

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Raplixa polvere per adesivo tissutale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni grammo di polvere contiene 79 mg di fibrinogeno umano e 726 UI di trombina umana. Raplixa è disponibile in tre confezioni diverse: 0,5 grammi (39,5 mg di fibrinogeno umano e 363 UI di trombina umana), 1 grammo (79 mg di fibrinogeno umano e 726 UI di trombina umana) e 2 grammi (158 mg di fibrinogeno umano e 1452 UI di trombina umana).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per adesivo tissutale
Polvere bianca asciutta.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di supporto per il miglioramento dell'emostasi, qualora le tecniche chirurgiche standard sono insufficienti. Raplixa deve essere utilizzato in associazione con una spugna di gelatina approvata (vedere paragrafo 5.1).

Raplixa è indicato negli adulti a partire dall'età di 18 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

L'impiego di Raplixa è riservato esclusivamente a chirurghi esperti. Le spugne di gelatina devono essere utilizzate in associazione con Raplixa. Le spugne di gelatina sono contrassegnate con la marcatura CE e sono fornite e confezionate separatamente (vedere le istruzioni per l'uso della spugna di gelatina specifica selezionata per l'uso).

Posologia

La quantità di Raplixa da applicare e la frequenza di applicazione devono essere sempre stabilite in base alle esigenze cliniche di base del paziente. La dose da applicare dipende da variabili, tra cui, il tipo di intervento chirurgico, le dimensioni della superficie sanguinante, la gravità del sanguinamento, la modalità di applicazione selezionata dal chirurgo e il numero di applicazioni.

L'applicazione del prodotto deve essere personalizzata dal chirurgo curante. Negli studi clinici uno strato sottile di Raplixa ha prodotto dosi comprese in genere tra 0,3 g e 2 g. Per alcuni interventi, ad es. resezione epatica, possono essere necessarie quantità maggiori. La quantità iniziale di prodotto da applicare in un punto anatomico selezionato o in una superficie target deve essere sufficiente per ricoprire completamente l'area di applicazione designata con uno strato sottile di Raplixa, che viene poi ricoperto con una spugna di gelatina assorbibile (bagnata con soluzione fisiologica). Se necessario, l'applicazione può essere ripetuta.

La dose richiesta di Raplixa può variare a seconda delle dimensioni dell'area da trattare. Negli studi clinici, per le sedi di sanguinamento più piccole (< 10 cm²) sono stati utilizzati in media da 0,5 g a 1 g. Per le sedi di sanguinamento più grandi sono stati utilizzati da 1 a 2 grammi (10-100 cm²). È noto dai test condotti *in vitro* che 1 g può coprire 100 cm² utilizzando il dispositivo RaplixaSpray. La quantità massima raccomandata di Raplixa è 3 grammi.

La dose richiesta di Raplixa in base alle dimensioni della superficie sanguinante da trattare è illustrata nella tabella sotto:

Tabella 1: Dose richiesta di Raplixa

Massima superficie Applicazione diretta dal flaconcino	Massima superficie Applicazione utilizzando RaplixaSpray	Dimensioni della confezione di Raplixa
25 cm ²	50 cm ²	0,5 g
50 cm ²	100 cm ²	1 g

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Raplixa nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non sono disponibili dati e di conseguenza Raplixa non è raccomandato per l'uso nei bambini e negli adolescenti.

Anziani

Non è richiesta modifica del dosaggio.

Modo e via di somministrazione

Solo per uso epilesionale.

Per le istruzioni sull'uso del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

È possibile utilizzare uno dei seguenti metodi di applicazione di Raplixa a seconda del tipo di intervento chirurgico, della sede, delle dimensioni e della gravità del sanguinamento:

Applicazione diretta seguita dalla spugna di gelatina

La polvere viene applicata direttamente dal flaconcino sulla superficie sanguinante e quindi su una spugna di gelatina con marcatura CE tagliata alle dimensioni appropriate applicando pressione manuale con della garza sterile.

Applicazione prima sulla spugna di gelatina

La polvere viene applicata direttamente dal flaconcino su una spugna di gelatina con marcatura CE bagnata con soluzione fisiologica e applicata quindi alla sede sanguinante. Quando si utilizza una spugna di gelatina inumidita, è necessario applicare uno strato sottile di Raplixa sulla spugna immediatamente prima dell'applicazione alla sede sanguinante.

Applicazione con nebulizzazione utilizzando il dispositivo RaplixaSpray, seguita dalla spugna di gelatina

Il flaconcino e il dispositivo RaplixaSpray vengono estratti dai rispettivi contenitori, mantenendo la sterilità. Collegare il dispositivo RaplixaSpray al regolatore di pressione RaplixaReg e quindi alla fornitura di anidride carbonica (gas CO₂) medicale (1a CO₂ è raccomandata; Raplixa può essere utilizzato anche con aria medicale) regolata ad una pressione di 1,5 Bar (22 psi).

Il flaconcino deve essere mantenuto in posizione verticale, agitato delicatamente e il cappuccio di alluminio e il tappo di gomma devono essere rimossi.

