

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

EVICEL lausnir fyrir vefjalím.

2. INNIHALDSLÝSING

Virk innihaldsefni eru sem hér segir:

	Hettuglas 1 ml	Hettuglas 2 ml	Hettuglas 5 ml
Þáttur 1 Manna storkuprótein inniheldur aðallega fibrínógen og fibrónektín*	50 – 90 mg	100 – 180 mg	250 – 450 mg
Þáttur 2 Manna trombín	800 – 1.200 a.e.	1.600 – 2.400 a.e.	4.000 – 6.000 a.e.

* Samanlagt próteinmagn er 80 - 120 mg/ml.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Lausnir fyrir vefjalím.

Tærar eða lítillega ópallýsandi lausnir.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

EVICEL er ætlað fullorðnum sem stuðningsmeðferð við skurðaðgerðir til að örva storknun blóðs þar sem hefðbundnar aðferðir hafa ekki nægt (sjá kafla 5.1).

EVICEL er einnig ætlað fullorðnum til að stöðva blæðingar við sauma í æðaskurðaðgerðum og fyrir þéttingu á saumlínu við lokun á heilabasti.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Notkun EVICEL er bundin við reynda skurðlækna sem hafa fengið þjálfun í notkun EVICEL.

Skammtar

Magn af EVICEL sem nota skal og tíðni notkunarinnar á alltaf að miða við undirliggjandi klíniska þörf sjúklingsins.

Stærð skammta sem notaðir eru stjórnast m.a., en ekki eingöngu, af tegund skurðaðgerðar, stærð svæðisins og aðferð við fyrirhugaðan notkun lyfsins og hve oft lyfið er notað. Læknirinn sem framkvæmir aðgerðina verður að ákveða lyfjagjöfina sérstaklega fyrir hvern sjúkling. Skammtastærðir í klínískum samanburðarrannsóknum á æðaskurðaðgerðum hafa verið allt að 4 ml; fyrir þéttingu á saumlínu við lokun á heilabasti voru notaðir skammtar allt að 8 ml, meðan skammtar hafa farið upp í 10 ml í aðgerðum aftan skinu (retroperitoneal) eða í kviðarholi. Meira magn gæti þó þurft við sumar aðgerðir (t.d. lifráverka).

Það magn lyfsins sem notað er í upphafi á fyrirfram ákveðinn líkamshluta eða svæði á að vera nóg til að þekja algerlega það svæði sem á að bera á. Endurtaka má áburðinn ef þörf krefur.

Lyfjagjöf

EVICEL er til notkunar yfir vefjaskemmd.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um undirbúning lyfsins fyrir gjöf. Lyfið skal einungis gefa samkvæmt leiðbeiningum og með þeim búnaði sem mælt er með fyrir lyfið (sjá kafla 6.6).

Áður en EVICEL er borið á þarf að þurrka yfirborð sársins með hefðbundnum aðferðum (t.d. með því að leggja á grisjur eða bómull öðru hverju eða með sogbúnaði).

Til að koma í veg fyrir mögulega hættu á lífshættulegu loftblóðreki ætti aðeins að úða EVICEL með CO₂ undir þrýstingi. Sérstakar ráðleggingar um þrýsting, fjarlægð úðans frá vef fyrir hverja aðgerð og lengd stúts á úðaáhaldu er að finna í köflum 4.4 og 6.6.

Börn

Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8 og 5.1 en ekki er hægt að ráðleggja um skammta.

4.3 Frábendingar

EVICEL má ekki gefa í æð.

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða fyrir einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ekki má bera EVICEL á með úða við aðgerðir með holsjáraðgerðir. Um kviðarholsspeglun sjá kafla 4.4.

EVICEL má ekki nota til að þétta saumlínu í heilabasti ef bilið sem er til staðar eftir saum er stærra en 2 mm.

Ekki má nota EVICEL sem lím til að líma heilabastspástra.

Ekki má nota EVICEL sem þéttiefni þegar ekki er hægt að sauma saman heilabastið.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

EVICEL er eingöngu til notkunar yfir vefjaskemmd. Ekki má gefa það í æð.

Ef lyfið er notað óvart í æð getur það leitt til lífshættulegra segareksfylgikvilla.

Lífshættulegt loftblóðrek hefur komið fyrir við notkun úðaáhalds með þrýstijafnara við gjöf EVICEL. Þessi aukaverkun virðist tengjast notkun úðaáhaldsins við meiri en ráðlagðan þrýsting og/eða nálægt yfirborði vefjarins.

Aðeins má bera EVICEL á þegar hægt er að meta nákvæmlega úr hvaða fjarlægð úðað er einkum í aðgerðum með kviðarholsspeglun (laparoscopy). Fjarlægð frá vef og þrýstingur koltvísýrings (CO₂) skal vera innan þeirra marka sem framleiðandi mælir með (sjá töflu í kafla 6.6 um þrýsting og fjarlægð).

Þegar EVICEL er údað skal fylgjast með breytingum á blóðþrýstingi, hjartslætti, súrefnismettun og koltvísýringi (CO₂) við lok útöndunar vegna mögulegs loftblóðreks.

Þegar notaðir eru fylgihlutir með þessu lyfi skal fylgja leiðbeiningum um notkun fylgihlutanna.

Áður en EVICEL er borið á þarf að gæta vel að því að líkamshlutar utan svæðisins sem bera skal á séu nægjanlega varðir (þaktir) til að koma í veg fyrir vefjasamloðun á óæskilegum stöðum.

EVICEL skal borið á í þunnu lagi. Of mikil storknun getur haft neikvæð áhrif á verkun lyfsins og hvernig sárið grær.

Ekki eru fyrirbyggjandi fullnægjandi gögn til að mæla með notkun þessa lyfs við að líma saman vefi, til áburðar um sveigjanlega holsjá við meðhöndlun blæðinga eða við samgötun í meltingarfærum.

Eins og við á um öll próteinlyf, geta ofnæmisviðbrögð komið fram. Merki um ofnæmisviðbrögð eru meðal annars ofsakláði, almennur ofsakláði, þyngsli fyrir brjósti, öngljóð, lágþrýstingur og ofnæmislost. Hætta verður að nota lyfið samstundis ef þessi einkenni koma fram.

Beita skal viðurkenndri meðferð við losti komi það fyrir.

Samhliða notkun á EVICEL við þéttingu á saumlínu í heilabasti með ígræðslu gerviefna eða við notkun heilabastsplástra hefur ekki verið metin í klínískum rannsóknum.

Notkun EVICEL hjá sjúklingum sem eru að gangast undir geislameðferð innan 7 daga eftir skurðaðgerð hefur ekki verið metin. Það er ekki vitað hvort geislameðferð gæti haft áhrif á virkni fibrín þéttiefnis þegar það er notað til að þétta saumlínu við lokun á heilabasti.

Ná skal fullkominni stöðvun blæðinga áður en EVICEL er borið á saumlínu heilabasts.

Notkun EVICEL sem innsiglandi efni við skurðaðgerð á heila þar sem farið er inn í gegnum nef og eyrnartaugaskurðaðgerðir hefur ekki verið rannsökuð.

