

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VeraSeal soluzioni per adesivo tissutale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Componente 1:

Fibrinogeno umano 80 mg/mL

Componente 2:

Trombina umana 500 UI/mL

Prodotti dal plasma di donatori umani.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzioni per adesivo tissutale.

Soluzioni congelate. Dopo lo scongelamento, le soluzioni si presentano limpide o leggermente opalescenti e incolori o di colore giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di supporto nei pazienti qualora le tecniche chirurgiche standard siano insufficienti:

- per il miglioramento dell'emostasi
- come supporto alle suture nella chirurgia vascolare.

VeraSeal è indicato in tutte le fasce d'età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

L'uso di VeraSeal è riservato a chirurghi esperti che abbiano ricevuto formazione sull'uso di questo medicinale.

Posologia

La quantità di VeraSeal da applicare e la frequenza di applicazione devono essere sempre stabilite secondo le esigenze cliniche di base del paziente.

La dose da applicare dipende da variabili, tra cui il tipo di intervento chirurgico, le dimensioni dell'area, la modalità di applicazione prevista e il numero di applicazioni.

L'applicazione del prodotto deve essere personalizzata dal medico. Nelle sperimentazioni cliniche, le dosi individuali variavano in genere da 0,3 a 12 mL. Per altre procedure, possono essere necessarie quantità maggiori.

La quantità iniziale di prodotto da applicare nella sede anatomica prescelta, o sulla superficie da trattare, deve essere sufficiente a coprire completamente l'area di applicazione prevista. L'applicazione può essere ripetuta, se necessario.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di VeraSeal nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni sono state valutate in uno studio clinico. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1. L'applicazione del prodotto deve essere personalizzata dal medico. Nella sperimentazione clinica pediatrica, la dose individuale variava da 0,6 a 12 mL.

Modo di somministrazione

Per uso epilezionale.

Per le istruzioni sulla preparazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6. Il prodotto deve essere somministrato solo in base alle istruzioni e con i dispositivi specificamente raccomandati (vedere paragrafo 6.6).

Prima di applicare VeraSeal, la zona superficiale della ferita deve essere asciugata mediante tecniche standard (ad es. applicazione intermittente di compresse, tamponi, uso di dispositivi di aspirazione).

Per l'applicazione spray, vedere paragrafi 4.4 e 6.6 per raccomandazioni specifiche sulla distanza dal tessuto da trattare richiesta in base alla procedura chirurgica.

4.3 Controindicazioni

VeraSeal non deve essere applicato per via intravascolare.

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

VeraSeal non deve essere usato per il trattamento del sanguinamento arterioso severo o rapido.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Precauzioni d'impiego

Solo per uso epilezionale. Non applicare per via intravascolare.

Se il preparato viene applicato inavvertitamente per via intravascolare, possono insorgere complicanze tromboemboliche potenzialmente letali (vedere paragrafo 4.8).

L'applicazione spray di VeraSeal deve essere eseguita solo se è possibile valutare accuratamente la distanza di nebulizzazione, in particolare durante la laparoscopia. La distanza di nebulizzazione dal tessuto deve rientrare nell'intervallo raccomandato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di VeraSeal (vedere paragrafo 6.6).

Quando si utilizzano punte accessorie, si devono seguire le relative istruzioni.

Prima della somministrazione di VeraSeal, si deve avere cura di proteggere (coprire) adeguatamente le parti del corpo al di fuori della zona di applicazione desiderata, al fine di evitare l'adesione dei tessuti in sedi non desiderate.

VeraSeal 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.

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

Reazioni di ipersensibilità

Come per qualsiasi prodotto proteico, sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico. I segni di ipersensibilità comprendono orticaria, orticaria generalizzata, oppressione al torace, respiro sibilante, ipotensione e anafilassi. Se si manifestano questi sintomi, la somministrazione deve essere immediatamente interrotta. In caso di shock, deve essere attuato il trattamento medico standard per questo evento.

Agenti trasmissibili

Le misure standard per la prevenzione di infezioni insorte dall'uso di medicinali derivati da sangue o plasma umano comprendono la selezione dei donatori, lo screening delle singole donazioni e dei pool di plasma per specifici marker di infezione e la previsione di fasi di fabbricazione efficaci per l'inattivazione/eliminazione dei virus. Nonostante ciò, quando si somministrano prodotti ottenuti da sangue o plasma umano, la possibilità di trasmissione di agenti infettivi non può essere completamente esclusa. Ciò vale anche per virus e altri patogeni non noti o emergenti.

Le misure adottate sono considerate efficaci per i virus con involucro, quali il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B e dell'epatite C e il virus senza involucro dell'epatite A. Tali misure possono essere di valore limitato nei confronti di virus senza involucro, quali il parvovirus B19. L'infezione da parvovirus B19 può essere grave per le donne in gravidanza (infezione fetale) e per i soggetti con immunodeficienza o aumento dell'eritropoiesi (ad es. anemia emolitica).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione formali. Come avviene per prodotti paragonabili o per le soluzioni a base di trombina, il prodotto può essere denaturato dopo l'esposizione a soluzioni contenenti alcol, iodio o metalli pesanti (ad es. soluzioni antisettiche). Tali sostanze devono essere eliminate per quanto possibile prima di applicare il prodotto.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza e allattamento

La sicurezza dell'uso di adesivi tissutali/prodotti emostatici a base di fibrina durante la gravidanza umana o l'allattamento non è stata stabilita in sperimentazioni cliniche controllate. Gli studi sperimentali condotti sugli animali non sono sufficienti a valutare la sicurezza riguardo a riproduzione, sviluppo embrio-fetale, decorso della gestazione e sviluppo perinatale e postnatale. Pertanto, in donne in gravidanza e durante l'allattamento con latte materno il prodotto deve essere somministrato solo in caso di chiara necessità.

Fertilità

Non sono stati condotti studi di fertilità.

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

VeraSeal non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In rari casi, possono verificarsi ipersensibilità o reazioni allergiche (che possono comprendere angioedema, bruciore e dolore pungente nella sede di applicazione, broncospasmo, brividi, vampate, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, oppressione al torace, formicolio, vomito, respiro sibilante) nei pazienti trattati con adesivi tissutali/prodotti emostatici a base di fibrina. In casi isolati, queste reazioni sono progredite fino ad anafilassi severa. Queste reazioni possono essere osservate in particolare se il preparato viene applicato ripetutamente o se viene somministrato a pazienti con ipersensibilità nota ai componenti del prodotto.

Raramente possono svilupparsi anticorpi contro i componenti dell'adesivo tissutale/prodotti emostatici a base di fibrina.

L'iniezione intravascolare accidentale può causare un evento tromboembolico e coagulazione intravascolare disseminata (CID); esiste inoltre un rischio di reazione anafilattica (vedere paragrafo 4.4).

Per le informazioni di sicurezza in merito agli agenti trasmissibili, vedere paragrafo 4.4.

Tabella delle reazioni avverse

La tabella sotto riportata segue la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (SOC e livello di termine preferito).

Le frequenze sono state valutate in base alla convenzione seguente:

- molto comune ($\geq 1/10$)
- comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)
- raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)
- molto raro ($< 1/10\,000$)
- non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Frequenza delle reazioni avverse (AR) nelle sperimentazioni cliniche condotte con VeraSeal

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Ascesso addominale, cellulite, ascesso del fegato, peritonite, infezione post-operatoria di ferita, infezione di ferita, infezione in sede di incisione, infezione post-procedurale	Non comune
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Mieloma plasmacellulare	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia, anemia emorragica, leucocitosi, leucopenia	Non comune
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità*	Non nota

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa	Frequenza
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperglicemia, iperkaliemia, ipocalcemia, ipoglicemia, ipokaliemia, ipomagnesiemia, iponatremia, ipoproteinemia	Non comune
Disturbi psichiatrici	Ansia, insonnia	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, sonnolenza	Non comune
Patologie dell'occhio	Irritazione della congiuntiva	Non comune
Patologie cardiache	Fibrillazione atriale, tachicardia ventricolare	Non comune
Patologie vascolari	Trombosi venosa profonda, ipertensione, ipotensione	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Embolia polmonare, dispnea, ipossia, versamento della pleura, pleurite, edema polmonare, ronchi, respiro sibilante	Non comune
Patologie gastrointestinali	Nausea	Comune
	Stipsi, flatulenza, ileo, ematoma retroperitoneale, vomito	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Comune
	Ecchimosi, eritema	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore dorsale, dolore agli arti	Non comune
Patologie renali e urinarie	Spasmo vescicale, disuria, ritenzione di urina	Non comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Brividi, ipertermia, edema periferico, dolore, piressia, ematoma in sede di puntura vasale	Non comune
Esami diagnostici	Test per Parvovirus B19 positivo, tempo di tromboplastina parziale attivata prolungato, alanina amminotrasferasi aumentata, aspartato amminotrasferasi aumentata, bilirubinemia aumentata, glicemia aumentata, aumento del rapporto internazionale normalizzato, tempo di protrombina prolungato, transaminasi aumentate, diuresi diminuita	Non comune
	Anticorpo farmaco-specifico positivo*	Non nota

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa	Frequenza
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Dolore procedurale	Comune
	Deiscenza di ferita addominale, perdita post-procedurale di bile, contusione, eritema in sede di incisione, dolore in sede di incisione, emorragia post-procedurale, ipotensione procedurale, complicazione di innesto vascolare, trombosi di innesto vascolare, secrezione di ferita	Non comune
* Tutte queste reazioni sono effetti di classe. Nessuna è stata segnalata nelle sperimentazioni cliniche, pertanto non è possibile stabilirne la frequenza.		

