

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

EVARREST Macierz uszczelniająca

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Składnik 1:

Fibrynogen ludzki	8,1 mg/cm ²
-------------------	------------------------

Składnik 2:

Trombina ludzka	40 IU/cm ²
-----------------	-----------------------

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Zawiera maksymalnie 3,0 mmol (68,8 mg) sodu na macierz uszczelniającą.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Macierz uszczelniająca.

EVARREST to biowchłaniaalny produkt złożony o barwie białej do żółtej, składający się z elastycznej macierzy wieloskładnikowej, pokrytej ludzkim fibrynogenem i ludzką trombiną. Aktywna strona macierzy uszczelniającej jest pokryta proszkiem, a strona nieaktywna ma tłoczenia w kształcie fal.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie podtrzymujące dorosłych osób podczas zabiegów chirurgicznych, w których standardowe techniki chirurgiczne są niewystarczające (patrz Punkt 5.1):

- do poprawy hemostazy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy EVARREST może być stosowany wyłącznie przez doświadczonych chirurgów.

Dawkowanie

Ilość produktu EVARREST, jaką należy zastosować oraz częstość stosowania zawsze powinny być nakierowane na potrzeby kliniczne danego pacjenta.

Stosowana dawka zależy od zmiennych, do których należą m.in.: rodzaj interwencji chirurgicznej, wielkość obszaru i tryb zamierzonego zastosowania, a także liczba zastosowań.

Ilość produktu EVARREST, jaką należy zastosować, zależy od powierzchni i lokalizacji miejsca krwawienia, które ma być tamowane. Produkt EVARREST należy nakładać w taki sposób, aby wystawał na około 1 – 2 cm poza granice docelowego miejsca krwawienia. Można go przycinać do rozmiaru i kształtu odpowiadającego obszarowi krwawienia.

W badaniach klinicznych nie oceniano tamowania krwawień z miejsc większych niż powierzchnia, którą można zakryć jedną jednostką macierzy EVARREST. Produkt EVARREST należy stosować wyłącznie w pojedynczej warstwie, zachowując nadmiar około 1 do 2 cm zachodzący na tkanę niekrwawiącą lub na inną przylegającą macierz uszczelniającą EVARREST.

Możliwe jest jednoczesne tamowanie krwawienia z wielu miejsc. Ogółem w organizmie nie powinna pozostawać ilość macierzy większa niż odpowiadająca dwóm jednostkom o rozmiarach 10,2 cm x 10,2 cm lub czterem jednostkom o rozmiarach 5,1 cm x 10,2 cm ze względu na ograniczone długoterminowe doświadczenia dotyczące stosowania większych ilości macierzy. Nie badano stosowania ilości większej niż cztery jednostki o rozmiarach 10,2 cm x 10,2 cm lub cztery jednostki o rozmiarach 5,1 cm x 10,2 cm ani stosowania u pacjentów, którzy mieli wcześniej kontakt z produktem EVARREST.

Jeżeli po pojedynczym zastosowaniu produktu EVARREST nie uzyskano hemostazy, możliwe jest ponowne zastosowanie produktu.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu EVARREST u dzieci w wieku od urodzenia do 18 lat. Brak jest dostępnych danych.

Sposób podawania

Wyłącznie do stosowania na zmianę chorobową.

Instrukcję przygotowywania tego wyrobu medycznego przed zastosowaniem przedstawiono w Punkcie 6.6. Produkt należy stosować wyłącznie w sposób zgodny z instrukcją zalecaną dla tego produktu (patrz Punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

- Produktu EVARREST nie można stosować wewnątrznaczyniowo.
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Produktu EVARREST nie można stosować do tamowania ciężkiego krwawienia z dużych ubytków dużych tętn lub żył, gdzie uszkodzenie ściany naczynia wymaga naprawienia z zachowaniem drożności naczynia i które doprowadziłyby do trwałej ekspozycji produktu EVARREST podczas gojenia i wchłaniania produktu na przepływ i (lub) ciśnienie krwi.
- Produktu EVARREST nie można stosować wewnątrznaczyniowo.
- Produktu EVARREST nie można stosować w zamkniętych przestrzeniach (np. w otworach w tkance kostnej, wokół nich oraz w ich pobliżu lub w innych ograniczonych przestrzeniach wokół kości), ponieważ pęcznienie może spowodować ucisk nerwu lub naczynia krwionośnego.
- Produktu EVARREST nie można stosować w obecności aktywnego zakażenia ani w zakażonych okolicach ciała, ponieważ mogłoby to doprowadzić do zakażenia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wyłącznie do stosowania na zmianę chorobową. Nie stosować wewnątrznaczyniowo.