Il flaconcino con la polvere viene collegato al dispositivo RaplixaSpray, invertendo il dispositivo sul flaconcino verticale e spingendo il flaconcino in posizione.

Il dispositivo RaplixaSpray viene utilizzato per nebulizzare la polvere sulle sede sanguinante e la spugna di gelatina viene quindi applicata (vedere le istruzioni per l'uso del dispositivo RaplixaSpray e della spugna di gelatina).

L'applicazione deve essere effettuata entro le 2 ore successive alla connessione del flaconcino al dispositivo.

Il dispositivo RaplixaSpray è fornito con l'ugello rigido montato. Questo può essere rimosso e sostituito dall'ugello flessibile a seconda dell'uso previsto e della preferenza del chirurgo.

Per evitare il rischio di embolia d'aria potenzialmente fatale, si raccomanda di nebulizzare Raplixa mediante CO₂ pressurizzata. È possibile utilizzare Raplixa anche con aria medica (vedere paragrafi 4.4 e 6.6).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità nota ai principi attivi di Raplixa o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Raplixa non deve essere applicato per via intravascolare.

L'applicazione di Raplixa con nebulizzazione non deve essere impiegata nelle procedure chirurgiche endoscopiche o laparoscopiche.

Raplixa non deve essere utilizzato come collante per la fissazione di patch.

Raplixa non deve essere utilizzato come collante per l'intestino (anastomosi gastrointestinali).

Non utilizzare Raplixa per il trattamento del sanguinamento arterioso grave.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Uso e applicazione

Solo per uso epilesionale. Non applicare in sede intravascolare. Seguire le istruzioni specifiche per l'uso della spugna di gelatina assorbibile.

Non utilizzare Raplixa (e la spugna di gelatina) in aree del corpo contaminate o in presenza di infezioni in atto.

Applicazione intravascolare

Se il preparato viene applicato inavvertitamente in sede intravascolare potrebbero verificarsi complicanze tromboemboliche potenzialmente fatali.

Emboli d'aria o di gas

Si è verificata embolia d'aria o di gas potenzialmente fatale con l'utilizzo di nebulizzatori dotati di regolatore di pressione per somministrare prodotti sigillanti/emostatici a base di fibrina. Questo evento sembra correlato all'utilizzo di nebulizzatori a pressioni superiori a quelle raccomandate e/o molto vicino alla superficie del tessuto. Il rischio risulta maggiore quando i sigillanti contenenti fibrina sono nebulizzati con aria invece di CO₂ e non può essere perciò escluso con Raplixa. Prima della somministrazione di Raplixa è necessario assicurarsi che le parti del corpo all'esterno dell'area di applicazione richiesta siano sufficientemente protette (coperte) per prevenire l'adesione dei tessuti in siti non richiesti. L'applicazione di Raplixa con la nebulizzazione deve essere impiegata solo se è possibile valutare accuratamente la distanza di nebulizzazione. La distanza della nebulizzazione dal tessuto e la pressione della nebulizzazione devono ricadere entro gli intervalli raccomandati dal produttore (vedere la tabella nel paragrafo 6.6 per la pressione e la distanza).

Data la possibilità che si verifichi embolia d'aria o di gas, quando si nebulizza Raplixa, devono essere monitorati i cambiamenti della pressione sanguigna, del battito cardiaco, della saturazione dell'ossigeno e della CO₂ espirata.

Quando si utilizzano gli ugelli accessori con questo prodotto, si devono seguire le istruzioni per l'uso degli ugelli.

Reazioni di ipersensibilità

Come per qualsiasi prodotto proteico, sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico. I segni delle reazioni di ipersensibilità possono includere orticaria, orticaria generalizzata, costrizione

toracica, respirazione stertorosa, ipotensione e anafilassi. Se si manifestano questi sintomi, la somministrazione deve essere interrotta immediatamente.

In caso di shock, deve essere attuato il trattamento medico standard per lo shock.

Agenti infettivi trasmissibili

Le misure standard per prevenire le infezioni derivanti dall'uso di medicinali ottenuti da sangue o plasma umano includono la selezione dei donatori, lo screening delle singole donazioni e dei pool di plasma per specifici marker d'infezione e l'adozione di misure efficaci in fase di produzione per l'inattivazione/rimozione dei virus. Ciò nonostante, con la somministrazione di medicinali ottenuti da plasma o sangue umano non si può escludere totalmente la possibilità di trasmissione di agenti infettivi, ivi inclusi virus e altri patogeni emergenti o sconosciuti.

Le misure adottate sono considerate efficaci per i virus con involucro come il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B (HBV) e il virus dell'epatite C (HCV). Le misure possono avere valore limitato contro i virus senza involucro, come il virus dell'epatite A (HAV) e il parvovirus B19. Il parvovirus B19 può essere grave per le donne in stato di gravidanza (infezione fetale) e per i soggetti con immunodeficienza o aumento dell'eritropoiesi (ad es. anemia emolitica).