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 il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare segni o sintomi di reazioni avverse e devono essere istituiti idonei trattamenti sintomatici e misure di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, emostatici locali, codice ATC: B02BC.

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, 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 sia per la reticolazione della fibrina.

Con il progredire della cicatrizzazione della ferita, la plasmina induce un aumento dell'attività fibrinolitica e ha inizio la decomposizione della fibrina nei relativi prodotti di degradazione.

Efficacia e sicurezza clinica

Sperimentazioni cliniche randomizzate in singolo cieco con VeraSeal sono state condotte in soggetti sottoposti a intervento chirurgico vascolare, dei tessuti parenchimali e dei tessuti molli, dimostrando emostasi e supporto alle suture nella chirurgia vascolare. Ciascuna di queste 3 sperimentazioni ha riguardato uno specifico tipo di chirurgia e ha arruolato principalmente soggetti adulti.

Durante lo studio di chirurgia vascolare, 225 soggetti sono stati arruolati e sottoposti a interventi chirurgici vascolari utilizzando materiale di innesto in politetrafluoroetilene su anastomosi arteriosa termino-laterale, o su anastomosi arteriosa con accesso vascolare a livello degli arti superiori. L'età media della popolazione in studio e la sua deviazione standard erano 63,2 (9,5) anni. I tipi di chirurgia più frequenti sono stati impianto di bypass femoro-popliteo, accesso vascolare a livello degli arti superiori per emodialisi e impianto di bypass iliaco-femorale. VeraSeal si è dimostrato superiore al

gruppo di controllo (compressione manuale) nel raggiungimento dell'emostasi entro 4 minuti. Il tasso di emostasi nel sito di sanguinamento target entro 4 minuti è stato del 76,1% nel gruppo di trattamento con VeraSeal e del 22,8% nel gruppo di controllo.

Durante lo studio di chirurgia dei tessuti parenchimali, 325 soggetti sono stati arruolati e sottoposti a resezioni epatiche. L'età media della popolazione in studio e la sua deviazione standard erano 57,9 (14,5) anni. VeraSeal si è dimostrato superiore al gruppo di controllo (cellulosa ossidata rigenerata) nel raggiungimento dell'emostasi entro 4 minuti. Il tasso di emostasi nel sito di sanguinamento target entro 4 minuti è stato del 92,8% nel gruppo di trattamento con VeraSeal e dell'80,5% nel gruppo di controllo.

Durante lo studio di chirurgia dei tessuti molli, 327 soggetti sono stati arruolati e sottoposti a interventi chirurgici pelvici e retroperitoneali, addominoplastica e mastopexia. L'età media della popolazione di studio e la sua deviazione standard erano 47,2 (18,4) anni. I tipi di interventi chirurgici più frequenti erano isterectomia semplice o radicale, addominoplastica e cistectomia radicale. VeraSeal si è dimostrato non inferiore al gruppo di controllo (cellulosa ossidata rigenerata) nel raggiungimento dell'emostasi entro 4 minuti. Il tasso di emostasi nel sito di sanguinamento target entro 4 minuti è stato dell'82,8% nel gruppo di trattamento con VeraSeal e del 77,8% nel gruppo di controllo.

Popolazione pediatrica

Una sperimentazione clinica pediatrica randomizzata, con controllo attivo, in singolo cieco è stata condotta per valutare la sicurezza e l'efficacia di VeraSeal in aggiunta all'emostasi durante un intervento chirurgico del parenchima (epatico) a cielo aperto o un intervento chirurgico dei tessuti molli. In totale, 178 bambini (< 18 anni di età) sono stati randomizzati e trattati con VeraSeal (n = 91) o controllo attivo (n = 87). Dei 91 soggetti trattati con VeraSeal, 4 avevano un'età ≤ 27 giorni; 19 soggetti un'età compresa tra ≥ 28 giorni e ≤ 23 mesi; 32 soggetti tra ≥ 2 anni e ≤ 11 anni; 36 soggetti tra ≥ 12 anni e ≤ 17 anni. Quarantasei bambini trattati con VeraSeal sono stati sottoposti a procedure chirurgiche del parenchima (epatico) e 45 a interventi chirurgici dei tessuti molli. VeraSeal si è dimostrato non inferiore al gruppo di controllo (EVICEL [adesivo tissutale]) nel raggiungimento dell'emostasi entro 4 minuti. Il tasso di emostasi nel sito di sanguinamento target entro 4 minuti è stato del 96,7% (88/91 soggetti) nel gruppo di trattamento con VeraSeal e del 95,4% (83/87) nel gruppo di controllo.

Inoltre, nei 3 studi descritti in precedenza, condotti principalmente in soggetti adulti, che hanno valutato VeraSeal in base allo specifico tipo di chirurgia, undici soggetti pediatrici di età pari o inferiore a 16 anni sono stati trattati con VeraSeal.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

VeraSeal è destinato esclusivamente all'uso epilesionale. La somministrazione intravascolare è controindicata. Di conseguenza, non sono stati eseguiti studi sulla farmacocinetica intravascolare nell'uomo.

Gli adesivi tissutali/i prodotti emostatici a base di fibrina vengono metabolizzati mediante fibrinolisi e fagocitosi, così come avviene per la fibrina endogena.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica e tossicità acuta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Siringa di fibrinogeno umano

Sodio citrato diidrato
Sodio cloruro
Arginina
Isoleucina
Acido glutammico monosodico
Acqua per preparazioni iniettabili

Siringa di trombina umana

Calcio cloruro
Albumina umana
Sodio cloruro
Glicina
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo lo scongelamento, può essere conservato per non più di 7 giorni a temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C o 24 ore a temperatura non superiore a 25 °C prima dell'uso, se rimane sigillato nella confezione originale.

Periodo di validità in uso: una volta aperto il blister, VeraSeal deve essere usato immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

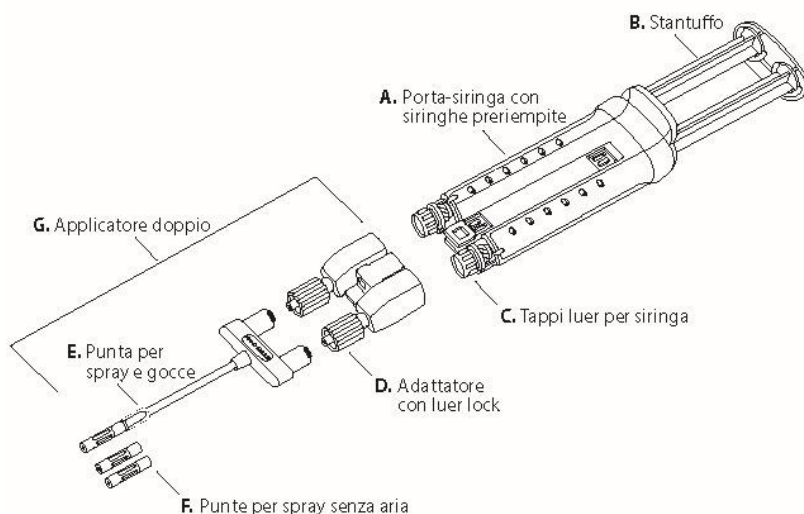
Conservare e trasportare congelato (-18 °C o temperatura inferiore). La catena del freddo (-18 °C o temperatura inferiore) non deve essere interrotta fino al momento dell'uso. Tenere il blister sterilizzato nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Una volta scongelato, non ricongelare. Per le condizioni di conservazione dopo lo scongelamento e la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

VeraSeal è fornito come kit monouso contenente due siringhe preriempite (vetro di tipo I), con tappi di gomma, ciascuna con una soluzione congelata sterile, assemblate in un porta-siringa.