W razie nieumyślnego zastosowania produktu wewnątrznaczyniowo może dojść do zagrażających życiu powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Podobnie jak w przypadku każdego produktu zawierającego białka mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości typu alergicznego. Objawy reakcji nadwrażliwości obejmują pokrzywkę, pokrzywkę uogólnioną, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie i anafilaksję. W razie wystąpienia tych objawów należy natychmiast przerwać stosowanie produktu. W razie wystąpienia wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie.

Produktu EVARREST nie należy stosować zamiast szwów lub innych metod mechanicznego podwiązki naczyń w celu opatrywania silnych krwawień tętniczych.

Zastosowania, dla których brak jest odpowiednich danych

Brak jest dostępnych wystarczających danych przemawiających za dopuszczalnością stosowania tego produktu podczas zabiegów neurochirurgicznych, aplikacji przy użyciu giętkich endoskopów w celu hamowania krwawień, w chirurgii naczyniowej lub w przypadku zespoleń w obrębie przewodu pokarmowego.

Podobnie jak w przypadku każdego produktu wszczepianego, może wystąpić reakcja na ciało obce. Produkt EVARREST należy stosować wyłącznie w pojedynczej warstwie, zachowując nadmiar około 1 do 2 cm zachodzący na tkankę niekrwawiącą, co pomaga uzyskać przyleganie do miejsca rany. Rozmiar produktu EVARREST należy ograniczyć do wielkości koniecznej do uzyskania hemostazy.

Produkt EVARREST zawiera maksymalnie 3,0 mmol (68,8 g) sodu na matrycę uszczelniającą. Należy wziąć to pod uwagę w przypadku pacjentów, u których stosowana jest dieta z kontrolowaną ilością sodu.

Standardowe środki służące zapobieganiu zakażeniom w wyniku stosowania produktów leczniczych przygotowywanych na bazie ludzkiej krwi lub osocza obejmują dobór dawców, badania przesiewowe poszczególnych donacji i zapasów osocza pod kątem określonych markerów zakażenia oraz stosowanie podczas przetwarzania krwi i osocza procedur mających na celu unieczynnienie/usunięcie wirusów. Pomimo tego przy podawaniu produktów leczniczych przygotowywanych na bazie ludzkiej krwi lub osocza nie można całkowicie wykluczyć przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to także wirusów jeszcze nieznanymi lub nowych ich odmian oraz innych patogenów. Podejmowane środki zapobiegawcze uważa się za skuteczne wobec wirusów otoczkowych - jak ludzkiego wirusa nabytego niedoboru odporności (HIV), wirusa zapalenia wątroby typu B i C - oraz wirusa bezotoczkowego, wirusa zapalenia wątroby typu A. Środki te mogą mieć ograniczoną skuteczność wobec wirusów bezotoczkowych, takich jak parwowirus B19. Zakażenie parwowirusem B19 może być groźne dla kobiet w ciąży (zakażenie płodu) i osób, których układ immunologiczny jest osłabiony oraz osób, u których występuje nieprawidłowa erytropoeza (np. niedokrwistość hemolityczna).

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdorazowym podaniu pacjentowi produktu leczniczego EVARREST zapisać nazwę i numer serii produktu, aby móc powiązać pacjenta z daną serią produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Podobnie jak w przypadku porównywalnych produktów lub roztworów trombiny, po ekspozycji na roztwory zawierające alkohol, jod lub metale ciężkie (np. roztworów antyseptycznych) może dojść do denaturacji produktu. Przed zastosowaniem produktu należy takie substancje możliwie najdokładniej usunąć.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Bezpieczeństwa stosowania fibrynowych środków uszczelniających/hemostatycznych u ludzi w okresie ciąży lub karmienia piersią nie ustalono w kontrolowanych badaniach klinicznych. Eksperymentalne badania na zwierzętach są niewystarczające do oceny bezpieczeństwa w odniesieniu

do reprodukcji, rozwoju zarodka lub płodu, przebiegu ciąży oraz rozwoju w okresie przed porodem i po porodzie.