Altro

Raplixia è stato studiato in pazienti sottoposti a intervento chirurgico spinale, vascolare, dei tessuti molli e di resezione epatica. L'esperienza dell'uso di Raplixia nella chirurgia vascolare è limitata qualora Raplixia venga applicato con il dispositivo RaplixiaSpray.

Non sono disponibili dati a sostegno dell'impiego di questo prodotto collante dei tessuti, nella neurochirurgia, nell'applicazione tramite un endoscopio flessibile per il trattamento di emorragie o nelle anastomosi gastrointestinali.

Si raccomanda vivamente di registrare il nome e il numero di lotto del prodotto ogni volta che si somministra Raplixia ad un paziente, per poter collegare il lotto del prodotto al paziente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi formali di interazione.

Raplixia può essere denaturato dopo l'esposizione a soluzioni contenenti alcol, iodio o metalli pesanti (ad es. soluzioni antisettiche). Tali sostanze devono essere rimosse il più possibile prima di applicare il prodotto.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza e allattamento

Non sono stati condotti studi animali sulla riproduzione con Raplixia. La sicurezza di Raplixia durante l'uso in gravidanza umana o l'allattamento non è stata stabilita in studi clinici controllati.

Il prodotto non deve essere somministrato alle donne durante la gravidanza o l'allattamento.

Fertilità

Non sono stati condotti studi di fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non rilevante.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Ipersensibilità o reazione allergica (che può comprendere angioedema, bruciore e irritazione nel sito di applicazione, broncospasmo, brividi, rossore, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, costrizione toracica, formicolio, vomito, respirazione stertorosa) possono verificarsi in casi isolati nei pazienti trattati con prodotti sigillanti/emostatici a

base di fibrina; queste reazioni sono progredite fino ad una grave anafilassi. Queste reazioni possono essere osservate in particolare se il preparato viene applicato ripetutamente o se viene somministrato a pazienti nei quali è nota l'ipersensibilità ai componenti del prodotto.

Raramente possono svilupparsi anticorpi contro i componenti dei prodotti sigillanti/emostatici a base di fibrina.

L'iniezione intravascolare accidentale potrebbe causare un evento tromboembolico e coagulazione intravascolare disseminata (DIC), e vi è inoltre un rischio di reazione anafilattica (vedere paragrafo 4.4).

Casi di embolia d'aria o di gas potenzialmente fatali si sono verificati con l'utilizzo di nebulizzatori dotati di regolatore di pressione per somministrare il sigillante a base di fibrina. Questi eventi sembrano correlati all'utilizzo di nebulizzatori a pressioni superiori a quelle raccomandate e/o molto vicino alla superficie del tessuto. Il rischio risulta maggiore quando i sigillanti contenenti fibrina sono nebulizzati con aria invece di CO₂ e non può essere perciò escluso con Raplixa.

Per la sicurezza relativa agli agenti trasmissibili, vedere paragrafo 4.4

Elenco tabulato delle reazioni avverse

Classificazione sistemica organica	Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Insomnia Prurito

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite Agenzia Italiana del Farmaco

Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere attentamente monitorati per i segni e i sintomi delle reazioni avverse e devono essere attuate le misure terapeutiche sintomatiche e di supporto appropriate.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: emostatici locali, altri emostatici

Codice ATC: B02BC30

Meccanismo d'azione

Il sistema di adesione della fibrina avvia l'ultima fase della coagulazione fisiologica del sangue. La conversione del fibrinogeno in fibrina si verifica attraverso la scissione del fibrinogeno in monomeri di fibrina e fibrinopeptidi. I monomeri di fibrina si aggregano e formano un coagulo di fibrina. Il fattore XIIIa, che è attivato dal fattore XIII tramite la trombina, lega la fibrina formando un reticolo. Gli ioni di calcio sono necessari sia per la conversione del fibrinogeno che per la reticolazione della fibrina.

Col progredire della cicatrizzazione della ferita, la plasmina induce un'accresciuta attività fibrinolitica e ha inizio la decomposizione della fibrina in prodotti di degradazione della fibrina stessa.

Studi clinici con Raplixa che dimostrano l'emostasi sono stati condotti su pazienti sottoposti a chirurgia spinale (n=146), vascolare (n=137), epatica (n=158) e dei tessuti molli (n=125).

Gli studi clinici nell'Unione Europea sono stati condotti con la spugna di gelatina Spongostan contrassegnata con il marchio CE. Il sanguinamento nei siti target è risultato lieve o moderato. Le tecniche chirurgiche convenzionali, come la sutura, la legatura e il cauterio, sono risultate inefficaci o poco pratiche. La associazione di Raplixa e di una spugna di gelatina ha ridotto il tempo mediano all'emostasi nei siti target di un massimo di 2 minuti, rispetto a una spugna di gelatina da sola.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Raplixa in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'emorragia da intervento chirurgico descritta nella decisione del piano d'investigazione pediatrica (Paediatric Investigation Plan, PIP), per l'indicazione autorizzata (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Raplixa è inteso esclusivamente per uso epilesionale. La somministrazione intravascolare è controindicata. Pertanto, non sono stati eseguiti studi sulla farmacocinetica intravascolare sull'uomo. I sigillanti/emostatici a base di fibrina vengono metabolizzati allo stesso modo della fibrina endogena, mediante fibrinolisi e fagocitosi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non hanno rivelato pericoli particolari per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Trialosio
Calcio cloruro
Albumina
Sodio cloruro
Sodio citrato
L-arginina-cloridrato

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, Raplixa non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni
Periodo di validità durante l'uso: una volta aperto il flaconcino, Raplixa deve essere applicato entro 2 ore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a una temperatura compresa tra + 2 °C e + 25 °C.
Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 g, 1 g, 2 g di polvere per flaconcino (vetro Tipo I) con tappo di gomma e linguetta a strappo in alluminio/ plastica.