Con il prodotto viene fornito un applicatore doppio con due punte supplementari per spray senza aria, per applicazione spray o goccia a goccia. Le punte per spray senza aria sono radiopache. Vedere la figura seguente.



VeraSeal è disponibile nelle seguenti confezioni:

- VeraSeal 2 mL (contenente 1 mL di fibrinogeno umano e 1 mL di trombina umana)
- VeraSeal 4 mL (contenente 2 mL di fibrinogeno umano e 2 mL di trombina umana)
- VeraSeal 6 mL (contenente 3 mL di fibrinogeno umano e 3 mL di trombina umana)
- VeraSeal 10 mL (contenente 5 mL di fibrinogeno umano e 5 mL di trombina umana)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Le istruzioni per l'uso sono riportate anche nella sezione del foglio illustrativo destinata agli operatori sanitari.

Una sintesi dei metodi di scongelamento e della conservazione dopo lo scongelamento è riportata nella Tabella 2.

Tabella 2. Scongelamento e conservazione dopo lo scongelamento

Metodo di scongelamento	Tempo di scongelamento per confezione		Conservazione dopo lo scongelamento
	Per 2 mL e 4 mL	Per 6 mL e 10 mL	
Frigorifero (2 °C-8 °C)	Minimo 7 ore	Minimo 10 ore	7 giorni a 2 °C-8 °C (frigorifero) nella confezione originale OPPURE 24 ore a temperatura non superiore a 25 °C nella confezione originale
Scongelamento a temperatura compresa tra 20 °C e 25 °C	Minimo 70 minuti	Minimo 90 minuti	
Bagnomaria sterile (37 °C) all'interno del campo sterile	Minimo 5 minuti. Non superare 10 minuti.	Minimo 5 minuti. Non superare 10 minuti.	Utilizzare immediatamente durante l'intervento chirurgico

- **Metodi di scongelamento preferiti**

Scongelamento in frigorifero

1. Rimuovere la scatola dal congelatore e collocarla in frigorifero per lo scongelamento a temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C
 - un minimo di 7 ore per le confezioni da 2 mL e da 4 mL
 - un minimo di 10 ore per le confezioni da 6 mL e da 10 mL

Dopo lo scongelamento, non è necessario riscaldare il prodotto per l'uso.

Dopo lo scongelamento, le soluzioni devono presentarsi da limpide a leggermente opalescenti e da incolori a giallo chiaro.

Le soluzioni che si presentano torbide o contengono particolato non devono essere utilizzate.

Scongelamento a temperatura compresa tra 20 °C e 25 °C

Rimuovere la scatola dal congelatore, aprirla ed estrarre i due blister.

Lasciare il blister contenente l'applicatore doppio su una superficie a temperatura compresa tra 20 °C e 25 °C fino a quando l'adesivo tissutale a base di fibrina è pronto per l'uso.

Scongelare il blister con le siringhe preriempite di VeraSeal a temperatura compresa tra 20 °C e 25 °C attenendosi alla procedura che segue:

1. Collocare il blister contenente il porta-siringa con siringhe preriempite su una superficie a temperatura compresa tra 20 °C e 25 °C
 - un minimo di 70 minuti per le confezioni da 2 mL e da 4 mL
 - un minimo di 90 minuti per le confezioni da 6 mL e da 10 mL

Dopo lo scongelamento, non è necessario riscaldare il prodotto per l'uso.

Dopo lo scongelamento, le soluzioni devono presentarsi da limpide a leggermente opalescenti e da incolori a giallo chiaro. Le soluzioni che si presentano torbide o contengono particolato non devono essere utilizzate.

Conservazione dopo lo scongelamento

Dopo lo scongelamento, il kit contenente il porta-siringa con siringhe preriempite e l'applicatore doppio di VeraSeal può essere conservato per non più di 7 giorni in frigorifero a temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, o 24 ore a temperatura non superiore a 25 °C prima dell'uso, se rimane sigillato nella confezione originale. Una volta aperti i blister, utilizzare VeraSeal immediatamente ed eliminare qualsiasi contenuto inutilizzato.

Una volta scongelato, non ricongelare.

Istruzioni per il trasferimento

1. Dopo lo scongelamento, rimuovere il blister dalla superficie a temperatura compresa tra 20 °C e 25 °C, o dal frigorifero a temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.
2. Aprire il blister e accertarsi che le siringhe preriempite di VeraSeal siano completamente scongelate. Mettere a disposizione il porta-siringa con siringhe preriempite di VeraSeal a una seconda persona per il trasferimento al campo sterile. L'esterno del blister non deve entrare in contatto con il campo sterile. Vedere Figura 1.

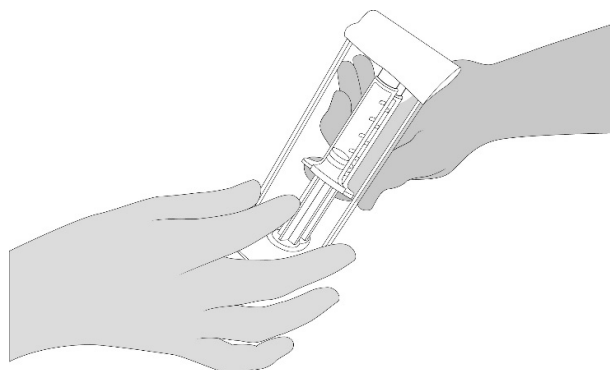


Figura 1

- **Bagnomaria sterile (scongelamento rapido)**

Rimuovere la scatola dal congelatore, aprirla ed estrarre i due blister.

Lasciare il blister contenente l'applicatore doppio su una superficie a temperatura compresa tra 20 °C e 25 °C fino a quando l'adesivo tissutale a base di fibrina è pronto per l'uso.

Scongelare le siringhe preriempite di VeraSeal all'interno del campo sterile a bagnomaria sterile termostato a temperatura di 37 ± 2 °C mediante la procedura seguente:

NOTA: una volta aperti i blister di VeraSeal, utilizzare il prodotto immediatamente. Adottare una tecnica sterile per evitare la possibile contaminazione dovuta a una manipolazione non corretta e seguire con attenzione la procedura sotto riportata. Non rimuovere il tappo luer per siringa fino a quando lo scongelamento non è completato e l'applicatore doppio è pronto per essere collegato.

1. Aprire il blister e mettere a disposizione il porta-siringa con siringhe preriempite di VeraSeal a una seconda persona per il trasferimento al campo sterile. L'esterno del blister non deve entrare in contatto con il campo sterile. Vedere Figura 1.
2. Collocare il porta-siringa con siringhe preriempite direttamente nel bagnomaria sterile, assicurandosi che sia completamente immerso. Vedere Figura 2.
3. A 37 °C, il tempo necessario è di circa 5 minuti per le confezioni da 2 mL, 4 mL, 6 mL e 10 mL; non lasciare le confezioni a questa temperatura per un periodo superiore a 10 minuti.
La temperatura del bagnomaria non deve superare i 39 °C.
4. Asciugare il porta-siringa con siringhe preriempite dopo lo scongelamento, utilizzando una garza chirurgica sterile.

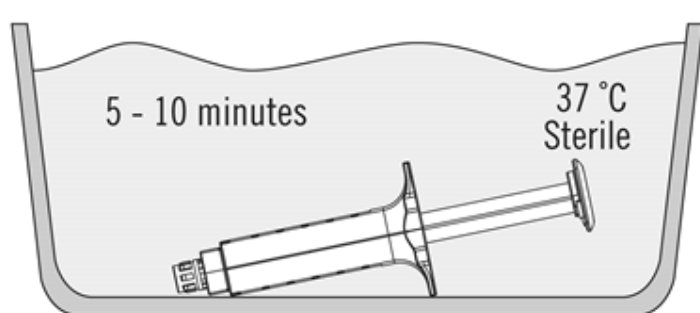


Figura 2

Accertarsi che le siringhe preriempite di VeraSeal siano completamente scongelate. Dopo lo scongelamento, le soluzioni devono presentarsi da limpide a leggermente opalescenti e da incolori a colore giallo chiaro. Non utilizzare soluzioni che si presentano torbide o contengono particolato.