Z tego powodu produkt należy stosować u kobiet w okresie ciąży i karmienia piersią wyłącznie w razie jednoznacznej potrzeby.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W rzadkich przypadkach, u pacjentów leczonych z zastosowaniem produktów zawierających fibrynowe środki uszczelniające/hemostatyczne mogą występować reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne (które mogą obejmować obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i klucie w miejscu zastosowania produktu, skurcz oskrzeli, dreszcze, uderzenia gorąca, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, wysypkę, niskie ciśnienie krwi, ospałość, nudności, niepokój, częstoskurcz, ucisk w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech). W pojedynczych przypadkach reakcje te postępowały do ciężkiej anafilaksji. Takie reakcje obserwuje się szczególnie wtedy, gdy preparat jest stosowany wielokrotnie lub stosowany u pacjentów z rozpoznaną nadwrażliwością na składniki produktu.

W rzadkich przypadkach mogą występować przeciwciała przeciw składnikom fibrynowego środka uszczelniającego/hemostatycznego.

W razie nieumyślnego zastosowania produktu wewnątrznaczyniowo może dojść do powikłań zakrzepowo-zatorowych (patrz punkt 4.4).

Informacje na temat bezpieczeństwa w odniesieniu do przenoszonych czynników zakaźnych, patrz punkt 4.4.

Reakcje niepożądane

Dane dotyczące bezpieczeństwa produktu EVARREST odzwierciedlają rodzaje powikłań pooperacyjnych związanych na ogół z sytuacjami chirurgicznymi, w których prowadzono badania oraz z podstawowymi chorobami pacjentów. W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były krwotoki i podwyższone stężenie fibrynogenu, a najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi były aspiracja, zator płucny i krwotoki.

Produkt EVARREST był stosowany w leczeniu krwawień z tkanek miękkich podczas zabiegów chirurgicznych w obrębie przestrzeni zaotrzewnowej, brzusznej, miednicy lub klatki piersiowej, krwawienia z otworów przez które przeprowadzone są szwy podczas zabiegów chirurgii sercowo-naczyniowej, oraz krwawień mięszowych podczas chirurgicznych zabiegów w obrębie wątroby lub nerek w ramach wszystkich badań klinicznych obejmujących 381 uczestników leczonych z zastosowaniem produktu EVARREST i 272 osób w grupach kontrolnych. Spośród uczestników włączonych do badań, u 4,7 % osób leczonych z zastosowaniem produktu EVARREST (18 uczestników spośród 381) oraz u 2,6 % osób z grup kontrolnych (7 uczestników spośród 272) wystąpiła jedna lub więcej reakcja niepożądana.

W okresie po dopuszczeniu produktu do obrotu przeprowadzono badanie bezpieczeństwa produktu EVARREST, do którego włączono 150 osób. Było to badanie prospektywne, randomizowane, kontrolowane, jednośrodkowe, w ramach którego obserwowano użyteczność kliniczną produktu EVARREST w porównaniu z postępowaniem standardowym (SoC – Standard of Care) podczas krwawienia z tkanek miękkich w zabiegach chirurgicznych wykonywanych w obrębie jamy brzusznej, przestrzeni zaotrzewnowej, miednicy i w niekardiologicznych zabiegach w obrębie klatki piersiowej. Postępowaniem standardowym było stosowanie ręcznego ucisku (MC – manual compression) z miejscowym zastosowaniem wchłanialnego środka hemostatycznego (TAH – topical absorbable

hemostaz) lub bez, lub zastosowanie wszelkich innych pomocniczych technik uzyskiwania hemostazy uznanych przez chirurga za standardowe.

Uczestników badania kontrolowano w okresie pooperacyjnym do dnia wypisu ze szpitala oraz w 30. dniu (+/-14 dni) po wypisie. W okresie kontrolnym trwającym do 30 dni oceniano i rejestrowano przypadki zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, przypadki krwawień w okresie pooperacyjnym związanych z miejscem docelowym zabiegu, oraz występowanie podwyższonych stężeń fibrynogenu we krwi.

