plazminom i započinje razgradnja fibrina na njegove razgradne produkte.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Randomizirana, jednostruko slijepa klinička ispitivanja provedena s VeraSealom u ispitanika podvrgnutih kirurškim postupcima koji su uključivali vaskularno, parenhimalno tkivo te meko tkivo, dokazala su hemostazu i potporu šavovima u vaskularnoj kirurgiji. Svako od ta 3 ispitivanja odnosilo se na određenu vrstu kirurškog zahvata i uključivalo je većinom odrasle ispitanike.

U vaskularno kirurško ispitivanje bilo je uključeno 225 ispitanika koji su podvrgnuti vaskularnim kirurškim postupcima uz primjenu politetrafluoroetilenskog materijala za presatke u arterijskoj termino-lateralnoj anastomozi ili za vaskularni pristup arterijskoj anastomozi na gornjim udovima. Srednja vrijednost dobi ispitivane populacije i standardna devijacija iznosila je 63,2 (9,5) godina. Najčešće vrste kirurških zahvata bile su ugradnja femoralno-poplitealne prenosnice, vaskularni pristup za hemodijalizu na gornjem ud i ugradnja ilio-femoralne prenosnice. VeraSeal se pokazao superiornijim u odnosu na kontrolnu skupinu (manualna kompresija) u postizanju hemostaze za 4 minute. Brzina hemostaze na ciljnom mjestu krvarenja za 4 minute bila je 76,1% u skupini liječenoj VeraSealom, a 22,8% u kontrolnoj skupini.

U ispitivanje kirurških zahvata na parenhimalnom tkivu bilo je uključeno 325 ispitanika koji su podvrgnuti resekciji jetre. Srednja vrijednost dobi ispitivane populacije i standardna devijacija iznosila je 57,9 (14,5) godina. VeraSeal se pokazao superiornijim u odnosu na kontrolnu skupinu (oksidirana regenerirana celuloza) u postizanju hemostaze za 4 minute. Brzina hemostaze na ciljnom mjestu krvarenja za 4 minute bila je 92,8% u skupini liječenoj VeraSealom, a 80,5% u kontrolnoj skupini.

U ispitivanje kirurških zahvata na mekom tkivu bilo je uključeno 327 ispitanika koji su podvrgnuti kirurškim zahvatima u zdjelici i retroperitonealno, postupcima abdominoplastike i mastopeksije. Srednja vrijednost dobi ispitivane populacije i standardna devijacija iznosila je 47,2 (18,4) godine. Najčešće vrste kirurških zahvata bile su jednostavne ili radikalne histerektomije, abdominoplastike i radikalne cistektomije. Pokazalo se da VeraSeal nije inferioran u odnosu na kontrolnu skupinu (oksidirana regenerirana celuloza) u postizanju hemostaze za 4 minute. Brzina hemostaze na ciljnom mjestu krvarenja za 4 minute bila je 82,8% u skupini liječenoj VeraSealom, a 77,8% u kontrolnoj skupini.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijsko, randomizirano, aktivnim lijekom kontrolirano, jednostruko slijepo kliničko ispitivanje provedeno je kako bi se procijenile sigurnost i djelotvornost VeraSeala kao dodatne potpore za postizanje hemostaze tijekom otvorenog kirurškog zahvata na parenhimu (jetrenom) ili mekom tkivu. Ukupno 178-ero djece (u dobi < 18 godina) randomizirano je i liječeno VeraSealom (n = 91) ili aktivnom kontrolom (n = 87). Od 91 ispitanika liječenog VeraSealom, 4 su bila u dobi ≤ 27 dana; 19 je bilo u dobi od ≥ 28 dana do ≤ 23 mjeseca; 32 su bila u dobi od ≥ 2 godine do ≤ 11 godina; 36 ih je

bilo u dobi od ≥ 12 godina do ≤ 17 godina. U 46-ero djece liječene VeraSealom provedeni su kirurški postupci na parenhimu (jetrenom), a u 45-ero djece kirurški postupci na mekom tkivu. VeraSeal se pokazao neinferiornim u odnosu na kontrolnu skupinu (EVICEL [tkivno ljepilo]) u postizanju hemostaze za 4 minute. Stopa hemostaze na ciljnom mjestu krvarenja u roku od 4 minute iznosila je 96,7% (88/91 ispitanika) u skupini liječenoj VeraSealom, a 95,4% (83/87) u kontrolnoj skupini.

Dodatno, u 3 prethodno opisana ispitivanja provedena većinom u odraslih ispitanika, u kojima se VeraSeal procjenjivao s obzirom na određenu vrstu kirurškog zahvata, VeraSealom je bilo liječeno 11 pedijatrijskih ispitanika u dobi od 16 godina ili mlađih.

5.2 Farmakokinetička svojstva

VeraSeal je namijenjen samo za epilezijsku primjenu. Intravaskularna primjena je kontraindicirana. Posljedično tomu, nisu provedena intravaskularna farmakokinetička ispitivanja na ljudima.

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i akutne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Štrcaljka s ljudskim fibrinogenom:

natrijev citrat dihidrat
natrijev klorid
arginin
izoleucin
natrijev glutamat
voda za injekcije

Štrcaljka s ljudskim trombinom:

kalcijev klorid
ljudski albumin
natrijev klorid
glicin
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Poslije odmrzavanja a prije upotrebe, lijek se može držati najviše 7 dana na 2 °C – 8 °C ili 24 sata na temperaturi ispod 25 °C ako ostane u neotvorenom, nepropusno zatvorenom originalnom pakiranju.

Rok valjanosti u primjeni: kad se otvori blister pakiranje, VeraSeal treba upotrijebiti odmah.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

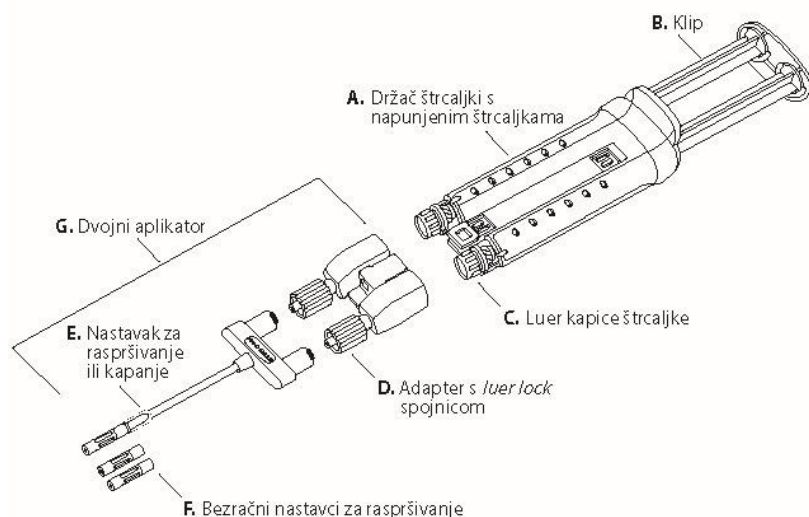
Čuvati i prevoziti zamrznuto (na -18 °C ili nižoj temperaturi). Hladni lanac čuvanja (na -18 °C ili nižoj temperaturi) ne smije se prekinuti do upotrebe. Sterilizirano blister pakiranje čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Nakon odmrzavanja nemojte ponovno zamrzavati. Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja lijeka te nakon prvog otvaranja vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

VeraSeal se isporučuje kao komplet za jednokratnu primjenu koji sadrži dvije napunjene štrcaljke (staklo tipa I) s gumenim čepovima, od kojih svaka sadrži sterilnu zamrznutu otopinu, a nalaze se na zajedničkom držaču štrcaljki.