Presentazione

Confezione di 1 flaconcino.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Raplixa è una miscela di trombina e fibrinogeno pre-miscelata e pronta all'uso, fornita come sigillante pronto all'uso a base di polvere asciutta di fibrina in un flaconcino di vetro contenente 0,5 g, 1 g o 2 g di Raplixa, che viene applicato sulla sede del sanguinamento chirurgico direttamente dal flaconcino o utilizzando il dispositivo RaplixaSpray. Raplixa deve essere conservato in ambiente a temperatura controllata. La bustina esterna in foglio di alluminio può essere aperta in un'area operatoria non sterile. Il flaconcino deve essere aperto in un campo sterile.

Sono disponibili tre metodi di applicazione: applicazione diretta di Raplixa al tessuto sanguinante seguita dall'applicazione della spugna di gelatina, oppure applicazione di Raplixa prima su una spugna di gelatina e applicazione della spugna al tessuto sanguinante, oppure applicazione della polvere di Raplixa utilizzando il dispositivo RaplixaSpray, seguita dall'applicazione della spugna di gelatina.

Prima di applicare Raplixa, la superficie della ferita deve essere asciugata con tecniche standard (ad es. applicazione intermittente di compresse, tamponi, uso di dispositivi di aspirazione).

Il prodotto deve essere somministrato solo secondo le istruzioni e con i dispositivi raccomandati per questo prodotto.

La quantità iniziale di prodotto da applicare in un punto anatomico selezionato o in una superficie target deve essere sufficiente per ricoprire completamente l'area di applicazione designata con uno strato sottile di Raplixa, che viene poi ricoperto con una spugna di gelatina assorbibile (bagnata con soluzione fisiologica). Se necessario, l'applicazione può essere ripetuta.

Quando si utilizza il dispositivo RaplixaSpray

Estrarre il flaconcino e il dispositivo RaplixaSpray dai rispettivi contenitori, mantenendo la sterilità. Collegare il dispositivo RaplixaSpray al regolatore di pressione dell'aria RaplixaReg o al regolatore di pressione della CO₂ e quindi alla fornitura di aria o di gas CO₂ medicali, regolata alla pressione di 1,5 Bar (22 psi). Tenere il flaconcino in posizione verticale, agitarlo delicatamente e rimuovere il cappuccio di alluminio e il tappo di gomma.

Collegare il flaconcino al dispositivo RaplixaSpray invertendo il dispositivo sul flaconcino in posizione verticale e spingendo il flaconcino in posizione. Raplixa non deve essere nebulizzato ad una distanza inferiore a quella raccomandata dal produttore del nebulizzatore e in nessun caso ad una distanza più vicina di 5 cm dalla superficie del tessuto.

La pressione deve essere entro gli intervalli raccomandati da ProFibrix. L'applicazione di Raplixa con la nebulizzazione deve essere effettuata soltanto utilizzando gli accessori per l'applicazione con la nebulizzazione e la pressione non deve superare 1,5 Bar (22 psi).

L'applicazione deve avvenire entro le 2 ore successive alla connessione del flaconcino al dispositivo. Il dispositivo RaplixaSpray è fornito dotato di ugello rigido, che può essere facilmente rimosso; l'ugello flessibile può essere facilmente montato, a seconda dell'uso previsto e della preferenza del chirurgo.

Per evitare il rischio di embolia d'aria potenzialmente fatale, si raccomanda di nebulizzare Raplixa utilizzando CO₂ pressurizzata. Raplixa può essere utilizzato anche con aria medica. Vedere paragrafo 4.4.

Quando si nebulizza Raplixa, a causa della possibilità di insorgenza di embolia d'aria o di gas, devono essere monitorati i cambiamenti della pressione sanguigna, del battito cardiaco, della saturazione dell'ossigeno e della CO₂ espirata.

Chirurgia	Set RaplixaSpray da utilizzare	Punte dell'applicatore da utilizzare	Regolatore di pressione da utilizzare	Distanza raccomandata dal tessuto target	Pressione di nebulizzazione raccomandata
Chirurgia aperta	1	1 o 2	RaplixaReg	5 cm	1,5 Bar (22 psi)

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mallinckrodt Pharmaceuticals Ireland Ltd
College Business & Technology Park
Cruiserath
Blanchardstown
Dublin 15
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/985/001
EU/1/14/985/002
EU/1/14/985/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 marzo 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i).