W grupie, w której stosowano produkt EVARREST zgłoszono jeden (1/75) przypadek reakcji niepożądaney w postaci zakrzepicy żył głębokich.

Immunogenność oceniano w badaniach klinicznych tkanek miękkich, wykonując z zastosowaniem testów immunoenzymatycznych badania próbek krwi pobranych w okresie wyjściowym, w okresie 4 do 6 tygodni po zabiegu, oraz w okresie 8 do 10 tygodni po zabiegu pod kątem obecności przeciwciał przeciwko ludzkiej trombinie oraz fibrynogenowi. Trzy osoby spośród 145 (~2 %) w grupie, w której stosowano produkt EVARREST wykazywały wzrost miana przeciwciał przeciwko trombinie po zastosowanym leczeniu. Dwóch uczestników spośród 145 (~1 %) w grupie, w której stosowano produkt EVARREST wykazywało przejściowy wzrost miana przeciwciał przeciwko fibrynogenowi, po czym miana te powróciły do poziomu wyjściowego w punkcie czasowym wynoszącym 8 do 10 tygodni po zabiegu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Dane z ośmiu badań klinicznych w których oceniano produkt EVARREST zebrano w zintegrowany zestaw danych. Częstości występowania opisane w poniższej tabeli pochodzą z tego zintegrowanego zestawu danych. W zintegrowanych analizach 243 pacjentów było leczonych produktem EVARREST, a 110 pacjentów otrzymywało leczenie kontrolne.

Wszystkie reakcje niepożądane zgłoszone w toku badań klinicznych wystąpiły z częstotliwością niższą niż 1 % (niezbyt często). Większość reakcji niepożądanych zgłoszono jako pojedyncze zdarzenia: krwotok śródbrzuszy, wzdęcie jamy brzusznej, niedokrwistość, drenaż jamy klatki piersiowej, wysięk opłucnowy, ropień w obrębie jamy brzusznej, wodobrzusze, zakrzepica żył głębokich, miejscowe śródbrzusze nagromadzenie płynu, krwotok podczas zabiegu chirurgicznego, niedokrwienie jelita oraz zator płucny poza podwyższeniem stężenia fibrynogenu we krwi (3 przypadki, 0,8 %), krwotokiem z zespolenia (3 przypadki, 0,8 %) oraz krwotokiem po zabiegu (2 przypadki, 0,5 %).

W celu uszeregowania działań niepożądanych według częstości występowania zastosowano następujące kategorie: Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1
Podsumowanie działań niepożądanych na EVARREST

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Preferowany termin	Częstość
Zaburzenia naczyniowe	Zakrzepica żył głębokich	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Aspiracja	Niezbyt często
	Wysięk opłucnowy	Niezbyt często
	Zator płucny	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Rozdęcie brzucha	Niezbyt często
	Wodobrzusze	Niezbyt często
	Krwotok	Niezbyt często
	• Krwotok z żołądka i jelit	
	• Krwotok śródbrzuszy	

	Umiejscowione nagromadzenie płynu w jamie brzusznej	Niezbyt często
	Okołotrzustkowe nagromadzenie płynu	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Podwyższone stężenie fibrynogenu we krwi	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Krwotok po zabiegu Krwotok podczas zabiegu Krwotok z zespolenia	Niezbyt często Niezbyt często Niezbyt często

Opis wybranych reakcji niepożądanych

Zator płucny

Po każdym poważnym zabiegu chirurgicznym mogą wystąpić skrzepy krwi, włącznie ze skrzepami przenoszonymi z biegiem krwi do innych części ciała, w szczególności do płuc (zator płucny). W ramach badań klinicznych produktu EVARREST nie zaobserwowano różnic występowania zdarzeń zakrzepowych pomiędzy grupą, w której stosowano produkt EVARREST a grupą kontrolną, co obecnie wskazuje na brak podwyższonego ryzyka związanego ze stosowaniem produktu EVARREST. W związku z naturą zabiegów chirurgicznych oraz odpowiedzią fizjologiczną na uraz powodowany interwencją chirurgiczną, wszyscy pacjenci poddawani zabiegom chirurgicznym narażeni są na ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Zakrzepica żył głębokich

Ogólna częstość występowania zakrzepicy żył głębokich obserwowana w toku badań klinicznych była zgodna z opublikowanymi danymi, i nie wskazuje na podwyższenie ryzyka występowania zdarzeń zakrzepowych u osób leczonych z zastosowaniem produktu EVARREST, chociaż na podstawie dostępnych danych, ryzyka tego nie można całkowicie wykluczyć.