Uz lijek se dobije dvojni aplikator za primjenu lijeka raspršivanjem ili kapanjem, i dva dodatna bezračna nastavka za raspršivanje. Bezračni nastavci za raspršivanje rendgenski su vidljivi. Prikaz aplikatora nalazi se u nastavku.



VeraSeal je dostupan u sljedećim veličinama pakiranja:

- VeraSeal 2 ml (sadrži 1 ml ljudskog fibrinogena i 1 ml ljudskog trombina)
- VeraSeal 4 ml (sadrži 2 ml ljudskog fibrinogena i 2 ml ljudskog trombina)
- VeraSeal 6 ml (sadrži 3 ml ljudskog fibrinogena i 3 ml ljudskog trombina)
- VeraSeal 10 ml (sadrži 5 ml ljudskog fibrinogena i 5 ml ljudskog trombina)

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za upotrebu opisane su i u dijelu namijenjenom zdravstvenim radnicima u sklopu upute o lijeku.

Pregled metoda odmrzavanja i čuvanja nakon odmrzavanja prikazan je u tablici 2.

Tablica 2. Odmrzavanje i čuvanje nakon odmrzavanja

Metoda odmrzavanja	Vrijeme odmrzavanja prema veličini pakiranja		Čuvanje nakon odmrzavanja
	od 2 ml i 4 ml	od 6 ml i 10 ml	

U hladnjaku (2 – 8 °C)	Najmanje 7 sati	Najmanje 10 sati	7 dana na 2 – 8 °C (u hladnjaku) u originalnom pakiranju ILI 24 sata na temperaturi ispod 25 °C u originalnom pakiranju
Odmrzavanje na 20 – 25 °C	Najmanje 70 minuta	Najmanje 90 minuta	
U sterilnoj vodenoj kupelji (37 °C) u sterilnom polju	Najmanje 5 minuta. Ne smije biti dulje od 10 minuta.	Najmanje 5 minuta. Ne smije biti dulje od 10 minuta.	Primijeniti odmah tijekom kirurškog zahvata.

- **Poželjne metode odmrzavanja**

Odmrzavanje u hladnjaku

1. Izvadite kutiju iz zamrzivača i stavite je da se odmrzava u hladnjaku na 2 – 8 °C, i to:
pakiranja od 2 ml i 4 ml najmanje 7 sati
pakiranja od 6 ml i 10 ml najmanje 10 sati.

Poslije odmrzavanja lijek nije potrebno zagrijavati za primjenu.

Poslije odmrzavanja otopine moraju biti bistre ili lagano opalescentne i bezbojne do blijedo žute.

Nemojte upotrijebiti otopine koje su zamućene ili sadrže talog.

Odmrzavanje na 20 – 25 °C

Izvadite kutiju iz zamrzivača, otvorite je i izvadite dva blister pakiranja.

Blister pakiranje s dvojnim aplikatorom ostavite na ravnoj površini pri temperaturi 20 – 25 °C sve dok fibrinsko ljepilo ne bude spremno za primjenu.

Blister pakiranje s VeraSeal napunjenim štrcaljkama odmrznite na temperaturi 20 – 25 °C pridržavajući se ovih koraka:

1. Blister pakiranje u kojemu se nalazi držač štrcaljki s napunjenim štrcaljkama odložite na ravnu površinu pri temperaturi 20 °C – 25 °C, i to:
pakiranja od 2 ml i 4 ml tijekom najmanje 70 minuta
pakiranja od 6 ml i 10 ml tijekom najmanje 90 minuta.

Poslije odmrzavanja lijek nije potrebno zagrijavati za primjenu.

Poslije odmrzavanja otopine moraju biti bistre ili lagano opalescentne i bezbojne do blijedo žute. Otopine koje su zamućene ili sadrže talog ne smiju se upotrijebiti.

Čuvanje poslije odmrzavanja

Ako je nakon odmrzavanja komplet koji sadrži VeraSeal držač štrcaljki s napunjenim štrcaljkama i dvojni aplikator ostao u neotvorenom originalnom pakiranju, može se čuvati do 7 dana u hladnjaku na temperaturi 2 °C – 8 °C ili 24 sata na temperaturi ispod 25 °C. Čim se blister pakiranja otvore VeraSeal treba upotrijebiti odmah, a neupotrijebljeni sadržaj baciti.

Odmrznuti lijek nemojte ponovno zamrzavati.

Upute za postupak prijenosa

1. Nakon odmrzavanja, uzmite blister pakiranje s površine na temperaturi 20 – 25 °C ili ga izvadite iz hladnjaka s temperature 2 °C – 8 °C.
2. Otvorite blister pakiranje i provjerite jesu li VeraSeal napunjene štrcaljke potpuno odmrznute. Omogućite drugoj osobi da VeraSeal držač štrcaljki s napunjenim štrcaljkama

prenese u sterilno polje. Vanjski dio blister pakiranja ne smije doći u dodir sa sterilnim poljem. Pogledajte sliku 1.



Slika 1

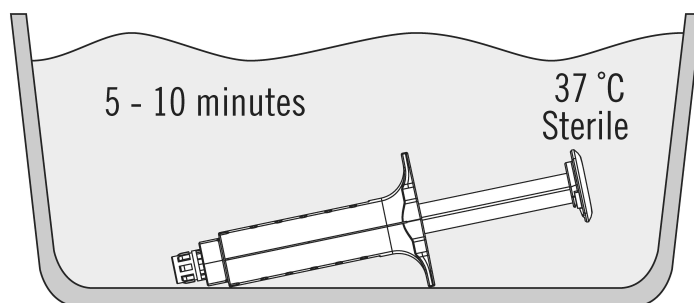
- **Odmrzavanje u sterilnoj vodenoj kupelji (brzi način)**

Izvadite kutiju iz zamrzivača, otvorite je i izvadite dva blister pakiranja. Blister pakiranje s dvojnim aplikatorom ostavite na ravnoj površini pri temperaturi 20 – 25 °C sve dok fibrinsko ljepilo ne bude spremno za primjenu.

Napunjene VeraSeal štrcaljke odmrznite u sterilnom polju u sterilnoj termostatisanoj vodenoj kupelji pri temperaturi od 37 ±2 °C pridržavajući se ovih koraka:

NAPOMENA: Kad se blister pakiranje otvori, VeraSeal treba primijeniti odmah. Upotrebom sterilne tehnike izbjegnite mogućnost kontaminacije zbog nepravilnog rukovanja i točno se pridržavajte koraka opisanih u nastavku. Luer kapicu štrcaljke nemojte skinuti prije nego što odmrzavanje završi i dvojni aplikator bude pripremljen za spajanje.

1. Otvorite blister pakiranje tako da omogućite drugoj osobi da VeraSeal držač štrcaljki s napunjenim štrcaljkama prenese u sterilno polje. Vanjska strana blister pakiranja ne smije doći u dodir sa sterilnim poljem. Pogledajte sliku 1.
2. Držač štrcaljki s napunjenim štrcaljkama stavite izravno u sterilnu vodenu kupelj pazeći da bude potpuno uronjen u vodu. Pogledajte sliku 2.
3. Za pakiranja od 2 ml, 4 ml, 6 ml i 10 ml, vrijeme potrebno za odmrzavanje pri temperaturi od 37 °C iznosi približno 5 minuta, s tim da na toj temperaturi pakiranje ne smije ostati duže od 10 minuta.
Temperatura vodene kupelji ne smije prelaziti 39 °C.
4. Poslije odmrzavanja držač štrcaljki s napunjenim štrcaljkama obrišite sterilnom kirurškom gazom.