Meðal staðlaðra aðgerða til að hindra sýkingar vegna notkunar lyfja sem búin eru til úr blóði eða plasma manna eru að blóðgjafar eru valdir, skimað er við einstakar blóðgjafir og í plasmasöfnum fyrir sértækum merkjum sýkinga og notaðar eru virkar aðferðir við framleiðsluna sem óvirkja/fjarlægja veirur. Þrátt fyrir þetta er ekki hægt að útiloka algerlega möguleika á því að bera smitbera þegar lyf sem framleidd eru úr blóði eða plasma úr mönnum eru gefin. Þetta á einnig við um óþekktar eða nýframkomnar veirur eða aðra meinvalda.

Ráðstafanirnar sem eru gerðar eru taldar árangursríkar hvað varðar hjúpaðar veirur svo sem HIV, lifrabólgu C veiru og lifrabólgu B veiru og óhjúpuðu lifrabólgu A veiruna. Ráðstafanirnar sem gerðar eru kunna að koma að litlu gagni gegn óhjúpuðum veirum svo sem parvóveiru B19. Smit af völdum parvóveiru B19 getur verið alvarlegt fyrir barnshafandi konur (sýking fósturs) og fyrir einstaklinga með ónæmisbrest eða aukna rauðkornamyndun (t.d. rauðalosblóðleysi (haemolytic anemia)).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Líkt og með sambærileg lyf eða trombínlausnir, geta eðlisbreytingar orðið á lyfinu ef það kemst í snertingu við lausnir sem innihalda alkóhól, joð eða þungmálma (t.d. sóttvarnarlausnir). Slík efni á að fjarlægja eins vel og unnt er áður en lyfið er borið á.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Öryggi við notkun fibrín vefjalíms/blæðingarstilla á meðgöngu hjá mönnum eða á meðan á brjóstgjöf stendur hefur ekki verið staðfest í klínískum samanburðarrannsóknum. Dýratilraunir nægja ekki til að meta öryggi við æxlun, þroska fósturvísa eða fóstura, þróun meðgöngu og þróun í og eftir fæðingu. Lyfið á því ekki að gefa þunguðum konum eða konum með börn á brjósti nema þörfin sé brýn.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á ekki við.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisniðs

Ofnæmi eða ofnæmisviðbrögð (þ.á m. getur verið ofsabjúgur, sviði og stingandi tilfinning á svæðinu sem borið er á, berkjukrampi, kuldaþrollur, húðroði, almennur ofsakláði, höfuðverkur, ofsakláði, lágþrýstingur, svefnhöfgi, ógleði, eirðarleysi, hraðtaktur, þyngsli fyrir brjósti, náladofi, uppköst, öngljóð) geta komið fyrir hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með fibrín vefjalími/blæðingarstillum, en það er mjög sjaldgæft. Í einstaka tilfellum hafa þessi viðbrögð þróast í alvarlegt bráðaofnæmi. Viðbrögð sem þessi geta einkum komið fyrir eftir endurtekna skammta, eða ef lyfið er gefið sjúklingum sem vitað er að hafa ofnæmi fyrir innihaldsefnum lyfsins. Mótefnamyndun gegn innihaldsefnum fibrín vefjalíms/blæðingarstilla, getur komið fyrir en það er mjög sjaldgæft.

Ef lyfið er óvart gefið í æð getur það leitt til segareks og dreifðrar blóðstorkunar (DIC). Einnig er hættu á bráðaofnæmisviðbrögðum (sjá kafla 4.4).

Lífshættulegt loftblóðrek hefur komið fyrir við notkun úðaáhalts með þrýstijafnara við gjöf EVICEL. Þessi aukaverkun virðist tengjast notkun úðaáhaltsins við meiri þrýsting en ráðlagður er og/eða nálægt yfirborði vefjarins.

Um öryggi gagnvart smitvöldum (transmissible agents) sjá kafla 4.4

Tafla yfir aukaverkanir

Taflan hér að neðan er samkvæmt líffæraflokkunarkerfi MedDRA (líffæraflokkum og kjörheiti). Tíðniflokkun aukaverkana er samkvæmt eftirfarandi venju: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

MedDRA flokkun eftir líffærum	Sjúkdómsheiti	Tíðni
<i>Aukaverkanir í rannsóknum á skurðaðgerðum aftan skinu eða í kviðarholi</i>		
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Ígerð í kviðarholi	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sótthiti	Algengar
Blóð og eitlar	Blóðstorkukvilli	Algengar
<i>Aukaverkanir í rannsókn við æðaskurðaðgerðir</i>		
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Ígræðslusýkingar, stafýlókokkasýkingar	Sjaldgæfar
Æðar	Margúll	Sjaldgæfar

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Bjúgur í útlimum og andliti	Sjaldgæfar
Rannsóknaniðurstöður	Lækkuð hemóglóbíngildi	Sjaldgæfar
Áverkar og eitranir	Blæðing frá skurðstað Æðaígræðslustífla Sár Margúll eftir aðgerð Sára-fylgikvillar eftir aðgerðir	Sjaldgæfar Sjaldgæfar Sjaldgæfar Sjaldgæfar Sjaldgæfar
<i>Aukaverkanir í rannsóknum á taugaskurðaðgerð</i>		
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mengisbólga	Sjaldgæfar
Taugakerfi	Sýndarmengishauull Lágþrýstingur í höfuðkúpu (leki á heila- og mænurvökva) Rennsli heila- og mænurvökva gegnum nef Höfuðverkur Vatnhöfuð Vessabelgur undir heilabasti (subdural hygroma)	Sjaldgæfar Algengar Algengar Sjaldgæfar Sjaldgæfar Sjaldgæfar
Æðar	Margúll	Sjaldgæfar

Lýsing á völdum aukaverkunum

Tíðni aukaverkana í rannsóknum á skurðagerðum aftan skinu eða í kviðarholi

Hjá 135 sjúklingum sem fóru í skurðagerð aftan skinu og í kviðarholi (67 sjúklingar fengu meðferð með EVICEL og 68 voru í samanburðarhópi), voru engar aukaverkanir með orsakatengsl við meðferðina sem beitt var í rannsókninni að mati rannsakenda. Samt sem áður taldi bakhjarlinn 3 tilvik alvarlegra aukaverkana (ein ígerð í kviðarholi í EVICEL hópnum og ein ígerð í kviðarholi og ein í grindarholi í samanburðarhópnum) mögulega tengd meðferðinni sem beitt var í rannsókninni. Í rannsókn á börnum sem náði til 40 sjúklinga (20 sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með EVICEL og 20 sjúklinga í samanburðarhópi), taldi rannsakandi að tvö tilvik aukaverkana (sótthiti og blóðstorkukvilli) tengdust mögulega EVICEL.

Aukaverkanir – æðaskurðaðgerðir

Í samanburðarrannsókn með 147 sjúklingum sem fóru í æðaígræðslu (75 fengu meðferð með EVICEL og 72 í samanburðarhópi), var tilkynnt um samtals 16 aðila sem fengu ígræðslu-segarek/stíflu aukaverkanir á rannsóknartímabilinu. Aukaverkanirnar dreifðust jafnt milli meðferðarhópanna með 8 í EVICEL hópnum og 8 í samanburðarhópnum.

