

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EVARREST-hechtmatrix

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Component 1

: Humaan fibrinogeen 8,1 mg/cm²

Component 2:

Humaan trombine 40 IE/cm²

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Bevat tot 3,0 mmol (68,8 mg) natrium per hechtmatrix.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Hechtmatrix.

EVARREST is een wit tot geel bio-absorbeerbaar combinatieproduct gemaakt van een flexibele composietmatrix gecoat met humaan fibrinogeen en humaan trombine. De actieve kant van de hechtmatrix is poederachtig en de niet-actieve kant heeft een golfpatroon in reliëf.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bij volwassenen als ondersteunende behandeling bij operaties wanneer de gebruikelijke chirurgische technieken ontoereikend zijn (zie rubriek 5.1):

- Voor de verbetering van hemostase

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het gebruik van EVARREST is voorbehouden aan ervaren chirurgen.

Dosering

De hoeveelheid aan te brengen EVARREST en de frequentie waarmee het toegepast wordt, moeten altijd worden afgestemd op de onderliggende klinische behoeften van de patiënt.

De aan te brengen dosis wordt bepaald door verschillende factoren, waaronder maar niet beperkt tot het type chirurgische interventie, de grootte van het gebied en de wijze van beoogde toepassing en het aantal toepassingen.

De hoeveelheid aan te brengen EVARREST is afhankelijk van de oppervlakte en de locatie van het te behandelen bloedende gebied. EVARREST moet zodanig worden aangebracht dat het ongeveer 1 tot 2

cm uitsteekt over de randen van het bloedende gebied dat wordt behandeld. Het kan op de maat en in de vorm gesneden worden die passen op de maat van het bloedende gebied.

De werkzaamheid in bloedende gebieden die groter zijn dan een gebied dat door een enkele eenheid van EVARREST kan worden bedekt, is niet in klinische studies onderzocht. EVARREST moet uitsluitend in een enkele laag worden gebruikt met een overlap van ongeveer 1 tot 2 cm op niet-bloedend weefsel of een aangrenzende EVARREST-hechtmatrix.

Er kunnen meerdere bloedingsplaatsen tegelijk worden behandeld. In totaal moeten niet meer dan het equivalent van twee eenheden van 10,2 cm x 10,2 cm of vier eenheden van 5,1 cm x 10,2 cm in het lichaam achterblijven omdat ervaring op de lange termijn met grotere hoeveelheden beperkt is. Het gebruik van meer dan vier eenheden van 10,2 cm x 10,2 cm of vier eenheden van 5,1 cm x 10,2 cm, of het gebruik bij patiënten die eerder zijn blootgesteld aan EVARREST, is niet onderzocht.

Als met eenmalig aanbrengen van EVARREST geen hemostase wordt verkregen, kan het opnieuw worden toegepast.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van EVARREST bij kinderen vanaf de geboorte tot 18 jaar is nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor epileesiaal gebruik.

Voor instructies over de bereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6. Het product mag alleen worden toegepast in overeenstemming met de instructies aanbevolen voor dit product (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

- EVARREST mag niet intravasculair worden toegepast.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- EVARREST mag niet worden gebruikt voor het behandelen van ernstige bloeding door grote defecten in grote aderen of slagaderen waarbij reparatie van de beschadigde vaatwand nodig is en het bloedvat open moet blijven en wat zou leiden tot langdurige blootstelling van EVARREST aan de bloedstroom en/of druk tijdens het genezingsproces en de absorptie van het product.
- EVARREST mag niet gebruikt worden in afgesloten ruimten (bv. in, rond of in de buurt van foramina in bot of door bot begrensde gebieden) omdat door zwelling compressie van zenuwen of bloedvaten kan worden veroorzaakt.
- EVARREST mag niet worden gebruikt in de aanwezigheid van een actieve infectie of in besmette gebieden in het lichaam omdat hierdoor infectie kan optreden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Uitsluitend voor epileesiaal gebruik. Niet intravasculair toepassen.

Er kunnen zich levensbedreigende trombo-embolische complicaties voordoen als het middel onopzettelijk intravasculair wordt toegepast.

Zoals bij alle eiwitproducten zijn allergische overgevoeligheidsreacties mogelijk. Verschijnselen van overgevoeligheidsreacties zijn o.a. netelroos, gegeneraliseerde urticaria, strak gevoel op de borst, piepend ademen, hypotensie en anafylaxie. Als deze verschijnselen zich voordoen, moet de toepassing van het middel onmiddellijk worden gestaakt. In geval van shock moet de standaard medische behandeling voor shock worden ingesteld.

EVARREST mag niet worden gebruikt in plaats van hechtingen of andere vormen van mechanische ligatie voor de behandeling van grote arteriële bloedingen.

Toepassingen waarvoor niet voldoende gegevens beschikbaar zijn

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om het gebruik van dit middel te ondersteunen bij een neurochirurgische ingreep, bij toepassing via een flexibele endoscoop voor de behandeling van bloedingen, bij vaatchirurgie of bij gastro-intestinale anastomose.

Zoals bij ieder implanteerbaar product kunnen er reacties optreden tegen lichaamsvreemd materiaal.

EVARREST dient uitsluitend in een enkele laag te worden gebruikt met een overlap van ongeveer 1 tot 2 cm op niet-bloedend weefsel om te helpen bij het hechten op de plaats van de wond. Het formaat van EVARREST mag niet groter zijn dan wat nodig is voor hemostase.

EVARREST bevat tot 3,0 mmol (68,8 mg) natrium per hechtmatrix. Patiënten die een natriumbepoort dieet volgen, dienen hier rekening mee te houden.

Tot de standaardmaatregelen om infecties te voorkomen die voortvloeien uit het gebruik van geneesmiddelen bereid uit humaan bloed of plasma, behoren de selectie van donoren, het screenen van individuele bloeddonaties en plasmapools op specifieke markers van infectie en het implementeren van doeltreffende productieprocessen voor het inactiveren of verwijderen van virussen. Toch kan bij de toediening van geneesmiddelen die bereid zijn uit humaan bloed of plasma de mogelijkheid van het overbrengen van infectieuze agentia niet geheel worden uitgesloten. Dit geldt ook voor onbekende of opkomende virussen en andere ziekteverwekkers.