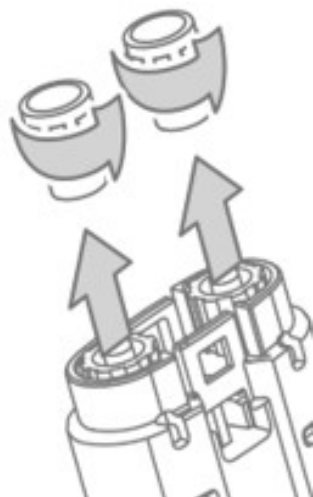
Slika 2

Provjerite jesu li VeraSeal napunjene štrcaljke potpuno odmrznute. Poslije odmrzavanja otopine moraju biti bistre ili lagano opalescentne i bezbojne do blijedo žute. Nemojte upotrijebiti otopinu koja je zamućena ili sadrži talog.

VeraSeal primijenite odmah, a neupotrijebljeni sadržaj bacite.

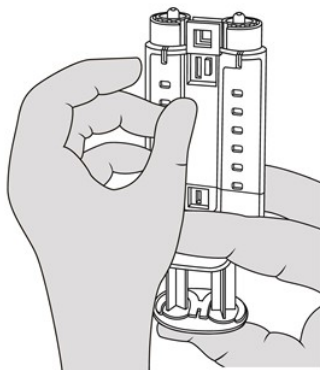
- **Upute za spajanje aplikatora**

1. Otvorite blister pakiranje tako da omogućite drugoj osobi da VeraSeal dvojni aplikator i dva dodatna bezračna nastavka za raspršivanje prenese u sterilno polje. Vanjska strana blister pakiranja ne smije doći u dodir sa sterilnim poljem.
2. VeraSeal držač štrcaljki uhvatite tako da su *luer* kapice štrcaljki okrenute prema gore. Pogledajte sliku 3.
3. Odvrnite i bacite *luer* kapice sa štrcaljke s fibrinogenom i štrcaljke s trombinom. Pogledajte sliku 3.



Slika 3

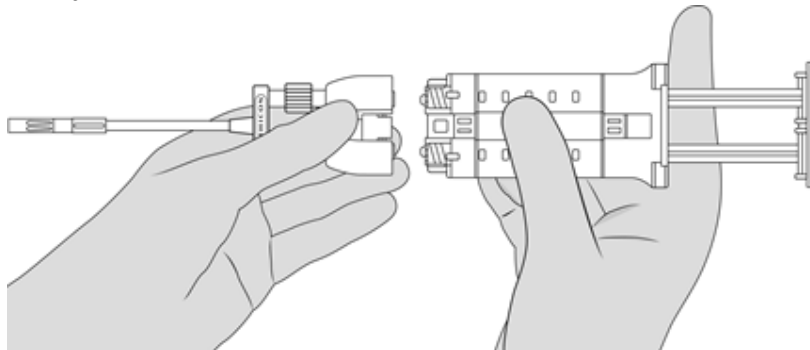
4. Držač štrcaljki držite tako da su *luer* spojnice okrenute prema gore. Da biste uklonili mjehuriće zraka iz štrcaljki, lagano udarite postrance po držaču štrcaljki jednom ili dvaput držeći ga u uspravnom položaju i lagano potisnite klip kako biste istisnuli zrak. Pogledajte sliku 4.



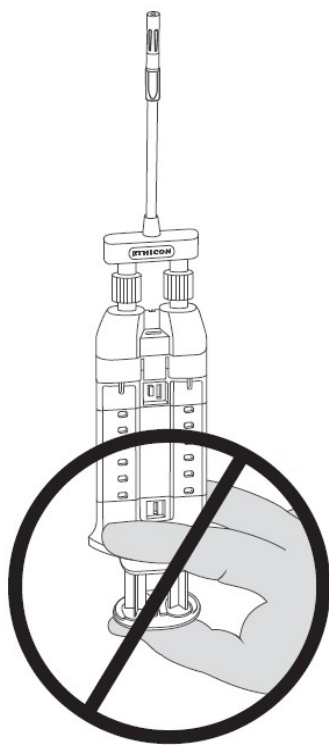
Slika 4

5. Pričvrstite dvojni aplikator. Pogledajte sliku 5.

NAPOMENA: Nemojte potiskivati klip tijekom postupka spajanja ili prije primjene lijeka jer će se time dvije biološke komponente prerano izmiješati u bezračnom nastavku za raspršivanje i oblikovati fibrinski ugrušak koji će spriječiti primjenu lijeka. Pogledajte sliku 6.



Slika 5



Slika 6

6. Zategnite *luer lock* i provjerite je li dvojni aplikator čvrsto spojen. Uređaj je sada spreman za upotrebu.
- **Primjena**

VeraSeal primijenite pomoću isporučenog držača štrcaljki i klipa.

VeraSeal primijenite pomoću dvojnog aplikatora priloženog uz lijek. Možete upotrijebiti i druge nastavke za aplikator s oznakom CE, namijenjene specifično za primjenu s VeraSealom (uključujući instrumente za primjenu u otvorenim kirurškim postupcima i laparoskopiji). Za upotrebu priloženog dvojnog aplikatora slijedite prethodno opisane upute za spajanje. Za upotrebu drugih nastavaka za aplikator, slijedite upute za upotrebu priložene uz te nastavke za aplikator.

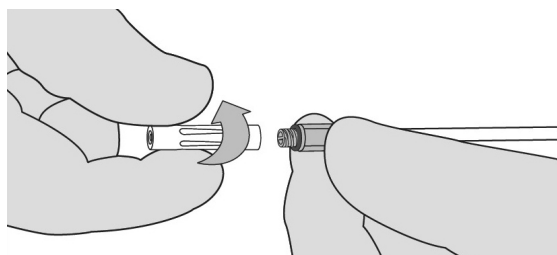
Primjena raspršivanjem

1. Uzmite dvojni aplikator i savinite ga u željeni položaj. Nastavak će zadržati svoj oblik.
2. Bezračni nastavak za raspršivanje postavite najmanje 2 cm od ciljnog tkiva. Čvrstim ujednačenim potiskivanjem klipa raspršite fibrinsko ljepilo. Udaljenost povećavajte koliko je potrebno da biste prekrili željenu površinu ciljnog područja.
3. U slučaju da se iz nekog razloga raspršivanje zaustavi, zamijenite bezračni nastavak za raspršivanje prije nego što nastavite primjenu, jer se u bezračnom nastavku za raspršivanje može stvoriti ugrušak. Da biste zamijenili bezračni nastavak za raspršivanje, odmaknite uređaj od bolesnika i odvrnite upotrijebljeni nastavak. Pogledajte sliku 7. Iskorišteni bezračni nastavak za raspršivanje odložite podalje od rezervnih bezračnih nastavaka. Završni dio aplikatora obrišite suhom ili vlažnom sterilnom kirurškom gazom. Zatim spojite novi (rezervni) bezračni nastavak za raspršivanje koji je bio priložen u pakiranju i provjerite prije primjene je li čvrsto spojen.

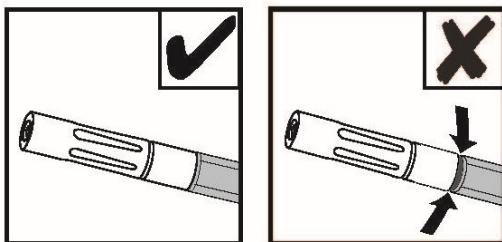
NAPOMENA: Ako je bezračni nastavak za raspršivanje pravilno spojen, crveni indikator neće biti vidljiv. Pogledajte sliku 8.