Przeciwciała przeciwko trombinie

U trzech spośród 145 (~2 %) uczestników badania klinicznego w grupie leczonej z zastosowaniem produktu EVARREST stwierdzono wzrost miana przeciwciał przeciwko trombinie po zastosowanym leczeniu. U żadnego z pacjentów z którejkolwiek grupy terapeutycznej nie wystąpiła istotna zmiana miana przeciwciał przeciwko trombinie lub fibrynogenowi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne, hemostatyki do stosowania miejscowego, kod ATC: B02BC30

Mechanizm działania

Produkt EVARREST zawiera ludzki fibrynogen i ludzką trombinę w postaci suchej powłoki na powierzchni wchłanialnej macierzy wieloskładnikowej. Przy zetknięciu się z płynami fizjologicznymi, np. krwią, chłonką lub fizjologicznym roztworem soli, składniki powłoki ulegają aktywacji, a reakcja

fibrinogenu i trombiny inicjuje ostatnią fazę fizjologicznego krzepnięcia krwi. Fibrinogen jest przekształcany do monomerów fibryny, które spontanicznie ulegają polimeryzacji, tworząc skrzep fibryny, który ściśle utrzymuje macierz na powierzchni rany. Fibryna jest następnie krzyżowo wiązana za pomocą endogennego czynnika XIII, tworząc trwałą, stabilną pod względem mechanicznym sieć fibrynową z dobrymi właściwościami adhezyjnymi.

Macierz wieloskładnikowa składa się z poliglaktyny 910 i utlenionej regenerowanej celulozy, stanowiącej często stosowany hemostatyk. Macierz stanowi podparcie fizyczne oraz obszar o dużej powierzchni dla składników biologicznych, nadaje produktowi naturalną integralność mechaniczną i wspomaga tworzenie skrzepu. Tworzenie skrzepu przez produkt EVARREST jest zintegrowane z macierzą, która stanowi barierę mechaniczną dla krwawienia i wzmacnia okolicę rany. Naturalne gojenie zachodzi jednocześnie z degradacją fibryny i wchłanianiem produktu przez organizm. Uważa się, że wchłanianie trwa około 8 tygodni, co wykazano na modelach zwierzęcych (gryzonie i świnię).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeprowadzono badania kliniczne wykazujące hemostazę w przypadku łagodnych lub umiarkowanych krwawień z tkanek miękkich, które objęły ogółem 141 pacjentów (111 z nich było leczonych produktem EVARREST, a 30 — produktem kontrolnym) poddawanych operacyjnemu zabiegowi jamy brzusznej, przestrzeni pozaotrzewnowej, miednicy oraz klatki piersiowej (poza sercem). Dalsze badania, które objęły 91 pacjentów poddawanych operacyjnemu zabiegowi jamy brzusznej, przestrzeni pozaotrzewnowej, miednicy oraz klatki piersiowej (poza sercem) (59 z nich było leczonych produktem EVARREST, a 32 — produktem kontrolnym) wykazały hemostazę w przypadku ciężkich krwawień z tkanek miękkich. Dwa badania kliniczne, które objęły 206 pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym wątroby (110 z nich było leczonych produktem EVARREST, a 96 — produktem kontrolnym) wykazały skuteczność hemostatyczną w uporczywym krwawieniu miąższowym.

Przeprowadzono prospektywne, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, do którego włączono 156 osób (76 do grupy, w której stosowano produkt EVARREST i 80 do grupy, w której stosowano gąbkę hemostatyczną), i które wykazało bezpieczeństwo i skuteczność hemostatyczną produktu EVARREST jako pomocniczego środka do kontrolowania krwawienia podczas zabiegów chirurgii sercowo-naczyniowej.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego EVARREST w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu krwotoku stanowiącego następstwo zabiegu chirurgicznego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt EVARREST jest przeznaczony do stosowania wyłącznie na zmianę chorobową. Stosowanie wewnątrznaczyniowe jest przeciwwskazane. Z tego powodu nie przeprowadzono u ludzi badań farmakokinetyki po zastosowaniu wewnątrznaczyniowym.