Rannsókn án inngríps á öryggi eftir veitingu markaðsleyfis var gerð hjá 300 sjúklingum sem gengust undir æðaskurðaðgerð þar sem EVICEL var notað. Við öryggiseftirlit var lögð áhersla á þær sértæku aukaverkanir sem tengjast opinni ígræðslu, segamyndun og blæðingum. Ekki var tilkynnt um neinar aukaverkanir meðan á rannsókninni stóð.

Aukaverkanir – taugaskurðaðgerðir

Í samanburðarrannsókn með 139 sjúklingum sem fóru í valfrjálsar taugaskurðaðgerðir (89 meðhöndlaðir með EVICEL og 50 til samanburðar), fundu 7 sjúklingar sem voru meðhöndlaðir með EVICEL til níu aukaverkana sem hugsanlega tengdust rannsóknarlyfinu. Þessar aukaverkanir voru lágþrýstingur í höfuðkúpu (leki á heila- og mænurvökva), rennsli heila- og mænurvökva gegnum nef, mengisbólga, höfuðverkur, vatnhöfuð, vessabelgur undir heilabasti og margúll.

Fylgst var með tíðni leka á heila- og mænuvökva og tíðni sýkinga á skurðstað og niðurstöður notaðar sem öryggisendapunktur rannsóknarinnar. 30 dögum eftir aðgerð var tíðni sýkinga á skurðstað svipuð í báðum meðferðarhópum. Leki á heila- og mænuvökva eftir skurðaðgerð átti sér stað innan 30 daga hjá þeim sem voru meðhöndlaðir með EVICEL hjá 4/89 (4,5%) (tvö tilvik leka á heila- og mænuvökva tengdust því að sár gréri illa og tvö tilvik komu upp af rennsli heila- og mænuvökva í gegnum nef) og hjá 1/50 (2,0%) af þeim sjúklingum sem voru einnig saumaðir með viðbótarsaumi.

Hjá börnum sem fengu meðferð með EVICEL fékk 1/26 sjúklingum (3,8%) alvarlega aukaverkun sem var sýndarmengishaul, sem hugsanlega tengdist notkun EVICEL að mati bakhjarls. Í samanburðarhópnum fengu 4/14 sjúklingum (28,6%) sýndarmengishaul (sjá kafla 5.1 fyrir lýsingu á rannsókn).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmun

Ekki hefur verið greint frá neinum tilvikum um ofskömmun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Staðbundn blæðingarlyf, blöndur, ATC flokkur: B02BC30

Verkunarháttur

Fibrín samloðunarkerfið kemur síðasta þætti lífeðlisfræðilega blóðstorkuferilsins af stað. Umbreyting fibrínógens í fibrín verður við klofnun fibrínógens í fibrín mónómera og fibrínópeptíð. Fibrín mónómerarnir klumpast og mynda fibrínkökk. Faktor XIIIa sem er virkjaður úr faktor XIII af trombíni, víxltengir fibrín. Kalsíumjónir eru nauðsynlegar bæði fyrir umbreytingu fibrínógens og víxltengingu fibríns. Eins og í ferlinu þegar sár gróa, veldur plasmín aukinni fibrínleysingu og niðurbrot fibríns í fibrín niðurbrotsefni hefst.

Verkun og öryggi

Gerðar voru klínískar rannsóknir til að sýna fram á stöðvun blæðinga og stuðning við sauma í samtals 147 sjúklingum (75 með EVICEL, 72 í samanburðarhópi) sem gengust undir æðaskurðaðgerð með PTFE ígræðslu og í samtals 135 sjúklingum (66 með EVICEL, 69 í samanburðarhópi) sem gengust undir skurðaðgerð aftan skinu og í kviðarholi.

Sýnt var fram á virkni EVICEL við þéttingu á saumlínu við lokun heilabasts hjá 139 sjúklingum (89 meðhöndlaðir með EVICEL og 50 til samanburðar) sem fóru í kúpuopnun eða kúpuopnun þar sem opinu er ekki lokað aftur með beini (craniectomy).

Börn

Eftirfarandi gögn liggja fyrir um börn sem geta stutt verkun og öryggi EVICEL í þessum sjúklingahópi. Af 135 sjúklingum sem gengust undir skurðaðgerð aftan skinu og í kviðarholi og voru með í EVICEL samanburðarrannsókninni, voru 4 sjúklinganna sem fengu EVICEL, börn. Af þeim voru 2 börn, 2 og 5 ára og 2 voru 16 ára unglingar.

Gerð var klínísk, slembiröðuð samanburðarrannsókn á börnum sem lagði mat á öryggi og verkun EVICEL sem viðbótarmeðferðar við stöðvun blæðinga í mjúkvef eða í starfsvef líffæra. Rannsóknin tók til 40 sjúklinga (20 fengu meðferð með EVICEL og 20 voru í viðmiðunarhópi). Aldur

sjúklinganna var frá 11 mánaða til 17 ára. Gögn úr þessari rannsókn samræmdust niðurstöðum úr fyrri rannsókn á aðgerð aftan skinu og skurðaðgerðum í kviðarholi þar sem sýnt var fram á að EVICEL er ekki síður virkt í því að stöðva blæðingar.

Til viðbótar var gerð klínísk, slembiröðuð samanburðarrannsókn á börnum þar sem lagt var mat á öryggi og verkun EVICEL sem viðbótar meðferð við þéttingu saumlínu við lokun á heilabasti til að veita vatnspétta lokun, meðal 40 sjúklinga (26 fengu meðferð með EVICEL og 14 voru í viðmiðunarhópi) sem gengust undir kúpuopnun eða kúpuopnun þar sem opinu er ekki lokað aftur með beini (craniectomy). Sjúklingarnir voru á aldrinum 7 mánaða til 17 ára í rannsókninni. Gögn úr rannsókninni eru í samræmi við þekkt öryggi EVICEL hjá fullorðnum sjúklingum (sjá einnig kafla 4.2).

5.2 Lyfjahlvörf

EVICEL er eingöngu ætlað til notkunar yfir vefjaskemmd. Ekki má gefa það í æð. Þar af leiðandi hafa lyfjahlvörfarannsóknir eftir gjöf í æð ekki verið gerðar á mönnum.

Rannsóknir hafa verið gerðar á kaninum til að meta frásog og brotthvarf trombíns þegar það er notað á skurðsár lifrar eftir brotttám hluta lifrar. Þegar notað var ¹²⁵I-trombín kom fram hægt frásog líffræðilega óvirkra peptíða vegna niðurbrots á trombíni með C_{max} í plasma eftir 6-8 klst. Við C_{max} náði þéttni í plasma aðeins sem samsvarar 1-2% af notuðum skammti.

Fibrín vefjalím/blæðingarstillar (sealants/haemostatics) umbrotna á sama hátt og fibrín í líkamanum, með fibrínsundrun og frumuáti (phagocytosis).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rannsóknir sem gerðar voru á bakteríum til að meta stökkbreytivaldandi eiginleika gáfu neikvæðar niðurstöður fyrir trombín eitt sér. Líffræðilega virkur þáttur (BAC) (sem inniheldur fibrínógen, cítrat, glýsín, tranexamsýru og argínín hýdróklóríð), TnBP eitt sér og Trion X-100 eitt sér í öllum styrkleikum var prófaður. Allir styrkleikar blöndunnar af TnBP og Triton X-100 gáfu einnig neikvæðar niðurstöður í tilraunum sem framkvæmdar voru til að ákveða stökkbreytivaldandi eiginleika í frumum spendýra, litningafrávik og myndun smákjarna.