Utilizzare VeraSeal immediatamente ed eliminare qualsiasi contenuto inutilizzato.

- **Istruzioni per il collegamento**

1. Aprire il blister e mettere a disposizione l'applicatore doppio e le due punte supplementari per spray senza aria di VeraSeal a una seconda persona per il trasferimento al campo sterile. L'esterno del blister non deve entrare in contatto con il campo sterile.
2. Tenere il porta-siringa di VeraSeal con i tappi luer per siringa rivolti verso l'alto. Vedere Figura 3.
3. Svitare ed eliminare il tappo luer per le siringhe del fibrinogeno e della trombina. Vedere Figura 3.



Figura 3

4. Tenere il porta-siringa con i tappi luer rivolti verso l'alto. Per eliminare le bolle d'aria dalle siringhe, picchiettare delicatamente di lato una o due volte il porta-siringa, tenendolo in posizione verticale e premendo leggermente lo stantuffo per espellere l'aria. Vedere Figura 4.

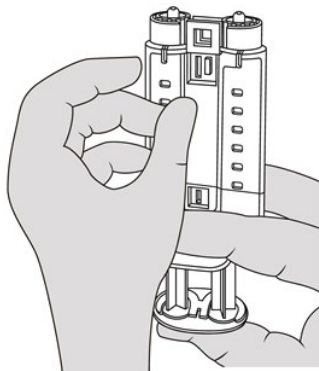


Figura 4

5. Collegare l'applicatore doppio. Vedere Figura 5.
NOTA: non premere lo stantuffo durante il collegamento o prima dell'uso previsto, perché i due componenti biologici verrebbero premiscelati nella punta per spray senza aria, formando un coagulo di fibrina che impedirebbe l'erogazione. Vedere Figura 6.

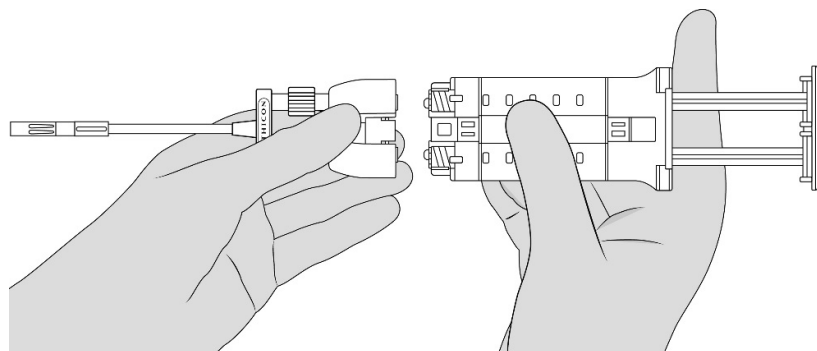


Figura 5

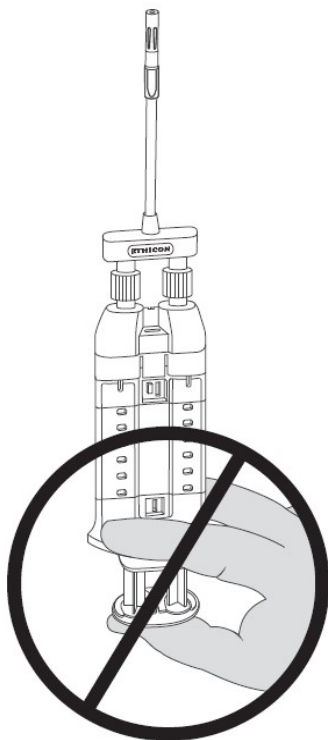


Figura 6

6. Serrare i luer lock e assicurarsi che l'applicatore doppio sia saldamente collegato. Il dispositivo ora è pronto per l'uso.
- **Somministrazione**

Applicare VeraSeal utilizzando il porta-siringa e lo stantuffo forniti.

Applicare VeraSeal utilizzando l'applicatore doppio fornito con il prodotto. Possono essere usate anche altre punte per l'applicazione dotate di marchio CE (inclusi dispositivi per uso laparoscopico e per chirurgia a cielo aperto) destinate all'impiego specifico con VeraSeal. Nell'utilizzo dell'applicatore doppio fornito, seguire le istruzioni per il collegamento sopra

descritte. Quando si utilizzano altre punte per l'applicazione, seguire le istruzioni fornite per il loro utilizzo.

Applicazione spray

1. Afferrare l'applicatore doppio e piegarlo nella posizione desiderata. La punta manterrà la sua forma.
2. Posizionare la punta per spray senza aria a una distanza di almeno 2 cm dal tessuto bersaglio. Applicare una pressione costante e uniforme sullo stantuffo per erogare l'adesivo tissutale a base di fibrina. Aumentare la distanza di conseguenza in modo da ottenere la copertura desiderata della zona da trattare.
3. In caso di interruzione dell'erogazione per qualsiasi motivo, sostituire la punta per spray senza aria prima di riprendere l'applicazione, in quanto all'interno della punta per spray senza aria può formarsi un coagulo. Per sostituire la punta per spray senza aria, rimuovere il dispositivo dal paziente e svitare la punta utilizzata. Vedere Figura 7. Collocare la punta per spray senza aria utilizzata lontano dalle punte di scorta. Pulire l'estremità dell'applicatore con una garza chirurgica sterile asciutta o umida. Collegare poi una nuova punta per spray senza aria fornita nella confezione e assicurarsi che sia saldamente applicata prima dell'uso.

NOTA: l'indicatore rosso non sarà visibile se la punta per spray senza aria è collegata correttamente. Vedere Figura 8.

NOTA: non continuare a spingere lo stantuffo nel tentativo di eliminare il coagulo di fibrina all'interno della punta per spray senza aria, perché ciò può rendere inutilizzabile l'applicatore.

NOTA: non tagliare l'applicatore doppio per evitare di esporre il filo interno.

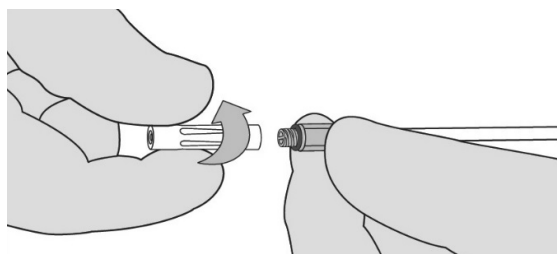


Figura 7

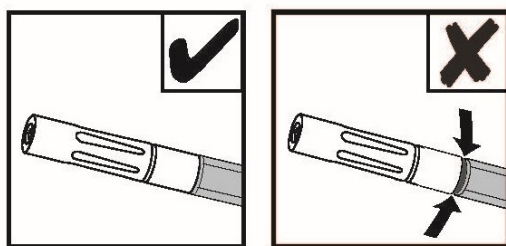


Figura 8

Applicazione goccia a goccia

1. Svitare la parte della punta per spray senza aria dalla punta per spray e gocce per rimuoverla. Vedere Figura 7.
2. Afferrare l'applicatore doppio e piegarlo nella posizione desiderata. La punta manterrà la sua forma.
3. Durante l'applicazione goccia a goccia, tenere l'estremità della punta per gocce il più vicino possibile alla superficie del tessuto senza tuttavia toccarla.
4. Applicare le singole gocce sulla superficie da trattare. Per evitare una coagulazione incontrollata, lasciare che le gocce si separino l'una dall'altra e dall'estremità della punta per gocce.

NOTA: non ricollegare una punta per gocce utilizzata una volta rimossa dall'adattatore; in caso contrario può formarsi un coagulo all'interno della punta, rendendo l'applicatore inutilizzabile.

- **Smaltimento**

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

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

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

EU/1/17/1239/001-004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10 novembre 2017
Data del rinnovo più recente: 19 settembre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i 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)

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

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

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

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 per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

**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 le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato 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 a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA [2 mL, 4 mL, 6 mL e 10 mL]

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VeraSeal soluzioni per adesivo tissutale

fibrinogeno umano / trombina umana

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

Componente 1: 1 mL di fibrinogeno umano (80 mg/mL)

Componente 2: 1 mL di trombina umana (500 UI/mL)

Componente 1: 2 mL di fibrinogeno umano (80 mg/mL)

Componente 2: 2 mL di trombina umana (500 UI/mL)

Componente 1: 3 mL di fibrinogeno umano (80 mg/mL)

Componente 2: 3 mL di trombina umana (500 UI/mL)

Componente 1: 5 mL di fibrinogeno umano (80 mg/mL)

Componente 2: 5 mL di trombina umana (500 UI/mL)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:

fibrinogeno umano – Sodio citrato diidrato, sodio cloruro, arginina, isoleucina, acido glutammico monosodico, acqua per preparazioni iniettabili.

trombina umana – Calcio cloruro, albumina umana, sodio cloruro, glicina, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzioni per adesivo tissutale

2 mL

4 mL

6 mL

10 mL

Due siringhe preriempite, assemblate in un porta-siringa.