Deze maatregelen worden beschouwd als effectief voor virussen met een envelop zoals humaan immunodeficiëntievirus (hiv), hepatitis B-virus (HBV) en hepatitis C-virus (HCV) en voor het naakte (d.w.z. virus zonder envelop) hepatitis A-virus (HAV). De maatregelen kunnen mogelijk beperkt nut hebben tegen naakte virussen zoals parvovirus B19. Besmetting met parvovirus B19 kan ernstig zijn voor zwangere vrouwen (foetale infectie) en voor personen met immunodeficiëntie of abnormale erythropoëse (bv. hemolytische anemie).

Het wordt sterk aangeraden elke keer dat EVARREST bij een patiënt wordt toegepast, de naam en het batchnummer van het middel te noteren, om zo de link tussen de patiënt en de productbatch te behouden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Net als bij vergelijkbare producten of trombineoplossingen kan het middel denatureren na blootstelling aan oplossingen die alcohol, jodium of zware metalen bevatten (bv. antiseptische oplossingen). Dergelijke stoffen moeten zo veel mogelijk verwijderd worden alvorens het middel toe te passen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

De veiligheid van fibrine weefsellijm/hemostatica bij gebruik tijdens zwangerschap of borstvoeding bij mensen is niet vastgesteld in gecontroleerde klinische onderzoeken. Experimenteel dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd om de veiligheid vast te stellen wat betreft reproductie, de

ontwikkeling van het embryo of de foetus, het verloop van de zwangerschap en de peri- en postnatale ontwikkeling.

Daarom mag het product alleen worden gebruikt bij vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven als dit duidelijk nodig is.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Overgevoeligheid of allergische reacties (zoals angio-oedeem, branderig en stekend gevoel op de plaats van toediening, bronchospasmen, rillingen, flushing (blozen), gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, netelroos, hypotensie, lusteloosheid, misselijkheid, rusteloosheid, tachycardie, beklemd gevoel op de borst, tintelingen, braken en piepende ademhaling) kunnen zich in zeldzame gevallen voordoen bij patiënten die met fibrine weefsellijm/hemostatica zijn behandeld. In geïsoleerde gevallen hebben dergelijke reacties geleid tot ernstige anafylaxie. Dergelijke reacties kunnen vooral worden waargenomen bij herhaalde toepassing van het preparaat of bij toepassing bij patiënten van wie bekend is dat zij overgevoelig zijn voor bepaalde bestanddelen van het middel.

In zeldzame gevallen kunnen antilichamen tegen componenten van fibrine weefsellijm/hemostatica voorkomen.

Er kunnen zich trombo-embolische complicaties voordoen als het middel onopzettelijk intravasculair wordt toegepast (zie rubriek 4.4).

Zie rubriek 4.4 voor veiligheidsinformatie over overdraagbare agentia.

Bijwerkingen

De gegevens met betrekking tot de veiligheid van EVARREST zijn een weergave van de typen postoperatieve complicaties die in het algemeen te maken hebben met de operatiekamers waarin de onderzoeken zijn uitgevoerd en de onderliggende aandoening van de patiënten. In klinische onderzoeken waren de meest gemelde bijwerkingen hemorragie en verhoogd fibrinogeengehalte en de ernstigste bijwerkingen waren aspiratie, longembolie en hemorragie.

EVARREST werd gebruikt voor de behandeling van bloeding van weke delen tijdens retroperitoneale, intra-abdominale, pelvis- of thoraxchirurgie, hechtgatbloeding tijdens cardiovasculaire chirurgie en parenchymale bloeding tijdens lever- of nierchirurgie in alle klinische onderzoeken onder 381 proefpersonen behandeld met EVARREST en 272 controleproefpersonen. Van de ingeschreven proefpersonen ervoer 4,7 % van de met EVARREST behandelde proefpersonen (18 proefpersonen van de 381) en 2,6 % van de controleproefpersonen (7 proefpersonen van de 272) één of meer bijwerkingen.

Een post-marketing veiligheidsonderzoek waarvoor 150 proefpersonen werden ingeschreven, werd uitgevoerd met gebruikmaking van EVARREST. Het was een prospectief, gerandomiseerd, gecontroleerd, in één centrum uitgevoerd onderzoek ter beoordeling van het klinisch nut van EVARREST vergeleken met de zorgstandaard (Standard of Care, SoC) in weke delen die bloeden tijdens intra-abdominale, retroperitoneale, pelvis- en niet-cardiale thoraxchirurgie. De zorgstandaard was handmatige compressie (manual compression, MC) met of zonder een plaatselijke absorbeerbare haemostaat (TAH) of een andere adjunctieve hemostasetechniek die door de chirurg als zijn/haar zorgstandaard werd beschouwd.

De proefpersonen in het onderzoek werden postoperatief gevolgd tot en met ontslag, en op dag 30 (+/- 14 dagen) na ontslag. De incidentie van trombo-embolische voorvallen, de incidentie van postoperatieve bloedingsvoorvallen specifiek gerelateerd aan de plaats van de bloeding en de

incidentie van een verhoogd fibrinogeengehalte in het bloed werden beoordeeld en geregistreerd tot de opvolgingsperiode van 30 dagen.

Eén (1/75) bijwerking, diepe veneuze trombose, werd gemeld in de EVARREST-groep.