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Straße 76
35041 Marburg
Germania

CSL Behring GmbH
Goerzhaeuser Hof 1
35041 Marburg (Stadtteil Michelbach)
Germania

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Nova Laboratories Limited
Martin House, Gloucester Crescent, Wigston,
Leicester, Leicestershire, LE18 4YL,
Regno Unito

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;

- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Raplixa, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) dovrà concordare con le Autorità nazionali competenti di ciascuno Stato Membro il contenuto e il formato del programma educativo, comprendente i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il programma educativo ha lo scopo di rafforzare la consapevolezza del rischio di embolia d'aria o di gas con l'uso del nebulizzatore di Raplixa e di fornire le istruzioni per l'uso corretto dei regolatori di pressione.

Il titolare dell'AIC deve verificare che, in ciascuno Stato Membro nel quale sarà commercializzato Raplixa, sia fornito a tutti gli operatori sanitari che intendono usare Raplixa il seguente materiale educativo:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP)
- Guida destinata agli operatori sanitari

La Guida destinata agli operatori sanitari dovrà contenere i seguenti elementi chiave:

- Rischio di embolia di aria o di gas potenzialmente fatale nel caso in cui il prodotto venga nebulizzato in modo non corretto
- È preferito l'uso di CO₂ pressurizzata piuttosto che di aria pressurizzata
- Uso del nebulizzatore di Raplixa soltanto negli interventi chirurgici aperti, non in quelli endoscopici
- Uso della corretta pressione (non superiore a 1,5 Bar o 22 psi) e distanza dai tessuti non inferiore ai 5 cm
- La necessità di asciugare la ferita tramite tecniche standard (ad es. applicazione intermittente di compresse, tamponi, uso di dispositivi di aspirazione) prima di utilizzare il prodotto
- La necessità di monitorare attentamente la pressione sanguigna, il battito cardiaco, la saturazione dell'ossigeno e la CO₂ espirata quando si nebulizza il prodotto, data la possibilità che si verifichi embolia gassosa
- Quale/i regolatore/i utilizzare, in linea con le raccomandazioni del produttore e con le istruzioni per l'uso contenute nell'RCP.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Raplixa polvere per adesivo tissutale
Fibrinogeno umano/Trombina umana

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Fibrinogeno umano 79 mg/g
Trombina umana 726 UI/g

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: Trealosio, Calcio cloruro, Albumina umana, Sodio cloruro, Sodio citrato, L-arginina-cloridrato

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per adesivo tissutale

1 flaconcino 0,5 g
1 flaconcino 1 g
1 flaconcino 2 g

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso epilesionale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a una temperatura compresa tra + 2 °C e + 25 °C.
Una volta aperto il flaconcino, utilizzare entro 2 ore.
Sterile

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mallinckrodt Pharmaceuticals Ireland Ltd
College Business & Technology Park, Cruiserath, Blanchardstown, Dublin 15, Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/985/001
EU/1/14/985/002
EU/1/14/985/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

BUSTINA IN FOGLIO DI ALLUMINIO ACCOPPIATO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Raplixa polvere per adesivo tissutale
Fibrinogeno umano/Trombina umana

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Fibrinogeno umano 79 mg/g
Trombina umana 726 UI/g

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: Trealosio, Calcio cloruro, Albumina umana, Sodio cloruro, Sodio citrato, L-arginina-cloridrato

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per adesivo tissutale

1 flaconcino 0,5 g
1 flaconcino 1 g
1 flaconcino 2 g

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso epilezionale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a una temperatura compresa tra + 2 °C e + 25 °C.
Una volta aperto il flaconcino, utilizzare entro 2 ore.
Sterile

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mallinckrodt Pharmaceuticals Ireland Ltd
College Business & Technology Park, Cruiserath, Blanchardstown, Dublin 15, Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/985/001
EU/1/14/985/002
EU/1/14/985/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta del flaconcino

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Raplixa, polvere per adesivo tissutale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso epilezionale.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA

0,5 g

1 g

2 g

fibrinogeno umano 79 mg/g

trombina umana 726 UI/g

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

RAPLIXA polvere per adesivo tissutale Fibrinogeno umano/Trombina umana

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Raplixa e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di essere trattato con Raplixa
3. Come usare Raplixa
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Raplixa
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Raplixa e a cosa serve

Raplixa contiene due principi attivi presenti normalmente nell'organismo umano: il fibrinogeno e la trombina che insieme contribuiscono alla coagulazione del sangue.

Raplixa viene applicato nel corso di interventi chirurgici, per ridurre il sanguinamento e la perdita di sangue durante e dopo l'operazione negli adulti. In associazione con una spugna di gelatina, Raplixa viene applicato o nebulizzato sul tessuto tagliato, dove forma uno strato che contribuisce ad arrestare il sanguinamento.