NAPOMENA: Ako se u bezračnom nastavku za raspršivanje nalazi fibrinski ugrušak, nemojte ga pokušati istisnuti daljnjim potiskivanjem klipa; aplikator bi inače mogao postati neupotrebljiv.

NAPOMENA: Nemojte podrezivati dvojni aplikator da ne ogolite unutarnju žicu.



Slika 7



Slika 8

Primjena kapanjem

1. Bezračni nastavak za raspršivanje odvrnite s nastavka za primjenu raspršivanjem i kapanjem i uklonite ga. Pogledajte sliku 7.
2. Uхватite i savinite nastavak za primjenu kapanjem do željenog položaja. Nastavak će zadržati svoj oblik.
3. Tijekom kapanja, završetak nastavka za primjenu kapanjem držite što je bliže moguće površini tkiva, ali da ne dodiruje tkivo.
4. Nanesite pojedinačne kapi na površinu područja predviđenog za primjenu. Kako bi se spriječilo nekontrolirano zgrušavanje, pustite da se kapi odvajaju jedna od druge i od vrha nastavka za primjenu kapanjem.

NAPOMENA: Kada ste nastavak za primjenu kapanjem skinuli s adaptera, nemojte ga ponovno spajati; unutar nastavka bi se inače mogao oblikovati ugrušak pa bi aplikator mogao postati neupotrebljiv.

- **Zbrinjavanje**

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

EU/1/17/1239/001-004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 10. studenoga 2017.
Datum posljednje obnove odobrenja: 19. rujna 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) 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(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

Instituto Grifols, S.A.
Polígono Levante
c/Can Guasc 2
Barcelona
08150 Parets del Vallès
ŠPANJOLSKA

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Instituto Grifols, S.A.
Polígono Levante
c/Can Guasc 2
Barcelona
08150 Parets del Vallès
ŠPANJOLSKA

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 ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva 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).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA [2 ml, 4 ml, 6 ml i 10 ml]

1. NAZIV LIJEKA

VeraSeal otopine za tkivno ljepilo

ljudski fibrinogen / ljudski trombin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Komponenta 1: 1 ml ljudskog fibrinogena (80 mg/ml)

Komponenta 2: 1 ml ljudskog trombina (500 IU/ml)

Komponenta 1: 2 ml ljudskog fibrinogena (80 mg/ml)

Komponenta 2: 2 ml ljudskog trombina (500 IU/ml)

Komponenta 1: 3 ml ljudskog fibrinogena (80 mg/ml)

Komponenta 2: 3 ml ljudskog trombina (500 IU/ml)

Komponenta 1: 5 ml ljudskog fibrinogena (80 mg/ml)

Komponenta 2: 5 ml ljudskog trombina (500 IU/ml)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:

ljudski fibrinogen – natrijev citrat dihidrat, natrijev klorid, arginin, izoleucin, natrijev glutamat, voda za injekcije.

ljudski trombin – kalcijev klorid, ljudski albumin, natrijev klorid, glicin, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopine za tkivno ljepilo

2 ml

4 ml

6 ml

10 ml

Dvije napunjene štrcaljke na zajedničkom držaču štrcaljki.

1 dvojni aplikator s 2 dodatna bezračna nastavka za raspršivanje.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za epilezijsku primjenu

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

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti zamrznuto (na -18 °C ili nižoj temperaturi).

Potpuno odmrznuti prije primjene. Odmrznuti lijek ne smije se ponovno zamrzavati.

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

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

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

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

13. BROJ SERIJE

Lot

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 ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BLISTERU [2 ml, 4 ml, 6 ml i 10 ml]

1. NAZIV LIJEKA

VeraSeal otopine za tkivno ljepilo

ljudski fibrinogen / ljudski trombin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Komponenta 1: 1 ml ljudskog fibrinogena (80 mg/ml)

Komponenta 2: 1 ml ljudskog trombina (500 IU/ml)

Komponenta 1: 2 ml ljudskog fibrinogena (80 mg/ml)

Komponenta 2: 2 ml ljudskog trombina (500 IU/ml)

Komponenta 1: 3 ml ljudskog fibrinogena (80 mg/ml)

Komponenta 2: 3 ml ljudskog trombina (500 IU/ml)

Komponenta 1: 5 ml ljudskog fibrinogena (80 mg/ml)

Komponenta 2: 5 ml ljudskog trombina (500 IU/ml)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopine za tkivno ljepilo

2 ml

4 ml

6 ml

10 ml

Dvije napunjene štrcaljke na zajedničkom držaču štrcaljki.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za epilezijsku primjenu

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

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

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti zamrznuto (na -18 °C ili nižoj temperaturi).

Potpuno odmrznuti prije primjene. Odmrznuti lijek ne smije se ponovno zamrzavati.

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**

Instituto Grifols, S.A.

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**13. BROJ SERIJE**

Lot

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

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA ŠTRCALJKI – LJUDSKI FIBRINOGEN (1 ml, 2 ml, 3 ml i 5 ml)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

VeraSeal otopine za tkivno ljepilo
Komponenta 1: fibrinogen 80 mg/ml
Epilezijski

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml
2 ml
3 ml
5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA NA ŠTRCALJKI – LJUDSKI TROMBIN (1 ml, 2 ml, 3 ml i 5 ml)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

VeraSeal otopine za tkivno ljepilo
Komponenta 2; trombin 500 IU/ml
Epilezijski

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml
2 ml
3 ml
5 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

VeraSeal otopine za tkivno ljepilo ljudski fibrinogen / ljudski trombin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati 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. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

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

1. Što je VeraSeal i za što se koristi

VeraSeal sadrži ljudski fibrinogen i ljudski trombin, dva proteina izdvojena iz krvi koja izmiješana stvaraju fibrinski ugrušak.

VeraSeal se primjenjuje kao tkivno ljepilo u bolesnika podvrgnutih kirurškom zahvatu. Nanosi se na površinu tkiva koje krvari, kako bi se smanjilo krvarenje za vrijeme i poslije operacije kada standardne kirurške tehnike nisu dovoljne.

VeraSeal je indiciran u svim dobnim skupinama.

2. Što morate znati prije liječenja VeraSealom

Kirurg Vam ne smije primijeniti VeraSeal

- ako ste alergični na ljudski fibrinogen ili ljudski trombin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

VeraSeal se ne smije primijeniti u krvnu žilu.

VeraSeal se ne smije upotrijebiti za liječenje teškog ili brzog krvarenja iz arterije.

Upozorenja i mjere opreza

Alergijske reakcije su moguće. Znakovi takvih reakcija uključuju koprivnjaču, osip, stezanje u prsištu, piskavo disanje, pad krvnog tlaka (npr. ošamućenost, nesvjesticu, zamagljen vid) i anafilaksiju (teška reakcija s brzim nastupom). Ako se ovi simptomi pojave tijekom kirurškog zahvata, primjenu lijeka treba odmah prekinuti.

VeraSeal se smije primijeniti raspršivanjem samo ako je moguće točno procijeniti udaljenost raspršivanja. Udaljenost raspršivača od tkiva ne smije biti manja od preporučene.