De immunogeniciteit werd beoordeeld in klinische onderzoeken van weke delen door het testen van bloedmonsters afgenomen bij baseline, 4 tot 6 weken en 8 tot 10 weken na de chirurgische ingreep op antilichamen voor humaan trombine en fibrinogeen door enzymgekoppelde immunosorbent assays. Drie proefpersonen van de 145 (~2 %) in de groep behandeld met EVARREST vertoonden na de behandeling een verhoging in de titer van anti-trombine antilichamen. Twee proefpersonen van de 145 (~1 %) in de groep behandeld met EVARREST vertoonden een voorbijgaande verhoging in fibrinogeen antilichaamtiter, waarna de titer niveaus weer op hun achtergrondniveau waren op het 8 tot 10 weken tijdstip.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Gegevens uit acht klinisch onderzoek en met EVARREST zijn samengevoegd in een geïntegreerde dataset en de frequenties van voorkomen zoals weergegeven in onderstaande tabel zijn afkomstig uit deze geïntegreerde dataset. In de geïntegreerde analyses zijn 381 patiënten behandeld met EVARREST en 272 patiënten met een controlebehandeling opgenomen.

Alle bijwerkingen gemeld tijdens de klinische onderzoeken traden op met een frequentie van minder dan 1 % (soms). De meeste bijwerkingen werden gemeld als enkelvoudige voorvallen: intra-abdominale bloeding, opgeblazen buik, anemie, thoraxholtdrainage, pleurale effusie, buikabces, ascites, diepe veneuze trombose, gelokaliseerde opeenhoping van vocht in de buik, bloeding tijdens de operatie, ischemische darm en longembolie, behalve toegenomen fibrinogeengehalte in het bloed (3 voorvallen, 0,8 %), anastomotische bloeding (3 voorvallen, 0,8 %) en postprocedurele bloeding (2 voorvallen, 0,5 %).

De volgende categorieën zijn gebruikt om de bijwerkingen in te delen op frequentie van voorkomen: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan niet worden bepaald).

Tabel 1 Samenvatting van bijwerkingen van EVARREST

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Voorkeursterm	Frequentie
Bloedvataandoeningen	Diepe veneuze trombose	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Aspiratie Pleurale effusie Longembolie	Soms Soms Soms
Maagdarmstelselaandoeningen	Opgeblazen buik Ascites Hemorragie ● Gastro-intestinale bloeding ● Intra-abdominale bloeding Gelokaliseerde intra-abdominale vochtophoping Peripancreatische vochtophoping	Soms Soms Soms Soms Soms
Onderzoeken	Toegenomen fibrinogeengehalte in bloed	Soms
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Postprocedurele bloeding Bloeding tijdens de operatie Anastomotische bloeding	Soms Soms Soms

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Longembolie

Bloedstolsels, waaronder die stolsels die via de bloedvaten op andere plaatsen in het lichaam kunnen terechtkomen, met name in de longen (longembolie) kunnen na elke ingrijpende operatie optreden. In klinische onderzoeken van EVARREST is geen verschil waargenomen tussen EVARREST en controlegroepen met betrekking tot de incidentie van trombotische voorvallen, wat momenteel suggereert dat er een verhoogd risico is bij gebruik van EVARREST. Door de aard van chirurgische procedures en de fysiologische respons op chirurgisch trauma lopen alle chirurgische proefpersonen risico op het optreden van trombo-embolie.

Diepe veneuze trombose

De totale incidentie van diepe veneuze trombose waargenomen in klinische onderzoeken was consistent met gepubliceerde gegevens en suggereert geen verhoogd risico op trombotische voorvallen bij met EVARREST behandelde proefpersonen, hoewel uit de beschikbare gegevens blijkt dat dit risico niet geheel kan worden uitgesloten.

Antitrombine-antilichamen

Drie proefpersonen van de 145 (~2 %) in een klinisch onderzoeksgroep behandeld met EVARREST vertoonden een verhoging in de titer van anti-trombine antilichamen na behandeling. Geen van de patiënten in de behandelingsgroepen had een significante verandering in antilichaamtiter voor trombine of fibrinogeen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in bijlage V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosis gemeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihemorragica, lokale hemostatica, ATC-code: B02BC30

Werkingsmechanisme

EVARREST bevat humaan fibrinogeen en humaan trombine in gedroogde vorm als coating op het oppervlak van een absorbeerbare composietmatrix. Bij contact met fysiologische vloeistoffen, zoals bloed, lymfe of fysiologische zoutoplossing, worden de bestanddelen van de coating geactiveerd en zet de reactie van fibrinogeen en trombine de laatste fase van de fysiologische bloedstolling in gang. Fibrinogeen wordt omgezet in monomeren van fibrine die spontaan polymeriseren en een fibrinestolsel vormen dat zorgt dat de matrix stevig op het oppervlak van de wond blijft zitten. Dan vindt crosslinking van fibrine plaats door de endogene factor XIII waardoor een stevig, mechanisch stabiel fibrinenetwerk wordt gevormd met goede bindende eigenschappen.

De composietmatrix bestaat uit polyglactine 910 en geoxideerde, geregenereerde cellulose, een veelgebruikt hemostaticum. De matrix zorgt voor fysieke ondersteuning en een groot oppervlak voor de biologische componenten, verstrekt inherente mechanische integriteit aan het product en ondersteunt de stolling. Stolling met EVARREST is geïntegreerd met de matrix; het vormt een mechanische barrière tegen bloeding en versterkt de plaats van de wond. Natuurlijke genezing vindt plaats terwijl de fibrine wordt afgebroken en het product door het lichaam wordt opgenomen; de

opname neemt naar verwachting ongeveer 8 weken in beslag, zoals aangetoond in studies bij knaagdieren en varkens.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Klinische studies waarin hemostase werd aangetoond bij milde of matige bloeding van de weke delen zijn uitgevoerd bij in totaal 141 proefpersonen (111 die behandeld werden met EVARREST en 30 met een controlebehandeling) die abdominale, retroperitoneale, bekken- en (niet cardio-) thoracale chirurgie ondergingen. In een ander onderzoek bij 91 patiënten die abdominale, retroperitoneale, bekken- en (niet cardio-) thoracale chirurgie ondergingen (59 behandeld met EVARREST en 32 met een controlebehandeling) werd hemostase aangetoond in ernstige bloeding van de weke delen. In twee klinische studies bij 206 patiënten die leverchirurgie ondergingen (110 behandeld met EVARREST en 96 met een controlebehandeling), werd de hemostatische werkzaamheid aangetoond bij persisterende parenchymale bloeding.