2. Cosa deve sapere prima di essere trattato con Raplixa

Raplixa non deve essere usato:

- se è allergico al fibrinogeno umano, alla trombina umana o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- direttamente all'interno di un vaso sanguigno
- nelle procedure endoscopiche (procedure che impiegano un endoscopio per vedere gli organi interni) o negli interventi chirurgici laparoscopici
- come collante per la fissazione di cerotti
- come collante per l'intestino (anastomosi gastrointestinali)
- sui sanguinamenti arteriosi gravi

Avvertenze e precauzioni

- Quando Raplixa viene applicato durante un intervento chirurgico, il chirurgo deve assicurarsi che venga applicato solo sulla superficie del tessuto. Raplixa non deve essere iniettato nei vasi sanguigni perché causerebbe coaguli che potrebbero causare la morte.
- L'uso di Raplixa ha dimostrato di arrestare il sanguinamento solo negli interventi chirurgici con evidente incisione (interventi chirurgici aperti).

- Raplixa deve essere applicato in uno strato sottile. Uno spessore eccessivo del coagulo può interferire negativamente con l'efficacia del prodotto e con il processo di cicatrizzazione della ferita.

Eventi che hanno causato la morte si sono verificati con l'utilizzo di altri nebulizzatori dotati di regolatore di pressione per somministrare altri sigillanti a base di fibrina. Questo evento, chiamato embolia d'aria o di gas, si verifica quando una bolla o diverse bolle d'aria e di gas entrano in una vena o in un'arteria e la bloccano. Questo evento sembra correlato all'uso del nebulizzatore a pressioni superiori a quelle raccomandate e/o molto vicino alla superficie del tessuto. Il rischio risulta maggiore quando i sigillanti contenenti fibrina sono nebulizzati con aria invece di anidride carbonica (CO₂) e tale rischio non può essere escluso con Raplixa. Il nebulizzatore per l'applicazione di Raplixa (RaplixaSpray) deve essere utilizzato solo quando è possibile valutare accuratamente la distanza di nebulizzazione.

Quando Raplixa viene applicato con un nebulizzatore, deve essere utilizzata una pressione definita che ricade entro gli intervalli di pressione raccomandati dal produttore del dispositivo. Inoltre, il nebulizzatore non deve essere utilizzato ad una distanza inferiore a quella raccomandata. Durante la nebulizzazione di Raplixa, la sicurezza dovrà essere monitorata a causa della possibilità che si verifichi embolia d'aria o di gas. Il nebulizzatore e l'ugello accessorio sono forniti unitamente alle istruzioni per l'uso, che devono essere attentamente seguite.

- Le zone circostanti devono essere protette per accertarsi che Raplixa sia applicato soltanto sulla superficie da trattare.
- Quando i medicinali sono prodotti da sangue o plasma umano, vengono messe in atto particolari misure per prevenire la trasmissione di infezioni ai pazienti. Tra queste vi sono l'attenta selezione dei donatori di sangue e di plasma per assicurare l'esclusione di potenziali portatori di infezioni e l'esame di ciascuna donazione e raccolta di plasma per segnali di virus/infezioni. I produttori di questi prodotti includono inoltre procedure di trattamento del sangue o del plasma che possono rendere inattivi o rimuovere i virus. Nonostante queste misure, quando vengono somministrati medicinali preparati con sangue o plasma umano, non è possibile escludere totalmente la possibilità di trasmissione di infezioni. Questo vale anche per qualsiasi virus sconosciuto o emergente, o per altri tipi di infezioni.

Le misure poste in atto nella produzione di fibrinogeno e trombina sono considerate efficaci per i virus a involucro lipidico, come il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B (HBV) e il virus dell'epatite C (HCV). Le misure poste in atto possono avere valore limitato contro i virus senza involucro, come il virus dell'epatite A (HAV) e il parvovirus B19 (che causa la cosiddetta "quinta malattia"). L'infezione da parvovirus B19 può essere grave per le donne in stato di gravidanza (infezione fetale) e per i soggetti con sistema immunitario compromesso o che presentano alcuni tipi di anemia (ad esempio, anemia falciforme o anemia emolitica).

Si raccomanda vivamente che ogni volta che lei riceve una dose di Raplixa, siano registrati il nome e il numero di lotto del medicinale al fine di mantenere la documentazione dei lotti utilizzati.

Bambini e adolescenti

Raplixa non è stato valutato per la sicurezza e l'efficacia nei bambini.

Altri medicinali e Raplixa

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Raplixa non deve essere somministrato durante la gravidanza e l'allattamento. I dati a disposizione non sono sufficienti per stabilire se esistono rischi particolari associati all'uso di Raplixa durante la gravidanza o l'allattamento.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno informi il medico o il farmacista prima che le venga somministrato questo medicinale.

3. Come usare Raplixa

L'impiego di Raplixa è riservato esclusivamente a chirurghi esperti che sono stati addestrati nell'uso di Raplixa.

Il chirurgo che la tratta somministrerà Raplixa durante l'intervento chirurgico.

Prima di applicare Raplixa, l'area della superficie della ferita deve essere asciugata con le tecniche standard (ad es. con l'applicazione intermittente di compresse, tamponi, con l'uso di dispositivi di aspirazione).