Posebna sigurnosna upozorenja

U primjeni lijekova poput VeraSeala, koji se dobivaju iz ljudske krvi ili plazme, poduzimaju se određene mjere kako bi se spriječio prijenos infekcija na bolesnike. Te mjere uključuju pažljivo biranje davatelja krvi i plazme kako bi se osiguralo da nisu uključeni oni za koje postoji rizik da su nositelji infekcije, te testiranje svake donacije i prikupljene plazme na znakove prisutnosti virusa/infekcije. Također, u obradu krvi ili plazme proizvođači uključuju korake kojima se može deaktivirati ili ukloniti viruse. Unatoč tim mjerama, kada se primjenjuju lijekovi pripremljeni iz ljudske krvi ili plazme, ne može se potpuno isključiti mogućnost prijenosa infekcije. To se također odnosi na bilo kakve nepoznate viruse ili na viruse koji se tek pojavljuju ili na druge vrste infekcija.

Poduzete mjere smatraju se djelotvornim za viruse s ovojnicom kao što je virus humane imunodeficijencije (HIV), virus hepatitisa B i virus hepatitisa C te za virus bez ovojnice hepatitisa A. Poduzete mjere mogu imati ograničenu djelotvornost protiv virusa bez ovojnice, kao što je parvovirus B19. Infekcija parvovirusom B19 može biti ozbiljna za trudnice (infekcija fetusa) te za osobe s oslabljenim imunim sustavom ili za one koji imaju neku vrstu anemije (npr. bolest srpastih stanica ili hemolitičku anemiju).

Izričito se preporučuje da Vam se kod svake primjene VeraSeala u karton bolesnika zabilježi naziv lijeka i broj serije, kako bi se mogla sačuvati evidencija o primijenjenim serijama lijeka.

Djeca i adolescenti

VeraSeal se primjenjuje u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i VeraSeal

Na ovaj lijek može utjecati dodir s otopinama koje sadrže alkohol, jod ili teške metale (npr. antiseptičke otopine).

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije liječenja ovim lijekom. Liječnik će odlučiti smije li Vas se liječiti VeraSealom.

3. Kako primjenjivati VeraSeal

Upotreba VeraSeala ograničena je na kirurge s iskustvom koji su uvježbani za primjenu VeraSeala.

Za vrijeme operacije kirurg će pomoću aplikatora nanijeti VeraSeal na površinu krvnih žila ili na površinu unutarnjih organa. Aplikator omogućuje istodobnu primjenu jednakih količina obiju komponenti VeraSeala i osigurava njihovo ujednačeno miješanje, što je važno za postizanje najpovoljnijeg djelovanja tkivnog ljepila.

Količina VeraSeala koja će biti primijenjena ovisi o više čimbenika, uključujući vrstu kirurškog zahvata, veličinu površine koju treba liječiti tijekom operacije i način na koji se VeraSeal primjenjuje. Kirurg će odlučiti koja je količina odgovarajuća i nanijet će upravo onoliko koliko je dovoljno da stvori tanki, ujednačeni sloj. Ako se to ne čini dovoljnim, može se nanijeti drugi sloj.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

VeraSeal sadrži komponentu fibrinskog tkivnog ljepljiva. Fibrinska tkivna ljepljiva mogu u rijetkim slučajevima (u do 1 na 1000 osoba), prouzročiti alergijsku reakciju. Ako Vam se pojavi alergijska reakcija, možete imati jedan ili više sljedećih simptoma: oticanje ispod kože (angioedem), osip na koži, koprivnjača ili uzdignute promjene na koži, stezanje u prsnoj koži, zimicu, navale crvenila, glavobolju, niski krvni tlak, letargiju, mučninu, nemir, povećani broj srčanih otkucaja, trnce, povraćanje ili piskavo disanje. U izoliranim slučajevima te reakcije mogu napredovati u tešku alergijsku reakciju. Takve reakcije osobito se mogu opaziti ako se pripravak nanosi više puta ili ako je primijenjen bolesnicima za koje se zna da su alergični na sastojke proizvoda. Ako osjetite bilo koji od tih simptoma nakon kirurškog zahvata, morate se odmah posavjetovati s liječnikom ili kirurgom.

Postoji također i teoretska mogućnost da Vaš imunosni sustav proizvede proteine koji će napasti VeraSeal, a to može ometati zgrušavanje krvi. Učestalost ove vrste događaja nije poznata.

U slučaju da ovaj lijek slučajno dospije u krvnu žilu, može doći do nastanka krvnih ugrušaka, uključujući i diseminiranu intravaskularnu koagulaciju (kada se krvni ugrušci stvaraju u svim krvnim žilama u tijelu). Postoji i rizik od teške alergijske reakcije.

Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima s VeraSealom uključuju:

Najozbiljnije nuspojave

Manje česte nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba):

- apsces u trbuhu (oticanje u području trbuha prouzročeno infekcijom)
- dehiscencija rane na trbuhu (otvaranje rane zbog nepotpunog cijeljenja)
- curenje žuči (tekućine koju proizvode jetra) nakon postupka
- celulitis (infekcija kože)
- duboka venska tromboza (krvni ugrušci u krvnim žilama)
- apsces jetre (oticanje područja jetre prouzročeno infekcijom)
- peritonitis (upala trbušne stijenke)
- pozitivni test na parvovirus B19 (laboratorijski nalazi pokazuju infekciju virusom)
- infekcija rane poslije operacije
- plućna embolija (ugrušci krvi u krvnim žilama pluća)
- infekcija rane

Ostale nuspojave

Često (mogu se pojaviti u do 1 od 10 osoba):

- mučnina
- bol prouzročen operacijom
- pruritus (svrbež)

Manje često (mogu se pojaviti u do 1 od 100 osoba):

- anemija (nedovoljan broj crvenih krvnih stanica)
- tjeskoba
- treperenje srčanih pretklijetki (nepravilni srčani otkucaji)
- bol u leđima
- grč mokraćnog mjehura
- zimica
- nadraženost spojnice oka (nadraženost oka)
- zatvor
- kontuzija (modrica)
- smanjeno mokrenje (smanjeno stvaranje mokraće)
- zaduha (otežano disanje)

- dizurija (bolno ili otežano mokrenje)
- ekhimoza (podljevi)
- eritem (crvenilo kože)
- nadutost
- glavobolja
- visoka tjelesna temperatura
- visok ili nizak krvni tlak
- velik ili mali broj bijelih krvnih stanica
- visoke razine kalija u krvi
- ileus (opstrukcija crijeva)
- narušeno zgrušavanje krvi
- eritem na mjestu incizije (crvenilo kože na mjestu reza)
- infekcija mjesta reza
- povišeni bilirubin u krvi
- povišene razine jetrenih enzima
- povišene ili snižene razine glukoze u krvi
- nesanica
- nizak krvni tlak zbog zahvata
- niske razine kalcija u krvi
- niske razine magnezija u krvi
- niske razine kisika u krvi
- niske razine kalija u krvi
- niske razine proteina u krvi
- mali broj crvenih krvnih stanica prouzročen gubitkom krvi
- niske razine natrija u krvi
- periferni edem (nakupljanje tekućine)
- neodređeni bol
- bol na mjestu reza
- bol u udovima
- mijelom plazma stanica (rak krvnih stanica)
- pleuralni izljev (abnormalna količina tekućine oko pluća)
- pleuritis (upala plućne stijenke)
- postproceduralna hemoragija (krvarenje poslije zahvata)
- postproceduralna infekcija (infekcija poslije zahvata)
- plućni edem (prekomjerna količina vodenaste tekućine u plućima)
- retroperitonejski hematoma (nakupljanje krvi u trbuhu)
- hropci (hroptavi zvuk u plućima)
- pospanost
- zadržavanje mokraće
- komplikacija vaskularnog presatka (komplikacija prenosnice žile)
- tromboza vaskularnog presatka (krvni ugrušak u prenosnici žile)
- ventrikularna tahikardija (brzi srčani otkucaji)
- hematoma na mjestu uboda u žilu (podljev na mjestu uboda u žilu)
- povraćanje
- piskavo disanje
- iscjedak iz rane

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili kirurga. 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 VeraSeal

VeraSeal se mora čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

Čuvati i prevoziti zamrznuto (na -18 °C ili nižoj temperaturi). Hladni lanac čuvanja ne smije se prekinuti do upotrebe. Sterilizirano blister pakiranje čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti. Potpuno odmrznuti prije primjene. Odmrznuti lijek ne smije se ponovno zamrzavati. Poslije odmrzavanja a prije upotrebe, lijek se može držati najviše 7 dana na 2 °C – 8 °C ili 24 sata na temperaturi ispod 25 °C.