Een prospectief, gerandomiseerd, gecontroleerd klinisch onderzoek werd uitgevoerd waarin 156 proefpersonen werden ingeschreven (76 EVARREST, 80 hemostatische fleece) en toonde de veiligheid en hemostatische effectiviteit aan van EVARREST als toevoeging op het onder controle houden van bloeding tijdens cardiovasculaire chirurgie.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met EVARREST bij een of meer subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van hemorragie door een chirurgische procedure (zie rubriek 4.2 voor informatie over gebruik bij kinderen).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

EVARREST is uitsluitend bedoeld voor epileSIONaal gebruik. Intravasculair gebruik is gecontra-indiceerd. Om deze reden zijn er geen intravasculaire farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd bij de mens.

Er zijn onderzoeken uitgevoerd bij konijnen om de absorptie en eliminatie van trombine te beoordelen wanneer het na partiële hepatectomie werd aangebracht op het snijvlak van de lever. Met gebruik van ¹²⁵I-trombine werd aangetoond dat er een langzame absorptie plaatsvond van biologisch inactieve peptiden die gevormd werden als afbraakproducten van trombine, die na 6-8 uur een C_{max} in het plasma bereikte. Bij de C_{max} was de plasmaconcentratie slechts 1 tot 2% van de toegepaste dosis.

Fibrine weefsellijmen/Hemostatica worden op dezelfde wijze gemetaboliseerd als endogeen fibrine, te weten door fibrinolyse en fagocytose.

Nadat de biologische bestanddelen zijn geabsorbeerd, worden de componenten van de matrix (polyglactine 910 en geoxideerde, geregenereerde cellulose) volledig geabsorbeerd. In dierstudies werd EVARREST in 56 dagen geabsorbeerd bij gebruik in de te verwachten klinische dosering.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De hemostatische werkzaamheid van EVARREST is in een aantal diersmodellen aangetoond via beoordeling van de tijd tot hemostase en bloedverlies na de behandeling, evenals andere eindpunten.

Niet-klinische gegevens over de matrixcomponent duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van cytotoxiciteit, sensibilisatie, intracutane reactiviteit, acute systemische toxiciteit, door het materiaal verwekte pyrogeniciteit, subchronische toxiciteit, genotoxiciteit, implantatie en hemocompatibiliteit.

In een 90 dagen durend onderzoek bij ratten om de subchronische systemische toxiciteit en immunogeniciteit van EVARREST te bepalen na subcutane implantatie, werden geen tekenen van

toxische effecten gevonden en geen aanwijzingen voor een verhoogde immunogeniciteit in vergelijking met fibrine weefsellijmproducten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Composietmatrix (polyglactine 910 en geoxideerde, geregenereerde cellulose) 20 mg/cm²
Argininehydrochloride
Glycine
Natriumchloride
Natriumcitraat
Calciumchloride
Humaan albumine
Mannitol
Natriumacetaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Als het foliezakje eenmaal geopend is, kan EVARREST gedurende de gehele procedure in het steriele veld blijven om beschikbaar te zijn voor gebruik.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven de 25 °C. Niet invriezen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10,2 cm x 10,2 cm hechtmatrix in een bakje (polyester). Het bakje zit in een zakje (aluminiumfolie bekleed met polyester) met zegel. Verpakkingsgrootte van 1 hechtmatrix van 10,2 cm x 10,2 cm.

5,1 cm x 10,2 cm hechtmatrix in een bakje (polyester). Het bakje zit in een zakje (aluminiumfolie bekleed met polyester) met zegel. Verpakkingsgrootte van 2 hechtmatrices van 5,1 cm x 10,2 cm.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De instructies voor gebruik worden ook beschreven in het gedeelte van de bijsluiter dat is bestemd voor de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

- EVARREST wordt klaar voor gebruik geleverd in steriele verpakking en moet met steriele technieken onder aseptische omstandigheden worden gebruikt. Voer beschadigde verpakkingen af.
- Om het product te openen, haalt u het foliezakje uit de kartonnen verpakking. Trek het foliezakje voorzichtig open en vermijd alle contact met de binnenkant van het folie of het witte steriele bakje met EVARREST.
- Haal het witte steriele bakje uit het zakje en plaats het op het steriele veld.

- Houd het bakje zorgvuldig in de palm van uw hand, waarbij u ervoor dient te zorgen dat de kant met de gaatjes omhoog gericht is, en gebruik de lipjes aan de zijkant van het bakje om met de andere hand de bovenkant van het bakje af te halen.
- In het onderste gedeelte van het bakje bevindt zich EVARREST met de actieve kant naar beneden. De actieve kant ziet er poederachtig uit. De niet-actieve kant heeft een golfpatroon in reliëf.
- Houd EVARREST droog na opening. Het product kan in het steriele veld blijven zodat het tijdens de gehele procedure beschikbaar is voor gebruik. EVARREST plakt niet aan handschoenen, tangen of chirurgische instrumenten.

Aanbrengen van EVARREST

EVARREST moet worden aangebracht door het met de hand ongeveer 3 minuten stevig aan te drukken.

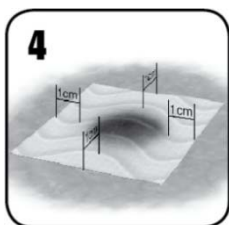
1. Knip EVARREST met een steriele schaar zorgvuldig op de juiste grootte en in de juiste vorm zodat deze op het bloedende gebied past en hiermee contact houdt, met een overlap van ongeveer 1 tot 2 cm. Zorg dat de poederige witgele actieve kant van EVARREST aan de onderkant blijft zolang deze in het bakje ligt.