Eftir staðbundna notkun er frásog trombíns í plasma hægt og samanstendur aðallega af niðurbrotsefnum trombíns sem hverfa brott.

Ekki er reiknað með neinum eituráhrifum vegna leysi-, hreinsiefnasambandanna (TnBP og Triton X-100) sem notuð eru við að gera veirur óvirkar þar sem magn leifa þeirra er minna en 5 míkrog/ml.

Rannsóknir á taugaeiturvirkni sem framkvæmdar voru með EVICEL staðfestu að taugaeiturvirkni tengdist ekki innanbasts gjöf hjá kaninum. Í taugaatferliseftirliti í 14±1 dag komu engin frávik í ljós. Engin meiriháttar augsa merki um staðbundið óþol né augsa meðferðarháð einkenni komu í ljós. Greining á heila- og mænuvökva sýndu engin merki um bólgu.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Manna fibrínógen hettuglas

Argínín hýdróklóríð

Glýsín

Natríumklóríð

Natríumcítrat

Kalsíumklóríð

Vatn fyrir stungulyf

Manna trombín hettuglas

Kalsíumklóríð

Manna albúmín

Mannítól

Natríumacetat

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

Eftir þiðnun, innan þessa tveggja ára geymsluþols, má geyma órofin hettuglös við 2°C - 8°C varin ljósi í allt að 30 daga. Hettuglösinn má geyma við stofuhita í allt að 24 klst. Í lok þessa tímabils verður að nota lyfið eða farga því.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í frysti við eða undir -18°C. Ekki frysta lyfið aftur.

Geymið hettuglösinn í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

Geymið hettuglösinn í uppréttri stöðu.

Fyrir geymslu lyfsins eftir þiðnun, sjá kafla 6.3. Skrifa á nýju fyrningardagsetninguna við 2°C - 8°C á öskjuna, en ekki má fara fram yfir fyrningardagsetningu sem framleiðandi hefur látið prenta á öskjuna og merkimiðann. Í lok þessa tímabils verður að nota lyfið eða farga því.

Þegar lausnin hefur verið dregin upp í lyfjagjafaráhaldið verður að nota lyfið strax.

6.5 Gerð íláts og innihald

EVICEL fæst sem pakkning sem inniheldur tvö aðskilin hettuglös (glertegund I) með gúmmítöppum (tegund I), sem hvert fyrir sig inniheldur 1 ml, 2 ml eða 5 ml af lausn (fibrínógen og trombín) manna fibrínógen og manna trombín.

Áhald til lyfjagjafar og viðeigandi fylgistútar fylgja með í sérstökum pakka.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Notkunarleiðbeiningarnar koma einnig fram í þeim hluta fylgiseðilsins sem ætlaður er heilbrigðisstarfsfólki.

Lausnirnar eru tærar eða lítillaga ópallýsandi. Notið ekki lausnir sem eru skýjaðar eða með útfellingum.

Þiðnun

Hettuglösinn á að þiðna samkvæmt einni af eftirtöldum leiðum:

2°C - 8°C (kæliskápur): Hettuglösinn þiðna á innan við sólarhring, eða

20°C - 25°C (stofuhiti): Hettuglösinn þiðna á innan við 1 klukkustund, eða

37°C (t.d. vatnsbað með smitgát, eða með því að verma hettuglösinn í lófanum) hettuglösinn eiga að þiðna á innan við 10 mínútum en ættu ekki að vera lengur við þetta hitastig en 10 mínútur eða þar til innihaldið er þiðnað að fullu.

Hitastigið má ekki fara yfir 37°C.

Lyfið verður að ná 20-30°C hita fyrir notkun.

Samsetning áhalds

EVICEL á aðeins að bera á með því að nota CE-merкта EVICEL áhaldið til lyfjagjafar og ef þarf er útbúnaði með stút bætt við áhaldið. Bæklingar með nákvæmum leiðbeiningum um notkun EVICEL með áhaldinu til lyfjagjafar og fylgistútar fylgja með pakkningunni með áhaldinu til lyfjagjafar og valkvæmum fylgistútum. Einungis þeir sem hafa fengið nægilega þjálfun í kviðarholtspeglunaraðgerðum, skurðaáðgerðum með aðstoð kviðarholtsjár eða öpum skurðaáðgerðum eiga að nota fylgistútana.

Fylgið leiðbeiningunum í pakkanum með áhaldinu við að draga innihald hettuglasanna tveggja upp í áhaldið til lyfjagjafar. Fylla á báðar sprauturnar með jafn miklu magni, og engar loftbólur eiga að vera í þeim. Engar nálar koma við sögu í undirbúningi EVICEL fyrir lyfjagjöfina.

Borið á með dreypingu

Haldið enda áhaldsins eins nálægt yfirborði vefjarins og hægt er, án þess þó að snerta vefinn meðan á áburði stendur og dreifið lyfinu í dropatali yfir svæðið sem á að meðhöndla. Stíflist áburðarstúturinn, má skera framan af hollegnum í 0,5 cm bútum.

Borið á með úðun

Til að koma í veg fyrir mögulega hættu á lífshættulegu loftblóðreki skal úða EVICEL eingöngu með CO₂ undir þrýstingi (sjá töflu hér að neðan).

Nota skal þrýstijafnarann í samræmi við leiðbeiningar framleiðandans.

Tengið stuttu slönguna á áhaldinu til lyfjagjafar við útstæða „luer-lock“ endann á löngu loftslöngunni. Tengid innlæga „luer-lock“ tengi loftslöngunnar (með 0,2 míkrom bakteríuhemjandi síunni) við þrýstijafnara.

Þegar EVICEL er borið á með úðaáhaldi skal tryggja að þrýstingur og fjarlægð frá vef séu innan þeirra marka sem markaðsleyfishafi áhaldsins ráðleggur og koma fram í töflunni hér að neðan.

Aðgerð	Úðabúnaður sem nota skal	Áhaldsstútar sem nota skal	Þrýstingsjafnari sem nota skal	Ráðlögð fjarlægð frá vef	Ráðlagður úða-þrýstingur
Opin skurðaáðgerð	EVICEL áhald til lyfjagjafar	6 cm sveigjanlegur stútur	Omxix þrýstingsjafnari	10 – 15 cm (4 – 6 tommur)	20 – 25 psi (1,4 – 1,7 bör)
		35 cm stífur stútur			
		45 cm sveigjanlegur stútur			
Kviðarholtspeglun		35 cm stífur stútur		4 – 10 cm (1,6 – 4 tommur)	15 – 20 psi (1,0 – 1,4 bör)
		45 cm sveigjanlegur stútur			

Úða á lyfinu síðan á yfirborð vefjarins í stuttum úðalotum (0,1-0,2 ml) svo að þunnt, jafnt lag myndist. EVICEL myndar glæra himnu yfir svæðið sem borið er á.