1 applicatore doppio con 2 punte supplementari per spray senza aria.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso epilesionale.

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 e trasportare congelato (-18 °C o temperatura inferiore).

Scongelare completamente prima dell'uso. Non ricongelare una volta scongelato.

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

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

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

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

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

13. 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 PRIMARIO

ETICHETTA DEL BLISTER [2 mL, 4 mL, 6 mL e 10 mL]

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VeraSeal soluzioni per adesivo tissutale

fibrinogeno umano / trombina umana

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

Componente 1: 1 mL di fibrinogeno umano (80 mg/mL)

Componente 2: 1 mL di trombina umana (500 UI/mL)

Componente 1: 2 mL di fibrinogeno umano (80 mg/mL)

Componente 2: 2 mL di trombina umana (500 UI/mL)

Componente 1: 3 mL di fibrinogeno umano (80 mg/mL)

Componente 2: 3 mL di trombina umana (500 UI/mL)

Componente 1: 5 mL di fibrinogeno umano (80 mg/mL)

Componente 2: 5 mL di trombina umana (500 UI/mL)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzioni per adesivo tissutale

2 mL

4 mL

6 mL

10 mL

Due siringhe preriempite, assemblate in un porta-siringa.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso epilesionale.

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

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

8. DATA DI SCADENZA

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare congelato (-18 °C o temperatura inferiore).

Scongelare completamente prima dell'uso. Non ricongelare una volta scongelato.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Instituto Grifols, S.A.

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**13. NUMERO DI LOTTO**

Lot

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**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA SIRINGA - FIBRINOGENO UMANO (1 mL, 2 mL, 3 mL e 5 mL)

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

VeraSeal soluzioni per adesivo tissutale

Componente 1: Fibrinogeno 80 mg/mL

Uso epilesionale.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 mL

2 mL

3 mL

5 mL

6. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA SIRINGA - TROMBINA UMANA (1 mL, 2 mL, 3 mL e 5 mL)

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

VeraSeal soluzioni per adesivo tissutale

Componente 2: Trombina 500 UI/mL

Uso epilesionale.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 mL

2 mL

3 mL

5 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

VeraSeal soluzioni per adesivo tissutale fibrinogeno umano/trombina umana

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. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è VeraSeal e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di essere trattato con VeraSeal
3. Come viene usato VeraSeal
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come viene conservato VeraSeal
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è VeraSeal e a cosa serve

VeraSeal contiene fibrinogeno umano e trombina umana, due proteine estratte dal sangue, che formano un coagulo quando vengono miscelate.

VeraSeal è usato come adesivo tissutale durante gli interventi chirurgici nei pazienti. Viene applicato sulla superficie del tessuto sanguinante per ridurre il sanguinamento durante e dopo l'operazione quando le tecniche chirurgiche standard non sono sufficienti.

VeraSeal è indicato in tutte le fasce d'età.

2. Cosa deve sapere prima di essere trattato con VeraSeal

Il chirurgo non deve trattarla con VeraSeal:

- se è allergico al fibrinogeno umano o alla trombina umana o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

VeraSeal non deve essere applicato all'interno dei vasi sanguigni.

VeraSeal non deve essere utilizzato per trattare il sanguinamento severo o rapido da un'arteria.

Avvertenze e precauzioni

Possono verificarsi reazioni allergiche. I segni di tali reazioni comprendono orticaria, eruzione cutanea, oppressione al torace, respiro sibilante, abbassamento della pressione sanguigna (ad es. stordimento, svenimento, vista offuscata) e anafilassi (una reazione grave che insorge rapidamente). Se si verificano questi sintomi durante l'intervento chirurgico, l'uso del medicinale deve essere interrotto immediatamente.

L'applicazione spray di VeraSeal deve essere eseguita solo se è possibile valutare accuratamente la distanza di nebulizzazione. Il dispositivo spray non deve essere utilizzato a una distanza inferiore a quella raccomandata.

Avvertenza speciale per la sicurezza

Per i medicinali come VeraSeal che sono derivati dal sangue o dal plasma umano, vengono adottate alcune misure per prevenire la trasmissione di infezioni ai pazienti. Queste comprendono un'attenta selezione dei donatori di sangue e plasma, per assicurare l'esclusione dei donatori a rischio di essere portatori di infezioni, e i test di ogni donazione e pool di plasma per rilevare segni di virus/infezioni. I produttori adottano inoltre procedure durante il trattamento del sangue o del plasma che possono inattivare o eliminare i virus. Nonostante queste misure, quando si somministrano medicinali preparati da sangue o plasma umano, la possibilità di trasmissione di un'infezione non può essere completamente esclusa. Ciò vale anche per qualsiasi virus o altri tipi di infezioni non noti o emergenti.

Le misure adottate sono considerate efficaci per i virus con involucro, quali il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B e dell'epatite C e per il virus senza involucro dell'epatite A. Tali misure possono essere di valore limitato nei confronti di virus senza involucro, quali il parvovirus B19. L'infezione da parvovirus B19 può essere grave per le donne in gravidanza (infezione fetale) e per i soggetti con sistema immunitario depresso o che soffrono di alcuni tipi di anemia (ad es. anemia falciforme o anemia emolitica).

Si raccomanda fortemente che ogni volta in cui lei viene trattato con VeraSeal, un professionista sanitario proceda alla registrazione del nome e del numero di lotto del medicinale al fine di conservare una documentazione dei lotti utilizzati.

Bambini e adolescenti

L'uso di VeraSeal è raccomandato nei bambini e adolescenti al di sotto di 18 anni di età.

Altri medicinali e VeraSeal

Vi possono essere effetti sul prodotto successivamente al contatto con soluzioni contenenti alcol, iodio o metalli pesanti (come soluzioni antisettiche).

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

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di essere trattata con questo medicinale. Il medico deciderà se lei debba essere trattata con questo medicinale.

3. Come viene usato VeraSeal

L'uso di VeraSeal è riservato a chirurghi esperti che abbiano ricevuto formazione sull'uso di questo medicinale.

Il chirurgo applicherà VeraSeal sulla superficie dei vasi sanguigni o sulla superficie dei tessuti degli organi interni, utilizzando un dispositivo di applicazione nel corso dell'intervento. Questo dispositivo consente la somministrazione delle stesse quantità dei due componenti di VeraSeal contemporaneamente, e assicura la loro uniforme miscelazione, un aspetto importante perché l'adesivo tissutale agisca nel modo migliore.

La quantità di VeraSeal da applicare dipende da diversi fattori, tra cui il tipo di intervento chirurgico, le dimensioni della zona da trattare durante l'intervento e il modo in cui VeraSeal viene applicato. Il chirurgo deciderà la dose appropriata e ne applicherà una quantità sufficiente a formare uno strato sottile e uniforme. Se non sembra sufficiente, può essere applicato un secondo strato.

4. Possibili effetti indesiderati

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

VeraSeal contiene il componente adesivo tissutale a base di fibrina. Gli adesivi tissutali a base di fibrina possono in rari casi (fino a 1 persona su 1 000) causare una reazione allergica. Se si manifesta una reazione allergica possono comparire uno o più dei sintomi seguenti: gonfiore sotto la pelle (angioedema), eruzione cutanea, orticaria o pomfi (orticaria), oppressione al torace, brividi, vampate, mal di testa, pressione sanguigna bassa, letargia, nausea, irrequietezza, aumento della frequenza cardiaca, formicolio, vomito o respiro sibilante. In casi isolati, queste reazioni possono progredire fino a una reazione allergica grave. Le reazioni allergiche possono essere osservate in particolare se il preparato viene applicato ripetutamente o se viene somministrato a pazienti con ipersensibilità nota ai componenti del prodotto. Se si manifesta uno qualsiasi di questi sintomi dopo l'intervento chirurgico, consulti immediatamente il medico o il chirurgo.