Sono disponibili tre metodi per la somministrazione di Raplixa:

- applicazione di Raplixa direttamente dal flaconcino alla sede sanguinante, seguita dall'applicazione della spugna di gelatina;
- applicazione dal flaconcino su una spugna di gelatina bagnata e successiva applicazione alla sede sanguinante;
- applicazione di Raplixa sulla sede sanguinante utilizzando il nebulizzatore raccomandato, seguita dall'applicazione della spugna di gelatina.

La quantità di Raplixa che sarà applicata dipende dall'area della superficie da trattare durante l'intervento chirurgico e dalla gravità della perdita di sangue. Quando Raplixa viene applicato direttamente nella sede del sanguinamento chirurgico, uno strato sottile deve essere utilizzato per coprire completamente l'area di sanguinamento/perdita di sangue. Se l'applicazione di un singolo strato di Raplixa non arresta completamente il sanguinamento, si può applicare un altro strato.

Quando Raplixa viene applicato utilizzando il nebulizzatore raccomandato, il chirurgo deve accertarsi di utilizzare una pressione e una distanza dal tessuto entro l'intervallo raccomandato dal produttore, nel modo seguente:

Intervento chirurgico	Set di nebulizzazione da utilizzare	Punte dell'applicatore da utilizzare	Regolatore di pressione da utilizzare	Distanza raccomandata dal tessuto target	Pressione di nebulizzazione raccomandata
Intervento di chirurgia aperta	1	1 o 2	RaplixaReg	5 cm	1,5 Bar (22 psi)

Data la possibilità che si verifichi embolia d'aria o di gas, quando si nebulizza Raplixa, devono essere monitorati i cambiamenti della pressione sanguigna, del battito cardiaco, della saturazione dell'ossigeno e dell'anidride carbonica (CO₂) espirata.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

I sigillanti a base di fibrina possono causare reazioni allergiche in casi rari (fino a 1 persona su 1000). Se lei è affetto da una reazione allergica potrebbe avere uno o diversi dei seguenti sintomi: eruzione cutanea, orticaria o pomfi (formazione di bolle), costrizione toracica, brividi, vampate, mal di testa, letargia, nausea, irrequietezza, aumento della frequenza cardiaca, formicolio, vomito o respiro sibilante. Se lei è affetto da qualsiasi sintomo, come vomito con sangue, sangue nelle feci, sangue nel tubo di drenaggio dall'addome, gonfiore o cambiamento di colore della pelle alle estremità, dolore al torace o mancanza di respiro, e/o qualsiasi altro sintomo legato al suo intervento chirurgico, si rivolga immediatamente al medico o al chirurgo.

Esiste anche la possibilità che lei possa sviluppare anticorpi alle proteine contenute in Raplixa, che potrebbero potenzialmente interferire con la coagulazione del sangue. La frequenza di questo tipo di evento non è nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Sono stati segnalati anche i seguenti effetti indesiderati:

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- Prurito
- Difficoltà del sonno

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Raplixa

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta. Raplixa deve essere utilizzato entro 2 ore dall'apertura del flaconcino.

Conservare i flaconcini di polvere di Raplixa ad una temperatura compresa tra 2°C e 25 °C.

Non usare Raplixa se il sigillo del flaconcino presenta segni di manomissione.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Raplixa

- I principi attivi in Raplixa sono fibrinogeno e trombina umana derivati da plasma umano.

La composizione di Raplixa per grammo di polvere è fornita nella Tabella 1.

Tabella 1: Composizione di Raplixa (per grammo di polvere)

Componente	Quantità target	Fonte	Funzione
	Quantità presente nel prodotto		
Fibrinogeno umano	79 mg/g	Plasma umano	Principio attivo
Trombina umana	726 UI/g	Plasma umano	Principio attivo

- Gli altri componenti sono trealosio, calcio cloruro, albumina, sodio cloruro, sodio citrato, L-arginina cloridrato.

Descrizione dell'aspetto di Raplixa e altre informazioni

Raplixa è una polvere bianca asciutta pronta all'uso, pre-miscelata, sterile, fornita in un flaconcino contenente 0,5 g, 1 g o 2 g.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Mallinckrodt Pharmaceuticals Ireland Ltd

College Business & Technology Park, Cruiserath, Blanchardstown, Dublin 15, Irlanda

Produttore

Nova Laboratories Limited

Martin House, Gloucester Crescent, Wigston, Leicester, Leicestershire, LE18 4YL, Regno Unito

Questo foglio illustrativo è stato approvato il 12/2016.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Raplixia è una miscela pre-miscelata e pronta all'uso di trombina e fibrinogeno, fornita come sigillante pronto all'uso a base di polvere asciutta di fibrina in un flaconcino di vetro contenente 0,5 g, 1 g o 2 g di Raplixia. Raplixia viene applicato sulla sede del sanguinamento chirurgico direttamente dal flaconcino o utilizzando il dispositivo RaplixiaSpray per la somministrazione, oppure su una spugna di gelatina che viene quindi applicata sulla sede del sanguinamento chirurgico. Raplixia e il dispositivo devono essere conservati a temperatura ambientale controllata.