2. Verwijder indien nodig overtollig bloed of vocht van de plaats waar EVARREST zal worden aangebracht voor een beter zicht. De bron van de bloeding moet duidelijk worden geïdentificeerd en er moet worden gezorgd dat EVARREST rechtstreeks op de bron van het bloeden wordt aangebracht door deze volledig te bedekken. EVARREST kan in een actief bloedend gebied worden gebruikt.
3. Breng de actieve kant van EVARREST aan op het bloedende gebied. Zorg daarbij voor volledig contact met het weefsel. Het product wordt geactiveerd bij contact met vocht, en hecht zich aan en vormt zich naar het weefsel.



4. Breng een stuk EVARREST van de juiste grootte aan om het gehele bloedende gebied voldoende te bedekken, met een overlap van ongeveer 1 tot 2 cm op niet-bloedend weefsel om te helpen bij het hechten op de plaats van de wond.



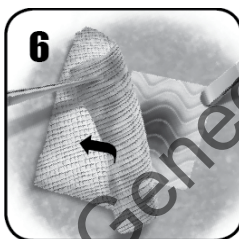
- 5a) Houd droog of vochtig chirurgisch gaas of deppers over EVARREST zodat volledig contact optreedt met het bloedende oppervlak.



- 5b) Druk onmiddellijk met de hand stevig genoeg op het gehele oppervlak van EVARREST (inclusief het overlapgebied) om alle bloeden te stelpen opdat hemostase wordt verkregen. Blijf ongeveer 3 minuten drukken om het bloeden te stelpen.



6. Verwijder het chirurgische gaas of de deppers voorzichtig van de plaats waar EVARREST is aangebracht, zonder het product, of het stolsel, te verstoren of te verplaatsen. Controleer EVARREST om te verifiëren dat hemostase heeft plaatsgevonden en om u ervan te verzekeren dat er geen inkrimping heeft plaatsgevonden over het bloedende gebied. Als u niet tevreden bent over de plaatsing, verwijder EVARREST dan en gebruik een nieuwe EVARREST-hechtmatrix. EVARREST blijft op zijn plaats en hecht zich aan het weefsel, en kan worden geabsorbeerd.



7. De plaats van aanbrengen moet intraoperatief gecontroleerd worden om zeker te weten dat hemostase in stand blijft.

Herbehandeling

- Herbehandeling kan noodzakelijk zijn als er vouwen, plooien of krimpen optreden in de EVARREST-hechtmatrix. Als u niet tevreden bent over de plaatsing van EVARREST, verwijder dan de gebruikte EVARREST-hechtmatrix en herhaal de hierboven beschreven procedure met een nieuwe EVARREST-hechtmatrix.
- Als er bloeding optreedt wegens onvoldoende bedekking van het bloedende gebied kunnen aanvullende EVARREST-hechtmatrices worden aangebracht. Breng de matrix in een enkele

laag aan; zorg ervoor dat de randen een overlap hebben (van ongeveer 1 tot 2 cm) met de bestaande EVARREST-hechtmatrix.

- Als er bloeding optreedt wegens onvolledige hechting aan het weefsel (bloed komt onder het verband uit), verwijder dan de EVARREST-hechtmatrix en gebruik een nieuwe EVARREST-hechtmatrix.
- Als tijdens of na de aangegeven duur van compressie het bloeden nog doorgaat, verwijder dan de gebruikte EVARREST-hechtmatrix en controleer het bloedende gebied. Als er geen andere primaire hemostatische maatregelen (d.w.z. standaard chirurgische technieken) nodig lijken te zijn, herhaal dan de hierboven beschreven procedure van aanbrengen met een nieuwe EVARREST-hechtmatrix.

Afvoer

Al het ongebruikte product of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Omrix Biopharmaceuticals NV
Leonardo Da Vincilaan 15
1831 Diegem
België
tel: +32 2 746 30 00
fax: + 32 2 746 30 01

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/868/001
EU/1/13/868/002

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 september 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

MM/JJJJ

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOFFEN EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

Humaan fibrinogeen en Humaan trombine:

Omrix Biopharmaceuticals Ltd.

Plasma Fractionation Institute (Omrix-PFI), MDA Services Center

Sheba Medical Center

Ramat Gan 5262000

POB 888

Kiryat Ono 5510801

Israël

Humaan fibrinogeen:

Omrix Biopharmaceuticals Ltd.

Jerusalem Plant (Omrix-JP)

5 Kiryat Hamada St.,

Ramot Meir Building

Har-Hotzuim P.O.B. 45075

Jerusalem 9777605

Israël

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Omrix Biopharmaceuticals N.V.

Leonardo Da Vincilaan 15

1831 Diegem

België

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel, gereserveerd voor gebruik in bepaalde gespecialiseerde gebieden (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

- **Officiële vrijgifte van de batch**

In overeenstemming met artikel 114 van Richtlijn 2001/83/EG zal de officiële vrijgifte van de batch worden uitgevoerd door een laboratorium van de staat of een specifiek daartoe aangewezen laboratorium.

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN
NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.>

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Buitenverpakking (10,2 cm x 10,2 cm , 5,1 cm x 10,2 cm) en foliezakje (10,2 cm x 10,2 cm)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EVARREST-hechtmatrix

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

EVARREST bevat per cm²

Humaan fibrinogeen	8,1 mg
Humaan trombine	40 IE

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:

Composietmatrix (polyglactine 910 en geoxideerde, geregenereerde cellulose)

Argininehydrochloride

Glycine

Natriumchloride

Natriumcitraat

Calciumchloride

Humaan albumine

Mannitol

Natriumacetaat

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Bevat één hechtmatrix (10,2 cm x 10,2 cm)

Bevat twee hechtmatrices (5,1 cm x 10,2 cm)
2 eenheden

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor epilestisch gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet bewaren boven de 25 °C. Niet invriezen.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Omrix Biopharmaceuticals NV
Leonardo Da Vincilaan 15
1831 Diegem
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/868/001
EU/1/13/868/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC: {nummer}

SN: {nummer}

NN: {nummer}

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Foliezakje (5,1 cm x 10,2 cm)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EVARREST-hechtmatrix

EVARREST bevat per cm²

Humaan fibrinogeen 8,1 mg

Humaan trombine 40 IE

Bevat één hechtmatrix (5,1 cm x 10,2 cm)

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Omrix Biopharmaceuticals NV

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Voor epileSIONaal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Niet bewaren boven de 25 °C. Niet invriezen.