Esiste inoltre la possibilità teorica che il sistema immunitario produca proteine per attaccare VeraSeal, e queste possono interferire con la coagulazione del sangue. La frequenza di questo tipo di evento non è nota.

Se il prodotto viene accidentalmente inserito all'interno di un vaso sanguigno, può provocare coaguli di sangue, inclusa coagulazione intravascolare disseminata (in cui si formano coaguli di sangue in tutti i vasi sanguigni nell'organismo). Esiste anche il rischio di una grave reazione allergica.

Gli effetti indesiderati segnalati durante le sperimentazioni cliniche condotte con VeraSeal comprendevano:

Effetti indesiderati più gravi

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100):

- Ascesso addominale (nella pancia) (gonfiore in una zona dell'addome causato da infezione)
- Riapertura della ferita addominale (nella pancia) dovuta a un'incompleta guarigione
- Perdita di bile (un liquido prodotto dal fegato) dopo l'intervento
- Cellulite (infezione della pelle)
- Trombosi venosa profonda (coaguli di sangue nei vasi sanguigni)
- Ascesso epatico (gonfiore in una zona del fegato causato da infezione)
- Peritonite (infiammazione della parete dell'addome)
- Test per Parvovirus B19 positivo (risultato di laboratorio che evidenzia un'infezione da questo virus)
- Infezione post-operatoria della ferita
- Embolia polmonare (coagulo di sangue nei vasi sanguigni dei polmoni)
- Infezione della ferita

Altri effetti indesiderati

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10):

- Nausea
- Dolore causato dall'intervento chirurgico
- Prurito

Non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100):

- Anemia (numero insufficiente di globuli rossi)
- Ansia

- Fibrillazione atriale (battito cardiaco irregolare)
- Dolore dorsale
- Spasmo vescicale
- Brividi
- Irritazione della congiuntiva (irritazione dell'occhio)
- Stitichezza
- Contusione (lividi)
- Ridotta produzione di urina
- Difficoltà a respirare
- Dolore o difficoltà a urinare
- Formazione di lividi
- Eritema (arrossamento della pelle)
- Flatulenza (presenza di gas intestinali)
- Mal di testa
- Temperatura corporea elevata
- Pressione sanguigna bassa o alta
- Alti o bassi livelli di globuli bianchi nel sangue
- Alti livelli di potassio nel sangue
- Ile (occlusione dell'intestino)
- Alterata coagulazione del sangue
- Eritema in sede di incisione (arrossamento della pelle nella sede dell'incisione)
- Infezione in sede di incisione
- Aumento della bilirubina nel sangue
- Aumento dei livelli degli enzimi del fegato
- Aumento o riduzione dei livelli di glucosio nel sangue
- Insonnia
- Pressione sanguigna bassa dovuta all'intervento
- Bassi livelli di calcio nel sangue
- Bassi livelli di magnesio nel sangue
- Bassi livelli di ossigeno nel sangue
- Bassi livelli di potassio nel sangue
- Bassi livelli di proteine nel sangue
- Bassi livelli di globuli rossi causati dalla perdita di sangue
- Bassi livelli di sodio nel sangue
- Edema periferico (accumulo di liquidi)
- Dolore, non specificato
- Dolore nella sede di incisione
- Dolore agli arti
- Mieloma plasmacellulare (tumore delle cellule del sangue)
- Versamento pleurico (quantità anomala di liquido intorno ai polmoni).
- Pleurite (infiammazione delle pareti dei polmoni)
- Emorragia post-procedurale (sanguinamento dopo l'intervento)
- Infezione post-procedurale (infezione dopo l'intervento)
- Edema polmonare (eccesso di liquido acquoso nei polmoni)
- Ematoma retroperitoneale (accumulo di sangue nell'addome)
- Ronchi (rumori rantolanti nei polmoni)
- Sonnolenza
- Ritenzione urinaria
- Complicazione di innesto vascolare (complicazione di bypass vascolare)
- Trombosi di innesto vascolare (coaguli di sangue nel bypass vascolare)
- Tachicardia ventricolare (battiti cardiaci rapidi)
- Lividi nella sede di puntura del vaso sanguigno
- Vomito
- Respiro sibilante
- Secrezione dalla ferita

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al chirurgo. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come viene conservato VeraSeal

VeraSeal deve essere conservato fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Questo medicinale non deve essere usato dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta della siringa e sull'etichetta del blister dopo "EXP" e sulla scatola dopo "Scad".

Deve essere conservato e trasportato congelato (-18 °C o temperatura inferiore). La catena del freddo non deve essere interrotta fino al momento dell'uso. Tenere il blister sterilizzato nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce. Scongelare completamente prima dell'uso. Non ricongelare una volta scongelato. Dopo lo scongelamento, può essere conservato per non più di 7 giorni a temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C o 24 ore a temperatura non superiore a 25 °C prima dell'uso.

Una volta aperto il blister, VeraSeal deve essere usato immediatamente.

Non deve essere usato se le soluzioni si presentano torbide o contengono particolato.

Eliminare il prodotto se la confezione è danneggiata.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene VeraSeal

I principi attivi sono:

- Componente 1: fibrinogeno umano
- Componente 2: trombina umana

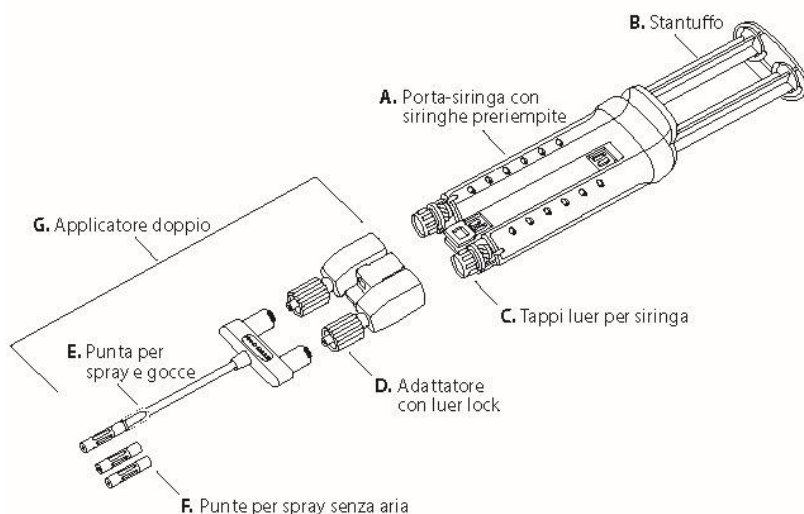
Gli altri componenti sono:

- Componente 1: sodio citrato diidrato, sodio cloruro, arginina, isoleucina, acido glutammico monosodico, acqua per preparazioni iniettabili.
- Componente 2: calcio cloruro, albumina umana, sodio cloruro, glicina, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di VeraSeal e contenuto della confezione

VeraSeal si presenta come soluzioni per adesivo tissutale. Viene fornito in kit monouso contenente due siringhe preriempite, assemblate in un porta-siringa. Soluzioni congelate. Dopo lo scongelamento, le soluzioni si presentano limpide o leggermente opalescenti e incolori o di colore giallo chiaro.

Con il prodotto viene fornito un applicatore doppio con due punte supplementari per spray senza aria, per applicazione spray o goccia a goccia. Le punte per spray senza aria sono radiopache. Vedere la figura seguente.



VeraSeal è disponibile nelle seguenti confezioni:

- VeraSeal 2 mL (contenente 1 mL di fibrinogeno umano e 1 mL di trombina umana)
- VeraSeal 4 mL (contenente 2 mL di fibrinogeno umano e 2 mL di trombina umana)
- VeraSeal 6 mL (contenente 3 mL di fibrinogeno umano e 3 mL di trombina umana)
- VeraSeal 10 mL (contenente 5 mL di fibrinogeno umano e 5 mL di trombina umana)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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

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

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

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

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

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Posologia e modo di somministrazione

L'uso di VeraSeal è riservato a chirurghi esperti che abbiano ricevuto formazione sull'uso del medicinale.

La quantità di VeraSeal da applicare e la frequenza di applicazione devono essere sempre stabilite secondo le esigenze cliniche di base del paziente.

La dose da applicare dipende da variabili, tra cui anche il tipo di intervento chirurgico, le dimensioni dell'area, la modalità di applicazione prevista e il numero di applicazioni.