Prima di applicare Raplixia, l'area della superficie della ferita deve essere asciugata con tecniche standard (ad es. con l'applicazione intermittente di compresse, tamponi, con l'uso di dispositivi di aspirazione).

Le spugne di gelatina devono essere manipolate e utilizzate in conformità con le istruzioni del produttore contenute nel foglio illustrativo contenuto nella confezione.

La dose richiesta di Raplixia basata sulle dimensioni dell'area della superficie sanguinante da trattare è indicata nella seguente tabella:

Massima area della superficie Applicazione diretta dal flaconcino	Massima area della superficie Applicazione utilizzando RaplixiaSpray	Dimensioni della confezione di Raplixia
25 cm ²	50 cm ²	0,5 g
50 cm ²	100 cm ²	1 g

Dosi più alte fino a 4 g (compresi la riapplicazione e il trattamento di più di una singola sede di sanguinamento) possono essere necessarie.

È possibile utilizzare uno dei seguenti metodi di applicazione di Raplixia a seconda del tipo di intervento chirurgico, della sede, delle dimensioni e della gravità del sanguinamento:

Applicazione diretta seguita dalla spugna di gelatina

La polvere viene applicata direttamente dal flaconcino sulla superficie sanguinante e applicata quindi su una spugna di gelatina con marcatura CE tagliata alle dimensioni appropriate e pressione manuale viene applicata con della garza sterile.

Applicazione prima sulla spugna di gelatina

La polvere viene applicata direttamente dal flaconcino su una spugna di gelatina con marcatura CE bagnata con soluzione fisiologica e applicata quindi alla sede sanguinante. Quando si utilizza una spugna di gelatina inumidita, è necessario applicare uno strato sottile di Raplixia sulla spugna immediatamente prima dell'applicazione alla sede sanguinante.

Applicazione con nebulizzazione utilizzando il RaplixiaSpray, seguita dalla spugna di gelatina

Utilizzare Raplixia con il dispositivo RaplixiaSpray.

Il flaconcino e il dispositivo RaplixiaSpray vengono estratti dai rispettivi contenitori, mantenendo la sterilità.

Il dispositivo RaplixiaSpray viene collegato al regolatore di pressione RaplixiaReg e quindi all'erogatore di gas medicale regolata ad una pressione di 1,5 Bar (22 psi).

Il flaconcino deve essere mantenuto in posizione verticale, agitato delicatamente e il cappuccio di alluminio e il tappo di gomma devono essere rimossi.

Il flaconcino con la polvere viene collegato al dispositivo RaplixaSpray, invertendo il dispositivo sul flaconcino verticale e spingendo il flaconcino in posizione.

Il dispositivo RaplixaSpray viene utilizzato per nebulizzare la polvere sulla sede sanguinante e la spugna di gelatina viene quindi applicata (vedere le istruzioni per l'uso del dispositivo RaplixaSpray e della spugna di gelatina).

L'applicazione deve essere effettuata entro le 2 ore successive alla connessione del flaconcino al dispositivo.

Il dispositivo RaplixaSpray è fornito con l'ugello rigido montato. Questo può essere rimosso e sostituito dall'ugello flessibile a seconda dell'uso previsto e della preferenza del chirurgo.

Casi di embolia d'aria o di gas potenzialmente fatale si sono verificati con l'utilizzo di nebulizzatori dotati di regolatore di pressione per somministrare il sigillante a base di fibrina. Questo evento sembra correlato all'utilizzo di nebulizzatori a pressioni superiori a quelle raccomandate e/o molto vicino alla superficie del tessuto. Il rischio risulta maggiore quando i sigillanti contenenti fibrina sono nebulizzati con aria invece di CO₂ e non può essere perciò escluso con Raplixa.

Per evitare il rischio di embolia d'aria potenzialmente fatale, si raccomanda di nebulizzare Raplixa mediante CO₂ pressurizzata. Raplixa può essere utilizzato anche con aria medica.

Data la possibilità che si verifichi embolia d'aria o gas, quando si nebulizza Raplixa, devono essere monitorati i cambiamenti della pressione sanguigna, del battito cardiaco, della saturazione di ossigeno e della CO₂ espirata.

Quando si applica Raplixa utilizzando il dispositivo RaplixaSpray, la pressione deve essere entro gli intervalli raccomandati da ProFibrix. L'applicazione di Raplixa con la nebulizzazione deve essere effettuata soltanto utilizzando gli accessori per l'applicazione con la nebulizzazione e la pressione non deve superare 1,5 Bar (22 psi). Raplixa non deve essere nebulizzato ad una distanza inferiore a quella raccomandata dal produttore del nebulizzatore e in nessun caso più vicina di 5 cm dalla superficie del tessuto.

Intervento chirurgico	Set di nebulizzazione da utilizzare	Punte dell'applicatore da utilizzare	Regolatore di pressione da utilizzare	Distanza raccomandata dal tessuto target	Pressione di nebulizzazione raccomandata
Chirurgia aperta	1	1 o 2	RaplixaReg	5 cm	1,5 Bar (22 psi)

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.