EU/1/13/868/002

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

EVARREST-hechtmatrix

Humaan fibrinogeen, humaan trombine

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is EVARREST en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u niet met dit middel worden behandeld of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel gebruikt?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is EVARREST en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

EVARREST is een combinatieproduct gemaakt van een absorbeerbaar materiaal (matrix) met een laag humaan fibrinogeen en humaan trombine.

Fibrinogeen is een eiwit dat onttrokken wordt aan het bloed en dat een fibrinestolsel vormt als het enzym trombine erop inwerkt. Als de droge poederlaag van EVARREST vochtig wordt gemaakt, werkt het trombine in op het fibrinogeen om snel een stolsel te vormen. Het fibrinestolsel wordt opgenomen in de matrix waardoor EVARREST goed aan het omringende weefsel kan blijven plakken.

EVARREST wordt toegepast tijdens chirurgische ingrepen bij volwassenen, om bloedingen en het slijpen van bloed tijdens de operatie te stoppen. Het wordt rechtstreeks op weefsel aangebracht, waar het zich stevig vasthecht en het bloeden stopt. Het wordt na de operatie op die plek achtergelaten en wordt door het lichaam geabsorbeerd.

2. Wanneer mag u niet met dit middel worden behandeld of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

In de volgende omstandigheden mag uw chirurg u niet met EVARREST behandelen:

EVARREST mag niet binnenin bloedvaten worden gebruikt

U mag niet met EVARREST worden behandeld als u allergisch bent voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

EVARREST mag niet worden gebruikt om de beschadigde wanden van grote aderen of slagaderen te herstellen op plaatsen waar het product wordt blootgesteld aan een constante bloedstroom en -druk.

EVARREST mag niet in afgesloten ruimtes gebruikt worden (bijvoorbeeld in, rond of naast openingen of doorgangen in het bot of andere gebieden rond het bot met beperkte ruimte, waar het zou kunnen uitzetten en zenuwen of bloedvaten zou kunnen beknellen).

EVARREST mag niet worden gebruikt in aanwezigheid van een actieve infectie of in besmette gebieden van het lichaam omdat hierdoor infectie kan plaatsvinden.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Spreek met uw chirurg voordat u wordt behandeld met EVARREST.

Toepassingen waarvoor niet voldoende gegevens beschikbaar zijn

Het gebruik van EVARREST is niet onderzocht bij de volgende procedures en er is dan ook geen informatie waaruit blijkt dat dit effectief zou zijn:

- hersen- of ruggenmergchirurgie
- het stelpen van bloedingen in de maag of de darmen door toediening van het product via een endoscoop (buis)
- het afdichten van chirurgische hersteloperaties aan de darmen.

Vreemdlichaamreacties

Zoals bij ieder product dat wordt geïmplant, kan het lichaam een reactie ontwikkelen tegen het lichaamsvreemde materiaal. Dit kan resulteren in problemen met de genezing. EVARREST dient uitsluitend in een enkele laag te worden gebruikt met een overlap van ongeveer 1 tot 2 cm op niet-bloedend weefsel om het te helpen vasthechten op het bloedende gebied. De afmeting van EVARREST mag niet groter zijn dan wat noodzakelijk is om het bloeden te stoppen.

Overgevoelighedsreacties

Het is mogelijk dat er allergische overgevoelighedsreacties optreden. Verschijnselen van dit soort reacties zijn onder andere netelroos, huiduitslag, een benauwd gevoel op de borst, piepende ademhaling, daling van de bloeddruk en anafylaxie (een ernstige reactie die snel optreedt). Als deze symptomen zich tijdens de operatie voordoen, moet het gebruik van het product onmiddellijk gestopt worden.

Overdracht van infectieuze organismen

Voor geneesmiddelen die gemaakt worden uit menselijk bloed of plasma, worden bepaalde maatregelen getroffen om te voorkomen dat infecties op patiënten worden overgedragen. Dit zijn onder andere:

- zorgvuldige selectie van donoren van bloed en plasma om te zorgen dat er geen risico bestaat dat zij dragers zijn van infecties.
- het testen van elke donatie en van plasmapools op tekenen van virussen en infecties.
- stappen opnemen in de behandeling van het bloed en plasma waardoor virussen geïnactiveerd of verwijderd kunnen worden.

Ondanks deze maatregelen kan de mogelijkheid dat een infectie wordt overgedragen bij het toedienen van geneesmiddelen gemaakt van menselijk bloed of plasma niet volledig worden uitgesloten. Dit geldt ook voor onbekende of opduikende virussen of andere soorten infecties.

De maatregelen die worden genomen bij de productie van fibrinogeen en trombine worden beschouwd als effectief voor virussen met een omhulsel (envelop) zoals het humaan immunodeficiëntievirus (hiv), hepatitis B-virus en hepatitis C-virus en voor het naakte virus (d.w.z. virus zonder envelop) hepatitis A. Deze maatregelen kunnen mogelijk beperkt nut hebben tegen andere naakte virussen zoals het parvovirus B19. Parvovirus B19-infectie kan ernstig zijn voor zwangere vrouwen (foetale infectie) en voor mensen met een verzwakt immuunsysteem of mensen met bepaalde typen bloedarmoede (anemie) (bv. sikkelcelziekte of zogenaamde hemolytische anemie).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

EVARREST wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast EVARREST nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Er is niet genoeg informatie beschikbaar om te beoordelen of er specifieke risico's verbonden zijn aan het gebruik van EVARREST gedurende zwangerschap of tijdens de borstvoeding, of om te beoordelen of het de vruchtbaarheid aantast. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

EVARREST bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat tot 3,0 mmol (68,8 mg) natrium per EVARREST-hechtmatrix. Patiënten die een natriumbepoort dieet volgen, dienen hier rekening mee te houden.