L'applicazione del prodotto deve essere personalizzata dal medico. Nelle sperimentazioni cliniche, le dosi individuali variavano in genere da 0,3 a 12 mL. Per altre procedure, possono essere necessarie quantità maggiori.

La quantità iniziale di prodotto da applicare nella sede anatomica prescelta, o sulla superficie da trattare, deve essere sufficiente a coprire completamente l'area di applicazione prevista. VeraSeal deve essere applicato in uno strato sottile. L'applicazione può essere ripetuta, se necessario.

Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

Precauzioni particolari

Solo uso epilesionale. Non applicare per via intravascolare.

Se il preparato viene applicato accidentalmente per via intravascolare, possono insorgere complicanze tromboemboliche potenzialmente letali.

Quando si utilizzano punte accessorie, si devono seguire le relative istruzioni.

Prima della somministrazione di VeraSeal, si deve avere cura di proteggere (coprire) adeguatamente le parti del corpo al di fuori della zona di applicazione desiderata, al fine di evitare l'adesione dei tessuti in sedi non desiderate.

VeraSeal 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.

Istruzioni per l'uso

Leggere questo foglio prima di aprire la confezione. Vedere i pittogrammi alla fine di questo foglio.

Manipolazione di VeraSeal

VeraSeal è fornito pronto per l'uso in confezioni sterilizzate e deve essere manipolato utilizzando tecniche sterili in condizioni asettiche. Gettare via le confezioni danneggiate in quanto non è possibile la risterilizzazione.

Una sintesi dei metodi di scongelamento e della conservazione dopo lo scongelamento è riportata nella Tabella 1.

Tabella 1. Scongellamento e conservazione dopo lo scongelamento

Metodo di scongelamento	Tempo di scongelamento per confezione		Conservazione dopo lo scongelamento
	Per 2 mL e 4 mL	Per 6 mL e 10 mL	
Frigorifero (2 °C-8 °C)	Minimo 7 ore	Minimo 10 ore	7 giorni a 2 °C-8 °C (frigorifero) nella confezione originale OPPURE 24 ore a temperatura non superiore a 25 °C nella confezione originale
Scongellamento a temperatura compresa tra 20 °C e 25 °C	Minimo 70 minuti	Minimo 90 minuti	
Bagnomaria sterile (37 °C) all'interno del campo sterile	Minimo 5 minuti. Non superare 10 minuti.	Minimo 5 minuti. Non superare 10 minuti.	Utilizzare immediatamente durante l'intervento chirurgico

- **Metodi di scongelamento preferiti**

Scongellamento in frigorifero

1. Rimuovere la scatola dal congelatore e collocarla in frigorifero per lo scongelamento a temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C
 - un minimo di 7 ore per le confezioni da 2 mL e da 4 mL
 - un minimo di 10 ore per le confezioni da 6 mL e da 10 mL

Dopo lo scongelamento, non è necessario riscaldare il prodotto per l'uso.

Dopo lo scongelamento, le soluzioni devono presentarsi da limpide a leggermente opalescenti e da incolori a giallo chiaro.

Le soluzioni che si presentano torbide o contengono particolato non devono essere utilizzate.

Scongellamento a temperatura compresa tra 20 °C e 25 °C

Rimuovere la scatola dal congelatore, aprirla ed estrarre i due blister.

Lasciare il blister contenente l'applicatore doppio su una superficie a temperatura compresa tra 20 °C e 25 °C fino a quando l'adesivo tissutale a base di fibrina è pronto per l'uso.

Scongellare il blister con le siringhe preriempite di VeraSeal a temperatura compresa tra 20 °C e 25 °C attenendosi alla procedura che segue:

1. Collocare il blister contenente il porta-siringa con siringhe preriempite su una superficie a temperatura compresa tra 20 °C e 25 °C
 - un minimo di 70 minuti per le confezioni da 2 mL e da 4 mL
 - un minimo di 90 minuti per le confezioni da 6 mL e da 10 mL

Dopo lo scongelamento, non è necessario riscaldare il prodotto per l'uso.

Dopo lo scongelamento, le soluzioni devono presentarsi da limpide a leggermente opalescenti e da incolori a giallo chiaro. Le soluzioni che si presentano torbide o contengono particolato non devono essere utilizzate.

Conservazione dopo lo scongelamento

Dopo lo scongelamento, il kit contenente il porta-siringa con siringhe preriempite e l'applicatore doppio di VeraSeal può essere conservato per non più di 7 giorni in frigorifero a temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, o 24 ore a temperatura non superiore a 25 °C prima dell'uso, se rimane sigillato nella confezione originale. Una volta aperti i blister, utilizzare VeraSeal immediatamente ed eliminare qualsiasi contenuto inutilizzato.

Una volta scongelato, non ricongelare.

Istruzioni per il trasferimento

1. Dopo lo scongelamento, rimuovere il blister dalla superficie a temperatura compresa tra 20 °C e 25 °C, o dal frigorifero a temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.
2. Aprire il blister e accertarsi che le siringhe preriempite di VeraSeal siano completamente scongelate. Mettere a disposizione il porta-siringa con siringhe preriempite di VeraSeal a una seconda persona per il trasferimento al campo sterile. L'esterno del blister non deve entrare in contatto con il campo sterile. Vedere Figura 1.

• **Bagnomaria sterile (scongelamento rapido)**

Rimuovere la scatola dal congelatore, aprirla ed estrarre i due blister.

Lasciare il blister contenente l'applicatore doppio su una superficie a temperatura compresa tra 20 °C e 25 °C fino a quando l'adesivo tissutale a base di fibrina è pronto per l'uso.

Scongelare le siringhe preriempite di VeraSeal all'interno del campo sterile a bagnomaria sterile termostato a temperatura di 37 ± 2 °C mediante la procedura seguente:

NOTA: una volta aperti i blister di VeraSeal, utilizzare il prodotto immediatamente. Adottare una tecnica sterile per evitare la possibile contaminazione dovuta a una manipolazione non corretta e seguire con attenzione la procedura sotto riportata. Non rimuovere il tappo luer per siringa fino a quando lo scongelamento non è completato e l'applicatore doppio è pronto per essere collegato.

1. Aprire il blister e mettere a disposizione il porta-siringa con siringhe preriempite di VeraSeal a una seconda persona per il trasferimento al campo sterile. L'esterno del blister non deve entrare in contatto con il campo sterile. Vedere Figura 1.
2. Collocare il porta-siringa con siringhe preriempite direttamente nel bagnomaria sterile, assicurandosi che sia completamente immerso. Vedere Figura 2.
3. A 37 °C, il tempo necessario è di circa 5 minuti per le confezioni da 2 mL, 4 mL, 6 mL e 10 mL; non lasciare le confezioni a questa temperatura per un periodo superiore a 10 minuti.
La temperatura del bagnomaria non deve superare i 39 °C.
4. Asciugare il porta-siringa con siringhe preriempite dopo lo scongelamento, utilizzando una garza chirurgica sterile.

Accertarsi che le siringhe preriempite di VeraSeal siano completamente scongelate. Dopo lo scongelamento, le soluzioni devono presentarsi da limpide a leggermente opalescenti e da incolore a colore giallo chiaro. Non utilizzare soluzioni che si presentano torbide o contengono particolato.

Utilizzare VeraSeal immediatamente ed eliminare qualsiasi contenuto inutilizzato.

- **Istruzioni per il collegamento**

1. Aprire il blister e mettere a disposizione l'applicatore doppio e le due punte supplementari per spray senza aria di VeraSeal a una seconda persona per il trasferimento al campo sterile. L'esterno del blister non deve entrare in contatto con il campo sterile.
2. Tenere il porta-siringa di VeraSeal con i tappi luer per siringa rivolti verso l'alto. Vedere Figura 3.
3. Svitare ed eliminare il tappo luer per le siringhe del fibrinogeno e della trombina. Vedere Figura 3.
4. Tenere il porta-siringa con i tappi luer rivolti verso l'alto. Per eliminare le bolle d'aria dalle siringhe, picchiettare delicatamente di lato una o due volte il porta-siringa, tenendolo in posizione verticale e premendo leggermente lo stantuffo per espellere l'aria. Vedere Figura 4.
5. Collegare l'applicatore doppio. Vedere Figura 5.
NOTA: non premere lo stantuffo durante il collegamento o prima dell'uso previsto, perché i due componenti biologici verrebbero premiscelati nella punta per spray senza aria, formando un coagulo di fibrina che impedirebbe l'erogazione. Vedere Figura 6.
6. Serrare i luer lock e assicurarsi che l'applicatore doppio sia saldamente collegato. Il dispositivo ora è pronto per l'uso.