Þegar EVICEL er úðað skal fylgjast með breytingum á blóðþrýstingi, hjartslætti, súrefnismettun og koltvísýringi við lok útöndunar vegna mögulegs loftblóðreks.

Þegar notaðir eru fylgihlutir með þessu áhaldi skal fylgja leiðbeiningum um notkun fylgihlutanna.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 06.október 2008
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 23. ágúst 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Human Fibrinogen and Human Thrombin:
Omrix Biopharmaceuticals Ltd.
Plasma Fractionation Institute (Omrix-PFI)
MDA Blood Bank
Sheba Hospital
Ramat Gan 5262000
POB 888, Kiryat Ono 5510801
Ísrael

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR EÐA TAKMARKANIR Á AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

- **Opinber lokasamþykkt**

Samkvæmt ákvæðum 114. greinar í tilskipun 2001/83/EB annast opinber rannsóknarstofa eða rannsóknarstofa sem tilnefnd er til þess, opinbera lokasamþykkt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

- Samkvæmt ákvörðun Framkvæmdastjórnar Evrópusambandsins um ferlið EMEA/H/C/000898/A20/0018 til þess að draga úr áhættu á mögulega lífshættulegu loft-/gasblóðreki þegar lyfinu er sprautað við hærri þrýsting en mælt er með, og/eða nálægt yfirborði vefsins skal markaðsleyfishafinn tryggja að:

- Þegar EVICEL er sprautað með þrýstigasi á gasið að vera koldíoxíð, vegna þess að hin aukna leysni koldíoxíðs í blóði dregur úr hættu á blóðreki.
- EVICEL er ekki úðað í gegnum holsjá þegar ekki er hægt að fylgjast með að sú úðunarfarlægð sem mælt er með er notuð
- Þrýstingstillar fara ekki yfir hámarksþrýstinginn 1,7 bar fyrir EVICEL-úðun, og eru með merkingar þar sem ráðlagður þrýstingur og fjarlægð kemur fram.

Markaðsleyfishafinn skal tryggja að öllum notendum úðabúnaðar þessa lyfs verði séð fyrir:

- merkingum fyrir þrýstijafnarann með upplýsingum um réttan þrýsting og fjarlægð við opnar skurðaðgerðir og kviðarholsspeglun
- aðvörunarspjaldi með upplýsingum um réttan þrýsting og fjarlægð fyrir úðabúnaðinn fyrir opnar skurðaðgerðir og kviðarholsspeglun
- merkimiða sem skal setja á loftslöngu tækisins með leiðbeiningum um notkun. Ef merkimiðinn fylgir lyfinu verður það að koma fram í lyfjaupplýsingunum sem gert er með umsókn um breytingu á forsendum markaðsleyfis lyfsins.

Markaðsleyfishafinn skal tryggja að heilbrigðisstarfsmönnum sem nota Evicele verði séð fyrir fræðslupakka sem stuðlar að því að auka skilning á hættu á lífshættulegu loftblóðreki ef lyfinu er úðað á rangan hátt, og verði séð fyrir leiðbeiningum um hvernig eigi að takast á við þá hættu:

- **Þetta fræðslufni** á að innihalda:
 - samantekt á eiginleikum lyfsins.
 - kaflann „Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum“ í nýjustu uppfærslu fylgiseðilsins.
 - Þjálfunarefni fyrir heilbrigðisstarfsmenn
- **Þjálfunarefni heilbrigðisstarfsmanna** á að fela í sér eftirfarandi upplýsingar
 - hættu á lífshættulegu loftblóðreki ef lyfinu er úðað á rangan hátt
 - eingöngu á að nota CO₂ undir þrýstingi
 - notkun takmarkast við opnar og kviðsjáraðgerðir, lágmarksúðunarfarlægð á að vera:
 - opnar skurðaðgerðir – lágmark 10 cm
 - kviðarholsspeglun – lágmark 4 cm ef hægt er að meta fjarlægð nákvæmlega
 - um réttan þrýsting og fjarlægð frá vef eftir því um hvaða aðgerð er að ræða (opin skurðaðgerð eða kviðarholsspeglun)
 - nauðsyn þess að þerra sárið með hefðbundnum aðferðum (t.d. með því að leggja grisjur eða þurrkur á af og til eða nota sogbúnað) áður en lyfið er notað
 - nauðsyn þess að fylgjast náið með blóðþrýstingi, hjartsláttartíðni, súrefnismettun og CO₂ við lok útöndunar þegar lyfinu er úðað vegna mögulegs loftblóðreks
 - hvaða þrýstijafnara á að nota í samræmi við tilmæli framleiðanda og notkunarleiðbeiningar í Samantekt á eiginleikum lyfsins.

Nákvæmt innihald og uppsetning fræðslufnis og fræðsluáætlunar þ.m.t. samskiptamiðlar, dreifingarfyrikomulag og aðrir þættir áætlunarinnar á að vera í samráði við Lyfjastofnun.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

EVICEL lausnir fyrir vefjalím
fibrínógen manna, trombín manna

2. VIRK(T) EFNI

Virk innihaldsefni eru sem hér segir:

Þáttur 1: 1 hettuglas sem inniheldur 1 ml af manna storkupróteini (50 – 90 mg/ml)

Þáttur 2: 1 hettuglas sem inniheldur 1 ml af manna trombíni (800 – 1.200 a.e./ml).

Virk innihaldsefni eru sem hér segir:

Þáttur 1: 1 hettuglas sem inniheldur 2 ml af manna storkupróteini (50 – 90 mg/ml)

Þáttur 2: 1 hettuglas sem inniheldur 2 ml af manna trombíni (800 – 1.200 a.e./ml).

Virk innihaldsefni eru sem hér segir:

Þáttur 1: 1 hettuglas sem inniheldur 5 ml af manna storkupróteini (50 – 90 mg/ml)

Þáttur 2: 1 hettuglas sem inniheldur 5 ml af manna trombíni (800 – 1.200 a.e./ml).

3. HJÁLPAEFNI

Manna fibrínógen: argínín hýdróklóríð, glýsín, natríumklóríð, natríumcíttrat, kalsíumklóríð, vatn fyrir stungulyf.

Manna trombín: kalsíumklóríð, manna albúmín, mannítól, natríumacetat, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Lausnir fyrir vefjalím

1 hettuglas sem inniheldur 1 ml af manna storkupróteini

1 hettuglas sem inniheldur 1 ml af manna trombíni

1 hettuglas sem inniheldur 2 ml af manna storkupróteini

1 hettuglas sem inniheldur 2 ml af manna trombíni

1 hettuglas sem inniheldur 5 ml af manna storkupróteini

1 hettuglas sem inniheldur 5 ml af manna trombíni

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar yfir vefjaskemmd.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Notist ekki í æð.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið upprétt.

Frystið ekki aftur eftir þiðnun.