Kad se blister pakiranje otvori, VeraSeal treba primijeniti odmah.

Lijek se ne smije primijeniti ako su otopine zamućene ili sadrže talog.

Baciti ako je pakiranje oštećeno.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što VeraSeal sadrži

Djelatne tvari su:

- komponenta 1: ljudski fibrinogen
- komponenta 2: ljudski trombin

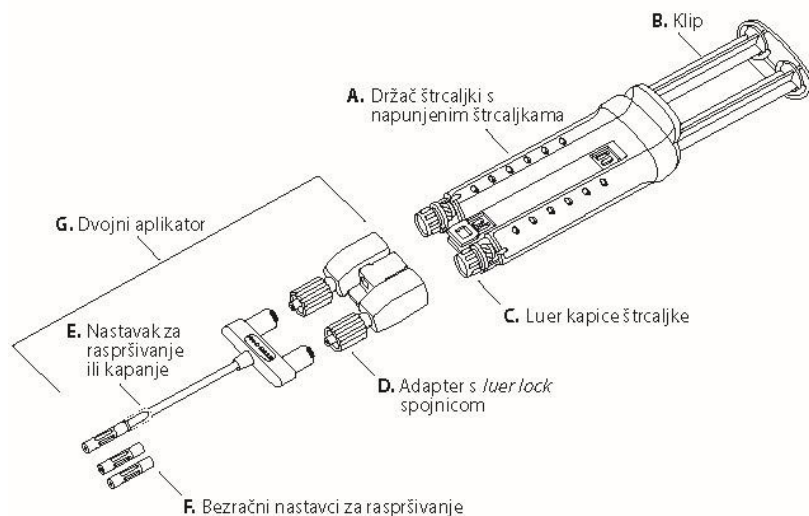
Drugi sastojci su:

- komponenta 1: natrijev citrat dihidrat, natrijev klorid, arginin, izoleucin, natrijev glutamat, voda za injekcije
- komponenta 2: kalcijev klorid, ljudski albumin, natrijev klorid, glicin, voda za injekcije.

Kako VeraSeal izgleda i sadržaj pakiranja

VeraSeal je u obliku otopina za ljepilo. Isporučuje se kao komplet za jednokratnu primjenu koji sadrži dvije napunjene štrcaljke na zajedničkom držaču. Zamrznute otopine. Poslije odmrzavanja otopine su bistre ili lagano opalescentne i bezbojne ili blijedo žute.

Uz lijek se dobije dvojni aplikator za primjenu raspršivanjem ili kapanjem, i dva dodatna bezračna nastavka za raspršivanje. Bezračni nastavci za raspršivanje rendgenski su vidljivi. Pogledajte prikaz aplikatora u nastavku.



VeraSeal je dostupan u sljedećim veličinama pakiranja:

- VeraSeal 2 ml (sadrži 1 ml ljudskog fibrinogena i 1 ml ljudskog trombina)
- VeraSeal 4 ml (sadrži 2 ml ljudskog fibrinogena i 2 ml ljudskog trombina)
- VeraSeal 6 ml (sadrži 3 ml ljudskog fibrinogena i 3 ml ljudskog trombina)
- VeraSeal 10 ml (sadrži 5 ml ljudskog fibrinogena i 5 ml ljudskog trombina)

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

FR
Johnson & Johnson Medical S.A.S.
Tél: +33 (0)1 55 00 22 33

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

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

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

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>

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Doziranje i način primjene

Primjena VeraSeala ograničena je na kirurge s iskustvom koji su uvježbani za primjenu ovoga lijeka.

Volumen VeraSeala za primjenu i učestalost primjene treba uvijek odrediti prema osnovnim kliničkim potrebama bolesnika.

Doza koju treba primijeniti određena je varijablama koje uključuju, ali nisu ograničene samo na njih, vrstu kirurške intervencije, veličinu površine i način namjeravane primjene te broj primjena.

Nadležni liječnik mora primjenu lijeka prilagoditi svakom bolesniku pojedinačno. U kliničkim ispitivanjima, individualne doze obično su se kretale u rasponu od 0,3 do 12 ml. Za druge postupke mogu biti potrebni veći volumeni.

Početni volumen lijeka za primjenu na odabrano anatomsko mjesto ili ciljnu površinu treba biti dovoljan da potpuno prekrije odabrano područje. VeraSeal treba nanijeti u tankom sloju. Ako je potrebno, primjena se može ponoviti.

Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

Posebne mjere opreza

Samo za epilezijsku primjenu. Ne primjenjivati intravaskularno.

Ako se pripravak nehotice primijeni intravaskularno, mogu se dogoditi po život opasne tromboembolijske komplikacije.

Prilikom primjene pomoćnih nastavaka, treba se pridržavati uputa za njihovu upotrebu.

Prije primjene VeraSeala mora se paziti da su dijelovi tijela izvan predviđenog područja primjene dovoljno zaštićeni (prekriveni) kako bi se spriječilo lijepljenje tkiva na neželjenim mjestima.

VeraSeal treba primijeniti u tankom sloju. Prekomjerna debljina ugruška može negativno utjecati na djelotvornost lijeka i proces cijeljenja rane.

Upute za primjenu

Pročitajte ove upute prije nego što otvorite pakiranje. Pogledajte slike na kraju ove upute.

Rukovanje VeraSealom

VeraSeal dolazi spreman za upotrebu u steriliziranim pakiranjima i njime se mora rukovati sterilnom tehnikom u aseptičnim uvjetima. Bacite oštećena pakiranja jer ponovna sterilizacija nije moguća.

Pregled metoda odmrzavanja i čuvanja nakon odmrzavanja prikazan je u tablici 1.

Tablica 1. Odmrzavanje i čuvanje nakon odmrzavanja

Metoda odmrzavanja	Vrijeme odmrzavanja prema veličini pakiranja		Čuvanje nakon odmrzavanja
	od 2 ml i 4 ml	od 6 ml i 10 ml	
U hladnjaku (2 – 8 °C)	Najmanje 7 sati	Najmanje 10 sati	7 dana na 2 – 8 °C (u hladnjaku) u originalnom pakiranju ILI 24 sata na temperaturi ispod 25 °C u originalnom pakiranju
Odmrzavanje na 20 – 25 °C	Najmanje 70 minuta	Najmanje 90 minuta	
U sterilnoj vodenoj kupelji (37 °C) u sterilnom polju	Najmanje 5 minuta. Ne smije biti dulje od 10 minuta.	Najmanje 5 minuta. Ne smije biti dulje od 10 minuta.	Primijeniti odmah tijekom kirurškog zahvata.