- **Somministrazione**

Applicare VeraSeal utilizzando il porta-siringa e lo stantuffo forniti.

Applicare VeraSeal utilizzando l'applicatore doppio fornito con il prodotto. Possono essere usate anche altre punte per l'applicazione dotate di marchio CE (inclusi dispositivi per uso laparoscopico e per chirurgia a cielo aperto) destinate all'impiego specifico con VeraSeal. Nell'utilizzo dell'applicatore doppio fornito, seguire le istruzioni per il collegamento sopra descritte. Quando si utilizzano altre punte per l'applicazione, seguire le istruzioni fornite per il loro utilizzo.

Applicazione spray

1. Afferrare l'applicatore doppio e piegarlo nella posizione desiderata. La punta manterrà la sua forma.
2. Posizionare la punta per spray senza aria a una distanza di almeno 2 cm dal tessuto bersaglio. Applicare una pressione costante e uniforme sullo stantuffo per erogare l'adesivo tissutale a base di fibrina. Aumentare la distanza di conseguenza in modo da ottenere la copertura desiderata della zona da trattare.
3. In caso di interruzione dell'erogazione per qualsiasi motivo, sostituire la punta per spray senza aria prima di riprendere l'applicazione, in quanto all'interno della punta per spray senza aria può formarsi un coagulo. Per sostituire la punta per spray senza aria, rimuovere il dispositivo dal paziente e svitare la punta utilizzata. Vedere Figura 7. Collocare la punta per spray senza aria utilizzata lontano dalle punte di scorta. Pulire l'estremità dell'applicatore con una garza chirurgica sterile asciutta o umida. Collegare poi una nuova punta per spray senza aria fornita nella confezione e assicurarsi che sia saldamente applicata prima dell'uso.
NOTA: l'indicatore rosso non sarà visibile se la punta per spray senza aria è collegata correttamente. Vedere Figura 8.
NOTA: non continuare a spingere lo stantuffo nel tentativo di eliminare il coagulo di fibrina all'interno della punta per spray senza aria, perché ciò può rendere inutilizzabile l'applicatore.
NOTA: non tagliare l'applicatore doppio per evitare di esporre il filo interno.

Applicazione goccia a goccia

1. Svitare la parte della punta per spray senza aria dalla punta per spray e gocce per rimuoverla. Vedere Figura 7.
 2. Afferrare l'applicatore doppio e piegarlo nella posizione desiderata. La punta manterrà la sua forma.
 3. Durante l'applicazione goccia a goccia, tenere l'estremità della punta per gocce il più vicino possibile alla superficie del tessuto senza tuttavia toccarla.
 4. Applicare le singole gocce sulla superficie da trattare. Per evitare una coagulazione incontrollata, lasciare che le gocce si separino l'una dall'altra e dall'estremità della punta per gocce.
- NOTA: non ricollegare una punta per gocce utilizzata una volta rimossa dall'adattatore; in caso contrario può formarsi un coagulo all'interno della punta, rendendo l'applicatore inutilizzabile.

- **Smaltimento**

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

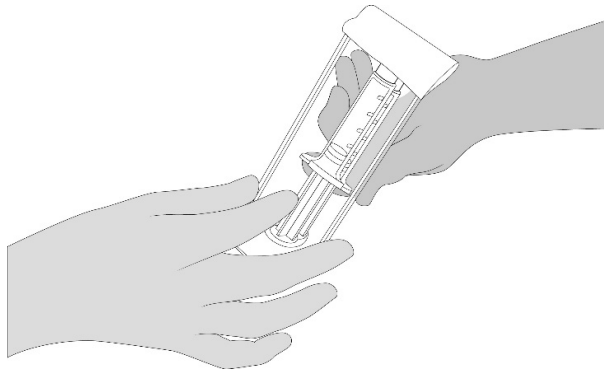


Figura 1

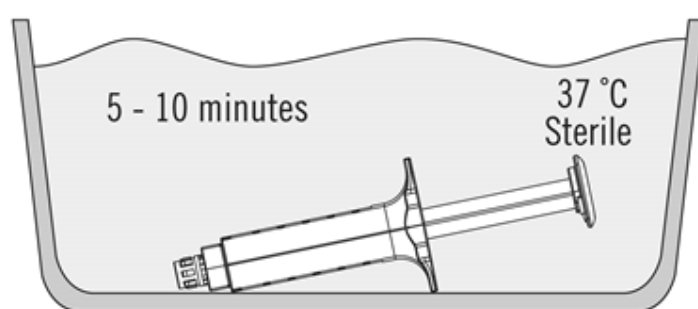


Figura 2

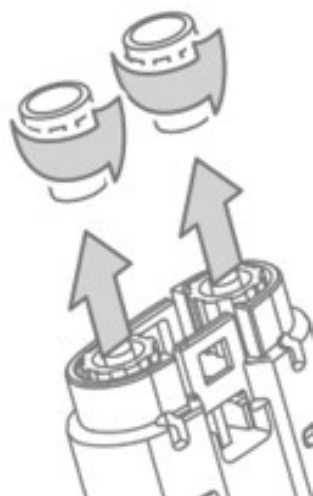


Figura 3

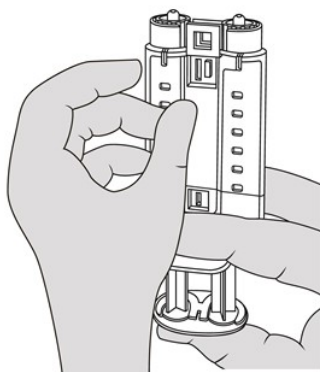


Figura 4

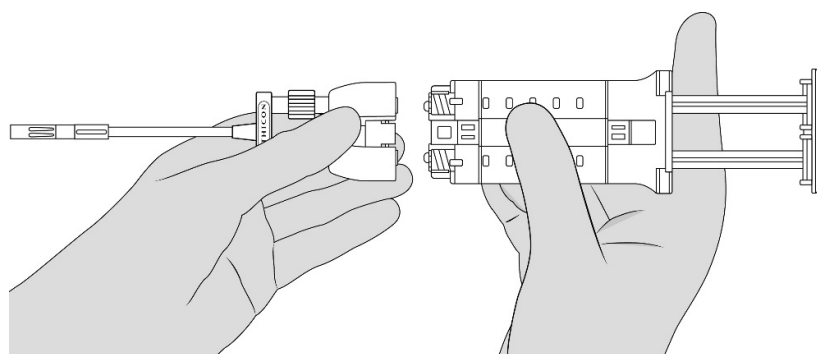


Figura 5

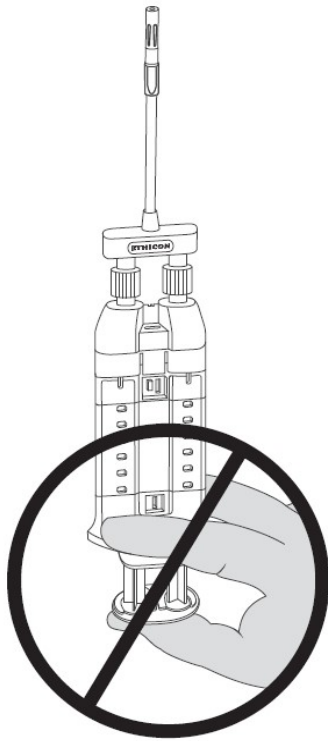


Figura 6

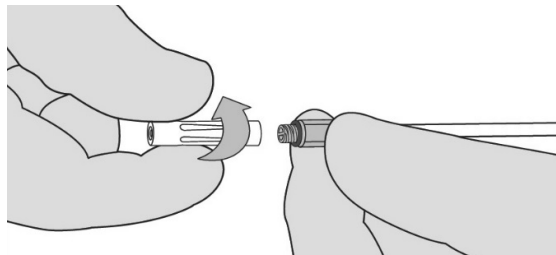


Figura 7

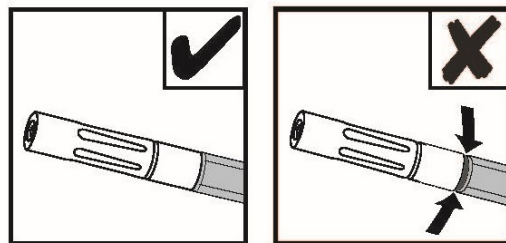


Figura 8