Geymið í ytri umbúðum við ekki hærra hitastig en -18°C , til varnar gegn ljósi. Geymið órofin hettuglös í ytri umbúðum eftir þiðnun við 2°C - 8°C í allt að 30 daga, frá:

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/473/001

EU/1/08/473/002

EU/1/08/473/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:

SN:

NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

EVICEL lausnir fyrir vefjalím
fibrínógen manna:
Þáttur 1: Manna storkuprótein 50 – 90 mg/ml

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Til notkunar á vefjaskemmdir.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 ml
2 ml
5 ml

6. ANNAD

Notist sem tveggja þátta lyf með meðfylgjandi áhaldi.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA ENINGA

Miði á hettuglasi

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

EVICEL lausnir fyrir vefjalím
trombín manna:
Þáttur 2: manna trombín 800 – 1.200 a.e./ml

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Til notkunar yfir vefjaskemmd.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI ENINGA

1 ml
2 ml
5 ml

6. ANNAD

Notist sem tveggja þátta lyf með meðfylgjandi áhaldi.

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

EVICEL lausnir fyrir vefjalím

fibrínógen manna
trombín manna

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um EVICEL og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota EVICEL
3. Hvernig nota á EVICEL
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á EVICEL
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um EVICEL og við hverju það er notað

EVICEL er manna fibrín vefjalím og fæst sem pakkning sem samanstendur af tveimur aðskildum hettuglösum, sem hvert fyrir sig inniheldur 1 ml, 2 ml eða 5 ml af lausn (manna fibrínógen og manna trombín í sitt hvoru glasinu).

Áhald til lyfjagjafar og viðeigandi fylgistútar fylgja með í sér pakka.

Fibrínógen er þykkni með storkupróteini og trombín er ensím sem veldur því að storkuprótein rennur saman. Því storkna þættirnir tveir um leið og þeim er blandað saman.

EVICEL er notað við skurðaðgerðir hjá fullorðnum til að draga úr blæðingum og vætli við og eftir aðgerðina.

EVICEL má einnig nota við æðaskurðaðgerðir og í skurðaðgerðum milli þarma og aftari hluta kviðarholsveggjar. Einnig má nota EVICEL til að styðja við vatnshelda lokun á heilabastinu (dura mater) við taugaskurðaðgerð þegar önnur skurðtækni er ófullnægjandi.

Því er dreypt eða úðað á skurðsvæði þar sem það myndar þunnt lag sem þéttir vefinn og/eða stöðvar blæðingu.

2. Áður en byrjað er að nota EVICEL

Ekki má nota EVICEL

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir lyfjum sem unnin eru úr blóði manna eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Merki um ofnæmisviðbrögð eru m.a. ofsakláði, útbrot, þyngsli fyrir brjósti, önghljóð, blóðþrýstingsfall og öndunarferfiðleikar. Komi þessi einkenni fram verður að hætta lyfjagjöfni samstundis.
- Ekki á að nota EVICEL í æð.

- Ekki á að nota EVICEL við aðgerðir með holsjá. Um kviðarholsspeglun, sjá ráðleggingar hér fyrir neðan.
- EVICEL má ekki nota til að þétta saumlínu í heilabasti ef bilið sem er til staðar eftir saum er stærra en 2 mm.
- EVICEL má ekki nota sem lím til að festa heilabastsp lástra.
- EVICEL má ekki nota sem þéttiefni þegar ekki er hægt að sauma heilabastið.

Varnaðarorð og varúðarreglur

- Til að koma í veg fyrir lífshættulegt loftblóðrek má aðeins úða EVICEL með CO₂ undir þrýstingi.
- Áður en EVICEL er borið á, þarf að þurrka yfirborð sársins með hefðbundnum aðferðum (t.d. með því að leggja á grisjur, bómull með jöfnu millibili eða með sogbúnaði).
- Þegar EVICEL er borið á við skurðaðgerðir verður skurðlæknirinn að tryggja að það sé eingöngu borið á yfirborð vefjarins. EVICEL má ekki sprauta inn í vefi eða æðar þar sem það myndi valda storku sem gæti reynst banvæn.
- Notkun EVICEL hefur ekki verið rannsökuð við eftirfarandi aðgerðir og eru því engar upplýsingar fyrirliggjandi sem sýna fram á virkni þess í eftirfarandi aðgerðum:
 - líma saman vefi
 - skurðaðgerðir á heila eða mænu nema til að styðja við vatnsþétta lokun á heilabasti (dura mater)
 - stöðvun blæðinga í maga eða þörmum með því að koma lyfinu fyrir með holsjá (slöngu)
 - þétta viðgerðir sem hafa verið gerðar með skurðaðgerðum á þörmum.
 - þétta saumlínu við heilaskurðaðgerð þar sem farið er inn í gegnum nef og við eyrnataugaskurðaðgerðir.
- Ekki er vitað hvort geislameðferð kunni að hafa áhrif á virkni fibrínþéttiefnis þegar það er notað til að þétta saumlínu við taugaskurðaðgerðir.
- Notkun á EVICEL við taugaskurðaðgerð hjá sjúklingum sem er einnig verið að meðhöndla með ígræðslu eða með heilabastsp lástrum hefur ekki verið metin í klínískum rannsóknum.
- Stjórn skal vera komin á blæðingu áður en EVICEL er notað til að þétta saumlínu heilabasts.
- EVICEL er borið á í þunnu lagi. Of mikil storkun getur haft neikvæð áhrif á virkni lyfsins og hvernig sárið grær.

Lífshættulegt loftblóðrek hefur komið fram við notkun úðaáhalds með þrýstijafnara við gjöf EVICEL. Þessi aukaverkun virðist tengjast notkun úðaáhaldsins við meiri en ráðlagðan þrýsting og/eða nálægt yfirborði vefjarins. Aðeins má gefa EVICEL með úðaáhaldi þegar hægt er að meta nákvæmlega úr hvaða fjarlægð úðað er, einkum við kviðarholsspeglun. Fjarlægð frá vef og þrýstingur skal vera innan marka sem framleiðandi mælir með (sjá töflu í kaflanum leiðbeiningar um notkun). Þegar EVICEL er úðað skal fylgjast með breytingum á blóðþrýstingi, hjartslætti, súrefnismettun og koltvísýringi við lok útöndunar vegna mögulegs loftblóðreks. Leiðbeiningar og ráðleggingar um þrýsting og fjarlægð frá yfirborði vefjarins fylgja með úðabúnaði og fylgistútum og þeim skal fylgja gaumgæfilega.

- Verja á aðlæg svæði til tryggja að EVICEL sé aðeins borið á svæðið sem á að meðhöndla.
- Eins og við á um allar vörur sem innihalda prótein er möguleiki á ofnæmisviðbrögðum. Meðal merkja um slík viðbrögð eru ofsakláði, útbrot, þyngsli fyrir brjósti, önghljóð, blóðþrýstingsfall og bráðafnæmi. Komi þessi einkenni fyrir, verður að hætta gjöf lyfsins strax.
- Þegar lyf eru framleidd úr blóði eða plasma úr mönnum eru gerðar ákveðnar ráðstafanir til að koma í veg fyrir að sýkingar berist í sjúklinga. Meðal þeirra er vandlegt val þeirra sem gefa blóð

eða plasma til að tryggja að þeir sem gætu borðið sýkingar séu útilokaðir og skimun hvernar blóðgjafar og plasmasafna fyrir veirum/sýkingum. Framleiðendur þessara lyfja beita einnig aðferðum í framleiðsluferlinu úr blóði og plasma sem geta óvirkjað eða fjarlæggt veirur. Þrátt fyrir þessar aðgerðir er ekki hægt að útiloka algerlega möguleika á að sýking berist við notkun lyfja sem búin eru til úr blóði eða plasma manna. Þetta á einnig við um allar óþekktar eða nýframkomnar veirur eða aðrar gerðir af sýkingum.