- **Poželjne metode odmrzavanja**

Odmrzavanje u hladnjaku

1. Izvadite kutiju iz zamrzivača i premjestite je u hladnjak da se odmrzava na 2 – 8 °C, i to:
pakiranja od 2 ml i 4 ml najmanje 7 sati
pakiranja od 6 ml i 10 ml najmanje 10 sati.

Poslije odmrzavanja lijek nije potrebno zagrijavati za primjenu.

Poslije odmrzavanja otopine moraju biti bistre ili lagano opalescentne i bezbojne do blijedo žute.

Nemojte upotrijebiti otopine koje su zamućene ili sadrže talog.

Odmrzavanje na 20 – 25 °C

Izvadite kutiju iz zamrzivača, otvorite je i izvadite dva blister pakiranja.

Blister pakiranje s dvojnim aplikatorom ostavite na ravnoj površini pri temperaturi 20 – 25 °C sve dok fibrinsko ljepilo ne bude spremno za primjenu.

Blister pakiranje s VeraSeal napunjenim štrcaljkama odmrznite na temperaturi 20 – 25 °C pridržavajući se ovih koraka:

1. Blister pakiranje u kojemu se nalazi držač štrcaljki s napunjenim štrcaljkama odložite na ravnu površinu pri temperaturi 20 °C – 25 °C, i to:
pakiranja od 2 ml i 4 ml tijekom najmanje 70 minuta
pakiranja od 6 ml i 10 ml tijekom najmanje 90 minuta.

Poslije odmrzavanja lijek nije potrebno zagrijavati za primjenu.

Poslije odmrzavanja otopine moraju biti bistre ili lagano opalescentne i bezbojne do blijedo žute
Otopine koje su zamućene ili sadrže talog ne smiju se upotrijebiti.

Čuvanje poslije odmrzavanja

Ako je nakon odmrzavanja komplet koji sadrži VeraSeal držač štrcaljki s napunjenim štrcaljkama i dvojni aplikator ostao u neotvorenom originalnom pakiranju, može se čuvati najviše 7 dana u hladnjaku na temperaturi 2 °C – 8 °C ili 24 sata na temperaturi ispod 25 °C. Čim se blister pakiranja otvore VeraSeal treba upotrijebiti odmah, a neupotrijebljeni sadržaj baciti.

Odmrznut lijek nemojte ponovno zamrzavati.

Upute za postupak prijenosa

1. Nakon odmrzavanja, uzmite blister pakiranje s površine na temperaturi 20 – 25 °C ili ga izvadite iz hladnjaka s temperature 2 °C – 8 °C.
2. Otvorite blister pakiranje i provjerite jesu li VeraSeal napunjene štrcaljke potpuno odmrznute. Omogućite drugoj osobi da VeraSeal držač štrcaljki s napunjenim štrcaljkama prenese u sterilno polje. Vanjski dio blister pakiranja ne smije doći u dodir sa sterilnim poljem. Pogledajte sliku 1.

- **Odmrzavanje u sterilnoj vodenoj kupelji (brzi način)**

Izvadite kutiju iz zamrzivača, otvorite je i izvadite dva blister pakiranja.

Blister pakiranje s dvojnim aplikatorom ostavite na ravnoj površini pri temperaturi 20 – 25 °C sve dok fibrinsko ljepilo ne bude spremno za primjenu.

Napunjene VeraSeal štrcaljke odmrznite u sterilnom polju u sterilnoj termostatiranoj vodenoj kupelji pri temperaturi od 37 ± 2 °C pridržavajući se ovih koraka:

NAPOMENA: Kad se blister pakiranje otvori, VeraSeal treba primijeniti odmah. Upotrebom sterilne tehnike izbjegnite mogućnost kontaminacije zbog nepravilnog rukovanja i točno se pridržavajte koraka opisanih u nastavku. *Luer* kapicu štrcaljke nemojte skinuti prije nego što odmrzavanje završi i dvojni aplikator bude pripremljen za spajanje.

1. Otvorite blister pakiranje tako da omogućite drugoj osobi da VeraSeal držač štrcaljki s napunjenim štrcaljkama prenese u sterilno polje. Vanjska strana blister pakiranja ne smije doći u dodir sa sterilnim poljem. Pogledajte sliku 1.
2. Držač štrcaljki s napunjenim štrcaljkama stavite izravno u sterilnu vodenu kupelj pazeći da bude potpuno uronjen u vodu. Pogledajte sliku 2.
3. Za pakiranja od 2 ml, 4 ml, 6 ml i 10 ml, vrijeme potrebno za odmrzavanje pri temperaturi od 37 °C iznosi približno 5 minuta, s tim da na toj temperaturi pakiranje ne smije ostati duže od 10 minuta.
Temperatura vodene kupelji ne smije prelaziti 39 °C.
4. Poslije odmrzavanja držač štrcaljki s napunjenim štrcaljkama obrišite sterilnom kirurškom gazom.

Provjerite jesu li VeraSeal napunjene štrcaljke potpuno odmrznute. Poslije odmrzavanja otopine moraju biti bistre ili lagano opalescentne i bezbojne do blijedo žute. Nemojte upotrijebiti otopinu koja je zamućena ili sadrži talog.

VeraSeal primijenite odmah, a neupotrijebljeni sadržaj bacite.

- **Upute za spajanje aplikatora**

1. Otvorite blister pakiranje tako da omogućite drugoj osobi da VeraSeal dvojni aplikator i dva dodatna bezračna nastavka za raspršivanje prenese u sterilno polje. Vanjska strana blister pakiranja ne smije doći u dodir sa sterilnim poljem.
2. VeraSeal držač štrcaljki uhvatite tako da su *luer* kapice štrcaljki okrenute prema gore. Pogledajte sliku 3.
3. Odvrnite i bacite *luer* kapice sa štrcaljke s fibrinogenom i štrcaljke s trombinom. Pogledajte sliku 3.
4. Držač štrcaljki držite tako da su *luer* spojnice okrenute prema gore. Da biste uklonili mjehuriće zraka iz štrcaljki, lagano udarite postrance po držaču štrcaljki jednom ili dvaput držeći ga u uspravnom položaju i lagano potisnite klip kako biste istisnuli zrak. Pogledajte sliku 4.
5. Pričvrstite dvojni aplikator. Pogledajte sliku 5.
NAPOMENA: Nemojte potiskivati klip tijekom postupka spajanja ili prije primjene lijeka jer će se time dvije biološke komponente prerano izmiješati u bezračnom nastavku za raspršivanje i oblikovati fibrinski ugrušak koji će spriječiti primjenu lijeka. Pogledajte sliku 6.
6. Zategnite *luer lock* i provjerite je li dvojni aplikator čvrsto spojen. Uređaj je sada spreman za upotrebu.

- **Primjena**

VeraSeal primijenite pomoću isporučenog držača štrcaljki i klipa.

VeraSeal primijenite pomoću dvojnog aplikatora priloženog uz lijek. Možete upotrijebiti i druge nastavke za aplikator s oznakom CE, namijenjene specifično za primjenu s VeraSealom (uključujući instrumente za primjenu u otvorenim kirurškim postupcima i laparaskopiji). Za upotrebu priloženog dvojnog aplikatora slijedite prethodno opisane upute za spajanje. Za upotrebu drugih nastavaka za aplikator, slijedite upute za upotrebu priložene uz te nastavke za aplikator.