3. Hoe wordt dit middel gebruikt?

De chirurg brengt EVARREST tijdens uw operatie aan. Het wordt aangebracht door het gedurende ongeveer 3 minuten stevig op bloedend weefsel te drukken. EVARREST wordt geactiveerd bij contact met bloed of ander vocht en hecht zich stevig aan het weefsel. Het wordt op die plek achtergelaten en wordt door het lichaam in ongeveer 8 weken geabsorbeerd.

EVARREST kan op de maat en in de vorm gesneden worden die passen op de maat van het bloedende gebied. De hoeveelheid EVARREST die wordt aangebracht, is afhankelijk van het oppervlak van het gebied en de locatie van het bloedende gebied dat tijdens de operatie wordt behandeld. EVARREST dient uitsluitend in een enkele laag te worden gebruikt. Indien nodig mogen maximaal twee eenheden van 10,2 cm x 10,2 cm of vier eenheden van 5,1 cm x 10,2 cm worden gebruikt om het gehele bloedende gebied te bedekken, met een overlap van ongeveer 1 tot 2 cm. Als er nog steeds bloeding optreedt, kan de EVARREST-hechtmatrix worden verwijderd en een nieuwe worden aangebracht.

De totale hoeveelheid EVARREST die na de operatie in het lichaam wordt achtergelaten, dient niet meer te zijn dan de grootte van twee hechtmatrices van 10,2 cm x 10,2 cm of vier hechtmatrices van 5,1 cm x 10,2 cm.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De volgende bijwerkingen die tijdens klinisch onderzoek zijn opgetreden, hielden waarschijnlijk verband met het gebruik van EVARREST:

Meest ernstige bijwerkingen

Bloeding

- van de aansluiting van twee vaten (anastomotische bloeding); ; dit kwam soms voor (bij maximaal 1 op de 100 personen).
- van de maag (intra-abdominale bloeding); dit kwam soms voor (bij maximaal 1 op de 100 personen).

- na chirurgie (postprocedurele bloeding); dit kwam soms voor (bij maximaal 1 op de 100 personen).

Bloedprop (trombo-embolie)

- in de aderen, vooral van de benen (diepe veneuze trombose)
- in de aderen naar de longen (longembolie)

Deze beide bijwerkingen kwamen soms voor (bij maximaal 1 op de 100 personen).

Onbedoelde opname van vloeistof in de luchtwegen (aspiratie), opeenhoping van overtollige vloeistof in de holte rond de longen; dit kwam soms voor (bij maximaal 1 op de 100 personen).

Ophoping van vocht in de maag, zwelling van de maag; dit kwam soms voor (bij maximaal 1 op de 100 personen).

Ophoping van vocht in de alvleesklier (pancreas); dit kwam soms voor (bij maximaal 1 op de 100 personen).

Toename van het gehalte van fibrinogeen in het bloed; dit kwam soms voor (bij maximaal 1 op de 100 personen).

Als u symptomen krijgt zoals braken met bloed, bloed in uw ontlasting, bloed in de drain van uw buik, zwelling of verkleuring van de huid van uw ledematen, pijn op de borst en kortademigheid, en/of eventuele andere symptomen die te maken hebben met uw operatie, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of chirurg.

EVARREST bevat de componenten van fibrine weefselijm. Fibrine weefselijm kan, in zeldzame gevallen (bij maximaal 1 op de 1.000 personen), een allergische reactie veroorzaken. Als u een allergische reactie ondervindt, kunt u een of meer van de volgende symptomen hebben: zwelling onder de huid (angio-oedeem), huiduitslag, rode, jeukende huidbulten (netelroos), een benauwd gevoel op de borst, rillingen, blozen of rood worden van de huid, hoofdpijn, lage bloeddruk, lusteloosheid, misselijkheid, rusteloosheid, verhoogde hartslag, tintelen, braken of een piepende ademhaling. Als u na uw operatie een of meer van deze symptomen hebt, raadpleeg dan uw arts of chirurg.

Ook bestaat de theoretische mogelijkheid dat u antilichamen tegen de eiwitten in EVARREST kunt ontwikkelen, die mogelijk het stollen van bloed kunnen belemmeren. Het is niet bekend hoe vaak een gebeurtenis als dit optreedt (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of chirurg. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [bijlage V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe wordt dit middel bewaard?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het foliezakje en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

EVARREST dient niet boven 25 °C bewaard te worden en mag niet worden ingevroren.

EVARREST moet vóór gebruik te allen tijde droog worden gehouden om voortijdige activatie te voorkomen.

Het foliezakje houdt EVARREST vrij van vocht en van microbiologische besmetting.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn:
 - Humaan fibrinogeen (8,1 mg/cm²)
 - Humaan trombine (40 IE/cm²)
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - Composietmatrix (polyglactine 910 en geoxideerde, geregenereerde cellulose)
 - Argininehydrochloride
 - Glycine
 - Natriumchloride
 - Natriumcitraat
 - Calciumchloride
 - Humaan albumine
 - Mannitol
 - Natriumacetaat

Hoe ziet EVARREST eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

EVARREST wordt geleverd als een hechtmatrix met een afmeting van 10,2 cm x 10,2 cm; een verpakking bevat 1 eenheid. EVARREST wordt tevens geleverd als hechtmatrices met een afmeting van 5,1 cm x 10,2 cm; een verpakking bevat 2 eenheden.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Omrix Biopharmaceuticals NV
Leonardo Da Vincilaan 15
1831 Diegem
België
tel: + 32 2 746 30 00
fax: + 32 2 746 30 01

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de fabrikant:

Pharmacovigilance Department
Omrix Biopharmaceuticals Ltd
Plasma Fractionation Institute (Omrix-PFI),
MDA Services Center
Sheba Medical Center,
Ramat Gan 5262000,
POB 888
Kiryat Ono 5510801
Israël
tel: +972-3-5316512
fax: +972-3-5316590

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{MM/JJJJ}>

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Gebruiksaanwijzing

Lees dit voordat u de verpakking opent

Hanteren van EVARREST

EVARREST wordt klaar voor gebruik geleverd in steriele verpakking en moet met steriele technieken onder aseptische omstandigheden worden gebruikt. Voer beschadigde verpakkingen af; opnieuw steriliseren is niet mogelijk.