Álitið er að ráðstafanirnar sem gerðar eru við framleiðslu á fibrínógeni og trombíni séu virkar gegn fituhjúpuðum veirum eins og alnæmisveirum (HIV), lifrabólgu B og lifrabólgu C veirum og hjúplausu lifrabólgu A veirunum. Verið getur að ráðstafanirnar sem eru gerðar hafi takmarkað gildi gegn parvóveiru B19. Parvóveiru B19 sýking gæti haft alvarlegar afleiðingar fyrir þungaðar konur (fóstursýking) og fyrir ónæmisbælda einstaklinga eða einstaklinga með ákveðnar gerðir blóðleysis (t.d. sigðkornablóðleysi eða rauðlosablóðleysi).

Heilbrigðisstarfsfólkið skráir nafn og lotunúmer lyfsins til að hægt sé að finna allar mögulegar smitleiðir.

Börn og unglingar

Upplýsingar liggja fyrir hjá börnum og unglungum sem styðja öryggi og verkun EVICEL hjá þessum hópi.

Notkun annarra lyfja samhliða EVICEL

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Meðganga og brjóstagjöf

Ekki eru til nægar upplýsingar til að vita hvort sérstök áhætta sé í tengslum við notkun EVICEL á meðgöngu eða meðan barn er á brjósti. Þar sem EVICEL er notað við skurðaðgerðir verður þú að ræða heildaráhættu aðgerðarinnar við lækninn ef þú ert ófrísk eða með barn á brjósti.

3. Hvernig nota á EVICEL

Læknirinn sem meðhöndlar þig ber EVICEL á meðan á skurðaðgerð stendur. Læknirinn dreypir eða úðar EVICEL með áhaldi til lyfjagjafar sem fylgir með, á opna vefi. Áhaldið sér um að jafnt magn EVICEL þáttanna tveggja sé borið á í einu og tryggir jafna blöndun þeirra sem er mikilvægt fyrir hámarksverkun vefjalímsins.

Magn EVICEL sem borið er á fer eftir flatarmáli yfirborðs vefjarins sem á að meðhöndla í aðgerðinni. Því verður dreift á vefinn í mjög litlu magni eða úðað með stuttum hrinum (0,1–0,2 ml) þannig að þunnt jafnt lag myndist. Stöðvi áburður eins lags af EVICEL ekki blæðinguna algerlega, má bera á annað lag.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Eftirfarandi aukaverkanir sem komu fyrir í klínískum rannsóknum voru taldar tengjast EVICEL:

Alvarlegustu aukaverkanirnar

- Vatnskenndur vökvi berst út úr sárinu eða gegnum nefið (leki á heila- og mænuvökva / nefrennsli heila- og mænuvökva). Aukaverkunin var algeng (getur haft áhrif á allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).
- Höfuðverkur, ógleði og uppköst (vegna vessabelgs undir heilabasti, sem er uppsöfnun heila- og mænuvökva í rýminu undir heilabastinu). Aukaverkunin var sjaldgæf (getur haft áhrif á allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).

- Hiti eða langvarandi hægðatregða, vindgangur (vegna ígerðar í kvið). Aukaverkunin var algeng (getur haft áhrif á allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).
- Söfnun heila- og mænuvökva milli vefjanna sem umlykja basthimnu vegna leka á vökvanum sem venjulega umlykur heilann (sýndarmengishaul). Aukaverkunin var sjaldgæf (getur haft áhrif á allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).
- Dofi eða sársauki í útlimum, breytingar á húðlit (vegna ígræðslustíflu eða vegna segamyndunar) Þessar aukaverkanir voru sjaldgæfar (geta haft áhrif á 1 af hverjum 100 einstaklingum).

Ef þú finnur fyrir einhverjum ofangreindra einkenna eða öðrum einkennum er tengjast skurðaðgerð þinni, vinsamlegast hafðu umsvifalaust samband við lækni eða skurðlækni. Segðu læknum strax frá ef þú finnur fyrir vanlíðan, jafnvel þó einkennin séu önnur en þau sem lýst er hér að framan.

Aðrar aukaverkanir

Aðrar aukaverkanir sem algengt var að tilkynnt væri um í klínískum rannsóknum á EVICEL (þ.e. sem geta haft áhrif á 1 af hverjum 10 einstaklingum) voru sótthiti og erfiðleikar varðandi storknun blóðs. Allar þessar aukaverkanir voru algengar.

Aukaverkanir sem voru sjaldgæfar í klínískum rannsóknum með EVICEL (þ.e. sem geta haft áhrif á 1 af hverjum 100 einstaklingum) voru heilahimnubólga, uppsöfnun heila- og mænuvökva í holrýmum höfuðkúpunnar (vatnhöfuð), sýking, uppsöfnun blóðs (margúll), bólga, lækkuð hemóglóbíngildi og sára-fylgikvillar eftir aðgerð (þ.m.t. blæðing eða sýking).

EVICEL er fibrín vefjalím. Almenn gildir það fyrir fibrín vefjalím að þau geta í mjög sjaldgæfum tilvikum (allt að 1 sjúklingur af 1.000) valdið ofnæmisviðbrögðum. Finnir þú fyrir ofnæmisviðbrögðum gætir þú fengið eitt eða fleiri eftirtalinna einkenna: húðútbrot, ofsakláða eða kláðabletti, þyngsli fyrir brjósti, kuldahroll, húðroða, höfuðverk, lágþrýsting, svefnhöfuga, ógleði, eirðarleysi, aukinn hjartslátt, náladofa, uppköst eða öngljóð. Hingað til hefur aldrei verið tilkynnt um ofnæmisviðbrögð hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með EVICEL.

Fræðilegur möguleiki er einnig á að þú getir myndað mótefni gegn próteinunum í EVICEL, sem mögulega geta truflað blóðstorkuna. Tíðni þessarar tegundar tilvika er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tilkynning aukaverkana

Látið læknum, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á EVICEL

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum sem og á öskjunni á eftir Fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið hettuglösinn þannig að þau standi upprétt.

Geymið í frysti við -18°C eða lægra hitastig. Geymið hettuglösinn í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi. Frystið ekki aftur.

Eftir þiðnun má geyma órofin hettuglös við 2°C - 8°C varin ljósi í allt að 30 daga án þess að þau séu fryst aftur á því tímabili. Nýju fyrningardagsetninguna við 2°C - 8°C skal taka fram á öskjunni en hún má ekki fara fram yfir fyrningardagsetningu sem framleiðandi hefur látið prenta á öskjuna og merkimiðann. Í lok þessa tímabils verður að nota lyfið eða farga því.

Fibrínógen og trombín þættirnir eru stöðugir við stofuhita í allt að 24 klst. Ekki má geyma EVICEL í kæli eftir að það hefur náð stofuhita.