Primjena raspršivanjem

1. Uzmite dvojni aplikator i savinite ga u željeni položaj. Nastavak će zadržati svoj oblik.
2. Bezračni nastavak za raspršivanje postavite najmanje 2 cm od ciljnog tkiva. Čvrstim ujednačenim potiskivanjem klipa raspršite fibrinsko ljepilo. Udaljenost povećavajte koliko je potrebno da biste prekrili željenu površinu ciljnog područja.
3. U slučaju da se iz nekog razloga raspršivanje zaustavi, zamijenite bezračni nastavak za raspršivanje prije nego što nastavite primjenu jer se u bezračnom nastavku za raspršivanje može stvoriti ugrušak. Da biste zamijenili bezračni nastavak za raspršivanje, odmaknite uređaj od bolesnika i odvrnite upotrijebljeni nastavak. Pogledajte sliku 7. Iskorišteni bezračni nastavak za raspršivanje odložite podalje od rezervnih bezračnih nastavaka. Završni dio aplikatora obrišite suhom ili vlažnom sterilnom kirurškom gazom. Zatim spojite novi (rezervni) bezračni nastavak za raspršivanje koji je bio priložen u pakiranju i provjerite prije primjene je li čvrsto spojen.
NAPOMENA: Ako je bezračni nastavak za raspršivanje pravilno spojen, crveni indikator neće biti vidljiv. Pogledajte sliku 8.
NAPOMENA: Ako se u bezračnom nastavku za raspršivanje nalazi fibrinski ugrušak, nemojte ga pokušati istisnuti daljnjim potiskivanjem klipa; aplikator bi inače mogao postati neupotrebljiv.
NAPOMENA: Nemojte podrezivati dvojni aplikator da ne ogolite unutarnju žicu.

Primjena kapanjem

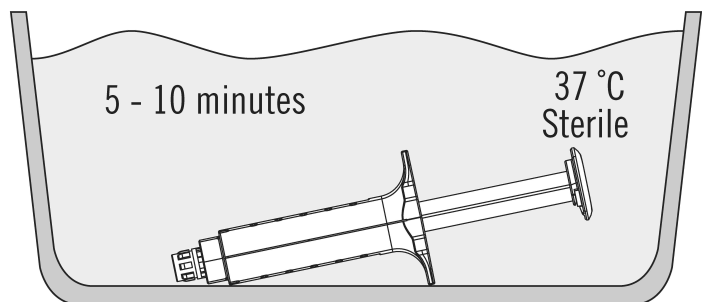
1. Bezračni nastavak za raspršivanje odvrnite s nastavka za primjenu raspršivanjem i kapanjem i uklonite ga. Pogledajte sliku 7.
2. Uхватite i savinite nastavak za primjenu kapanjem do željenog položaja. Nastavak će zadržati svoj oblik.
3. Tijekom kapanja, završetak nastavka za primjenu kapanjem držite što je bliže moguće površini tkiva, ali da ne dodiruje tkivo.
4. Nanesite pojedinačne kapi na površinu područja predviđenog za primjenu. Kako bi se spriječilo nekontrolirano zgrušavanje, pustite da se kapi odvajaju jedna od druge i od vrha nastavka za primjenu kapanjem.
NAPOMENA: Kada ste nastavak za primjenu kapanjem skinuli s adaptera, nemojte ga ponovno spajati; unutar nastavka bi se inače mogao oblikovati ugrušak pa bi aplikator mogao postati neupotrebljiv.

• **Zbrinjavanje**

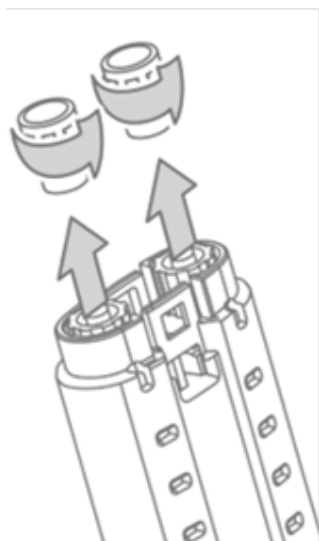
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.



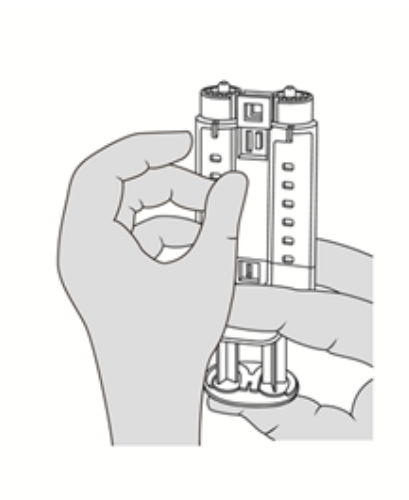
Slika 1



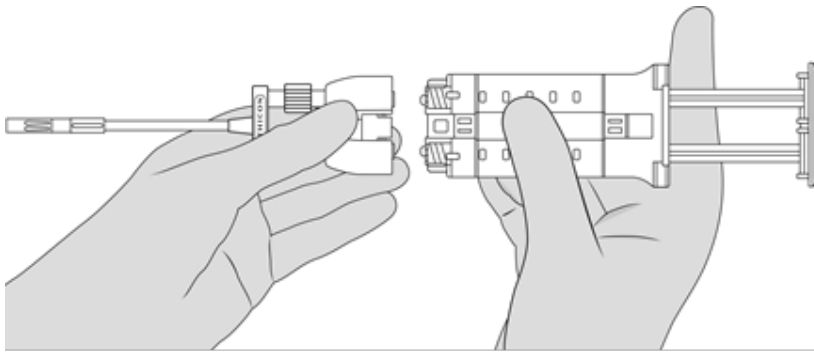
Slika 2



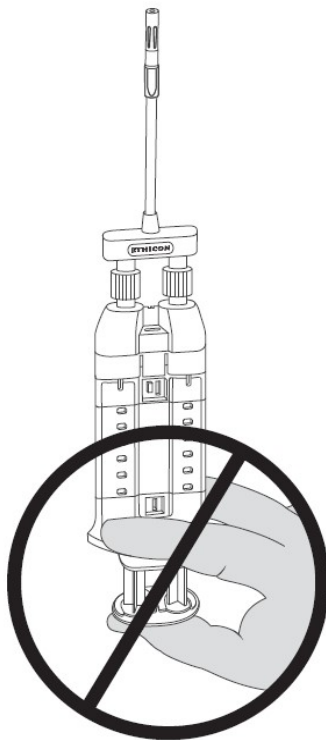
Slika 3



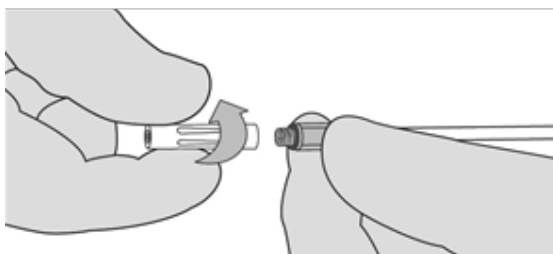
Slika 4



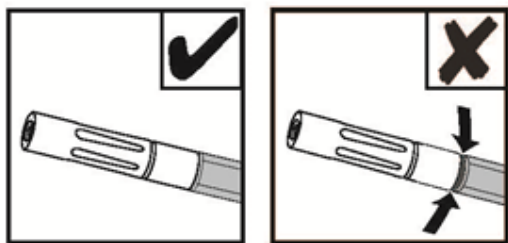
Slika 5



Slika 6



Slika 7



Slika 8