Om het product te openen, haalt u het foliezakje uit de kartonnen verpakking. Trek het foliezakje voorzichtig open en vermijd alle contact met de binnenkant van het folie of het witte steriele bakje met EVARREST.

Haal het witte steriele bakje uit het zakje en plaats het op het steriele veld.

Houd het bakje zorgvuldig in de palm van uw hand, waarbij u ervoor dient te zorgen dat de kant met de gaatjes omhoog gericht is, en gebruik de lipjes aan de zijkant van het bakje om met de andere hand de bovenkant van het bakje af te halen.

In het onderste gedeelte van het bakje bevindt zich EVARREST met de actieve kant naar beneden. De actieve kant ziet er poederachtig uit. De niet-actieve kant heeft een golfpatroon in reliëf.

Houd EVARREST droog na opening. De EVARREST-hechtmatrix kan in het steriele veld blijven zodat het tijdens de gehele procedure beschikbaar is voor gebruik. EVARREST plakt niet aan handschoenen, tangen of chirurgische instrumenten.

Bewaren van EVARREST

Niet gebruiken na de vervaldatum die op de kartonnen verpakking en op het etiket staat vermeld.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Niet bewaren boven de 25 °C. Niet invriezen.

Aanbrengen van EVARREST

Uitsluitend voor epileptisch gebruik. EVARREST moet worden aangebracht door het met de hand ongeveer 3 minuten stevig aan te drukken.

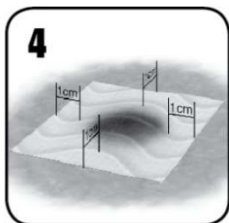
1. Knip EVARREST met een steriele schaar zorgvuldig op de juiste grootte en in de juiste vorm zodat deze op het bloedende gebied past en hiermee contact houdt, met een overlap van ongeveer 1 tot 2 cm. Zorg dat de poederige witte actieve kant van EVARREST aan de onderkant blijft zolang deze in het bakje ligt.



2. Verwijder indien nodig overtollig bloed of vocht van de plaats waar EVARREST zal worden aangebracht voor een beter zicht. De bron van de bloeding moet duidelijk geïdentificeerd worden en er moet gezorgd worden dat EVARREST rechtstreeks op de bron van het bloeden wordt aangebracht door deze volledig te bedekken. EVARREST kan in een actief bloedend gebied worden gebruikt.
3. Breng de actieve kant van EVARREST aan op het bloedende gebied. Zorg daarbij voor volledig contact met het weefsel. Het product wordt geactiveerd bij contact met vocht, en hecht zich aan en vormt zich naar het weefsel.



4. Breng een stuk EVARREST van de juiste grootte aan om het gehele bloedende gebied voldoende te bedekken, met een overlap van ongeveer 1 tot 2 cm op niet-bloedend weefsel om te helpen bij het hechten op de plaats van de wond.



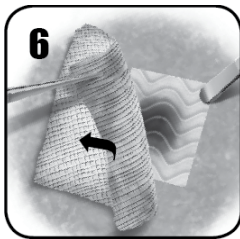
- 5a) Houd droog of vochtig chirurgisch gaas of deppers over EVARREST zodat volledig contact optreedt met het bloedende oppervlak.



- 5b) Druk onmiddellijk met de hand stevig genoeg op het gehele oppervlak van EVARREST (inclusief het overlapgebied) om alle bloeden te stelpen opdat hemostase wordt verkregen. Blijf ongeveer 3 minuten drukken om het bloeden te stelpen.



6. Verwijder het chirurgische gaas of de deppers voorzichtig van de plaats waar EVARREST is aangebracht, zonder het product, of het stolsel, te verstoren of te verplaatsen. Controleer EVARREST om te verifiëren dat hemostase heeft plaatsgevonden en om u ervan te verzekeren dat er geen inkrimping heeft plaatsgevonden over het bloedende gebied. Als u niet tevreden bent over de plaatsing, verwijder EVARREST dan en gebruik een nieuwe EVARREST-hechtmatrix. EVARREST blijft op zijn plaats en hecht zich aan het weefsel, en kan worden geabsorbeerd.



7. De plaats van aanbrengen moet intraoperatief gecontroleerd worden om zeker te weten dat hemostase in stand blijft.

Herbehandeling

- Herbehandeling kan noodzakelijk zijn als er vouwen, plooien of krimpen optreden in de EVARREST-hechtmatrix. Als u niet tevreden bent over de plaatsing van EVARREST, verwijder dan de gebruikte EVARREST-hechtmatrix en herhaal de hierboven beschreven procedure met een nieuwe EVARREST-hechtmatrix.
- Als er bloeding optreedt wegens onvoldoende bedekking van het bloedende gebied, kunnen aanvullende EVARREST-hechtmatrices worden aangebracht. Breng de matrix in een enkele laag aan; zorg ervoor dat de randen een overlap hebben (van ongeveer 1 tot 2 cm) met de bestaande EVARREST-hechtmatrix.
- Als er bloeding optreedt wegens onvolledige hechting aan het weefsel (bloed komt onder het verband uit), verwijder dan de EVARREST-hechtmatrix en gebruik een nieuwe EVARREST-hechtmatrix.
- Als tijdens of na de aangegeven duur van compressie het bloeden nog doorgaat, verwijder dan de gebruikte EVARREST-hechtmatrix en controleer het bloedende gebied. Als er geen andere primaire hemostatische maatregelen (d.w.z. standaard chirurgische technieken) nodig lijken te zijn, herhaal dan de hierboven beschreven procedure van aanbrengen met een nieuwe EVARREST-hechtmatrix.

Afvoer

Al het ongebruikte product of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.