Þegar lausnirnar hafa verið dregnar upp í áhaldið, verður að nota lyfið strax. Farga skal öllum lyfjaleifum eftir 24 klst. við stofuhita.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

EVICEL inniheldur

Virku innihaldsefnin eru:

Þáttur 1: Manna storkuprótein sem aðallega inniheldur fibrínógen og fibrónektín (50 – 90 mg/ml)

Þáttur 2: Manna trombín (800 – 1.200 a.e./ml)

Önnur innihaldsefni eru:

Þáttur 1: argínín hýdróklóríð, glýsín, natríumklóríð, natríumcíttrat, kalsíumklóríð og vatn fyrir stungulyf.

Þáttur 2: kalsíumklóríð, manna albúmín, mannítól, natríumacetat og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti EVICEL og pakkningastærðir

Pakkningastærðir

EVICEL er vefjalím úr fibríni manna og fæst sem pakkning með tveimur glerhettuglösom. Hvert hettuglas inniheldur 1 ml, 2 ml eða 5 ml lausn af fibrínógeni manna annars vegar og trombíni manna hins vegar.

EVICEL fæst í eftirfarandi pakkningastærðum: 2 x 1 ml, 2 x 2 ml, og 2 x 5 ml. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Áhald til lyfjagjafar og viðeigandi fylgistútar fylgja með í sérstökum pakka.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<https://www.lyfjastofnun.is>).

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

NOTKUNARLEIÐBEININGAR

Lesið þetta áður en umbúðir eru opnaðar

EVICEL er afgreitt í sæfðum pakkningum og því er mikilvægt að nota *aðeins* óskemmdar pakkningar sem hafa ekki verið opnaðar (ekki er hægt að sæfa eftir á).

Geymsla

Viðurkennt geymsluþol EVICEL er 2 ár við $\leq -18^{\circ}\text{C}$. Notið ekki eftir fyrningardagsetningu sem er á öskjunni og merkimiðanum.

Eftir þiðnun, innan þessa tveggja ára geymsluþols, má geyma órofin hettuglös við 2°C - 8°C (í kæli) varin ljósi í allt að 30.daga. Skrifu á dagsetninguna sem geymsla í kæli hófst í reitinn sem til þess er ætlaður á öskjunni. Ekki má frysta lyfið aftur. Fibrínógen og trombín þættirnir eru stöðugir við stofuhita í allt að 24 klst., en eftir að þau hafa verið dregin upp í áhaldið til lyfjagjafar verður að nota þau strax.

Geymið hettuglösinn þannig að þau séu í uppréttri stöðu. Ekki má nota lyfið eftir fyrningardagsetninguna sem er á öskjunni og merkimiða. Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Lyfjagjafaráhaldið á að geyma aðskilið frá fibrínógeni og trombíni.

Þiðnun

Hettuglösinn á að þíða samkvæmt einni af eftirtöldum leiðum:

2°C - 8°C (kælikápur): Hettuglösinn þiðna á innan við sólarhring,

20°C - 25°C (stofuhiti): Hettuglösinn þiðna á innan við 1 klukkustund,

37°C : (t.d. vatnsbað með smitgát, eða með því að verma hettuglösinn í lófanum) hettuglösinn eiga að þiðna á innan við 10 mínútum en ættu ekki að vera lengur við þetta hitastig en 10 mínútur eða þar til innihaldið er þiðnað að fullu.

Hitastigið má ekki fara yfir 37°C .

Lyfið verður að ná 20°C - 30°C hita fyrir notkun.

Undirbúningur

EVICEL á einungis að bera á með því að nota CE-merkta EVICEL áhaldið til lyfjagjafar og ef þarf er útbúnaði með stút bætt við áhaldið. Bæklingar með nákvæmum leiðbeiningum um notkun EVICEL með áhaldinu til lyfjagjafar og fylgihlutum fylgja með pakkningunni með áhaldinu til lyfjagjafar og valkvæmu fylgihlutunum. Einungis þeir sem hafa fengið nægilega þjálfum í kviðarholspeglunaraðgerðum, skurðaðgerðum með aðstoð kviðarholsjár eða opnum skurðaðgerðum eiga að nota viðbótar stútana. Lyfið má aðeins blanda og gefa í samræmi við leiðbeiningar og með þeim búnaði sem mælt er með fyrir lyfið.

Til að koma í veg fyrir mögulega hættu á lífshættulegu loftblóðreki ætti aðeins að úða EVICEL með CO_2 undir þrýstingi.

Lausnirnar eiga að vera tærar eða lítillaga ópallýsandi. Notið ekki lausnir sem eru skýjaðar eða með útfellingum.

Fylgið leiðbeiningunum í pakkanum með áhaldinu við að draga innihald hettuglasanna tveggja upp í áhaldið til lyfjagjafar. Fylla á báðar sprauturnar með jafn miklu magni, og engar loftbólur eiga að vera í þeim. Engar nálar koma við sögu í undirbúningi EVICEL fyrir lyfjagjöfina.

Áður en EVICEL er borið á, þarf að þurrka yfirborð sársins með hefðbundnum aðferðum (t.d. með því að leggja á grísur, bómull með jöfnu millibili eða með sogbúnaði).

Borið á með dreypingu

Haldið enda áhaldsins eins nálægt yfirborði vefjarins og hægt er, án þess þó að snerta vefinn meðan á áburði stendur og dreifið lyfinu í dropatali yfir svæðið sem á að meðhöndla. Stíflist áburðarstúturinn, má skera framan af hollegnum í 0,5 cm bútum.

Borið á með úðun

EVICEL má eingöngu úða með því að nota CO₂ undir þrýstingi.

Tengið stuttu slönguna á áhaldinu til lyfjagjafar við útstæða „luer-lock“ endann á löngu loftslöngunni. Tengid innlæga „luer-lock“ tengi loftslöngunnar (með 0,2 míkrom bakteríuhemjandi síunni) við þrýstijafnara. Nota skal þrýstijafnarann í samræmi við leiðbeiningar framleiðandans.

Þegar EVICEL er gefið með úðaáhalði á að nota þrýsting innan þeirra marka sem framleiðandi áhaldsins ráðleggur.

Aðgerð	Úðabúnaður sem nota skal	Áhaldsstútar sem nota skal	Þrýstingsjafnari sem nota skal	Fjarlægð frá vef	Úða-þrýstingur
Opin skurðaðgerð	EVICEL áhald til lyfjagjafar	6 cm sveigjanlegur stútur	Omrið þrýstingsjafnari	10 – 15 cm (4 – 6 tommur)	20 – 25 psi (1,4 – 1,7 bör)
		35 cm stífur stútur			
		45 cm sveigjanlegur stútur			
Kviðarhols-speglun	EVICEL áhald til lyfjagjafar	35 cm stífur stútur	Omrið þrýstingsjafnari	4 – 10 cm (1,6 – 4 tommur)	15 – 20 psi (1,0 – 1,4 bör)
		45 cm sveigjanlegur stútur			20 psi (1,4 bör)

Úða á lyfinu síðan á yfirborð vefjarins í stuttum úðahrinum (0,1-0,2 ml) svo að þunnt, jafnt lag myndist. EVICEL myndar glæra himnu yfir svæðið sem borið er á.

Þegar EVICEL er úðað skal fylgjast með breytingum á blóðþrýstingi, hjartslætti, súrefnismettun og koltvísýringi við lok útöndunar vegna mögulegs loftblóðreks.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.