Przeprowadzono badania na królikach w celu oceny wchłaniania i eliminacji trombiny przy stosowaniu produktu na rozciętą powierzchnię wątroby w następstwie częściowej hepatektomii. Zastosowanie trombiny znakowanej jodem ¹²⁵I wykazało zachodzenie powolnego wchłaniania biologicznie nieaktywnych peptydów powstających w wyniku rozpadu trombiny. $C_{\max}$ w osoczu osiągnęto po upływie 6 – 8 godzin. Stężenie w osoczu przy $C_{\max}$ stanowiło tylko 1 – 2% zastosowanej dawki.

Fibrynowe środki uszczelniające/hemostatyczne są metabolizowane w taki sam sposób, jak endogenna fibryna, na drodze fibrynolizy i fagocytozy.

Po wchłonięciu składników biologicznych, składniki macierzy (poliglaktyna 910 i utleniona regenerowana celuloza) ulegają całkowitemu wchłonięciu. W badaniach na zwierzętach produkt EVARREST był wchłaniany przed upływem 56 dni przy stosowaniu w przewidywanej dawce klinicznej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Skuteczność hemostatyczną produktu EVARREST wykazano w wielu modelach zwierzęcych, w których oceniano czas do uzyskania hemostazy oraz utratę krwi po leczeniu, wraz z innymi punktami końcowymi.

Dane niekliniczne dotyczące składników macierzy wynikające z badań cytotoksyczności, uczulania, reaktywności śródskórnej, ostrej toksyczności ogólnoustrojowej, pirogenności materiałowej, toksyczności subchronicznej, genotoksyczności, implantacji i hemokompatybilności nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Trwające 90 dni badanie na szczurach, mające na celu ocenę ogólnoustrojowej toksyczności subchronicznej i immunogenności produktu EVARREST po implantacji podskórnej nie wykazało żadnych objawów działania toksycznego i żadnych dowodów na zwiększenie immunogenności związanej z fibrynowymi środkami uszczelniającymi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Macierz wieloskładnikowa (poliglaktyna 910 i utleniona regenerowana celuloza) 20 mg/cm²

Argininy chlorowodorek

Glicyna

Sodu chlorek

Sodu cytrynian

Wapnia chlorek

Albumina ludzka

Mannitol

Sodu octan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po otwarciu saszetki foliowej produkt EVARREST może pozostawać w polu jałowym, dostępny do stosowania w ciągu całego zabiegu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Macierz uszczelniająca o rozmiarach 10,2 cm x 10,2 cm na tacce (poliestrowej). Tacka znajduje się w saszetce (folia aluminiowa laminowana poliestrem) z zamknięciem. Opakowanie zawiera 1 sztukę macierzy uszczelniającej o rozmiarze 10,2 cm x 10,2 cm.

Macierz uszczelniająca o rozmiarach 5,1 cm x 10,2 cm na tacce (poliestrowej). Tacka znajduje się w saszetce (folia aluminiowa laminowana poliestrem) z zamknięciem. Opakowanie zawiera 2 sztuki macierzy uszczelniającej o rozmiarze 5,1 cm x 10,2 cm.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcję użycia podano również w części ulotki dołączonej do opakowania przeznaczonej dla pracowników ochrony zdrowia.

- Produkt EVARREST jest dostarczany w sterylnych opakowaniach i gotowy do użycia, w związku z tym należy się z nim obchodzić w sposób zachowujący jego sterylność w warunkach aseptycznych. Uszkodzone opakowania należy wyrzucić.
- Aby otworzyć opakowanie z produktem, należy wyjąć foliową saszetkę z pudełka, ostrożnie zerwać folię zabezpieczającą, unikając dotykania wewnętrznej części folii i białej sterylnej tacki, na której znajduje się opatrunek EVARREST.
- Wyjąć białą sterylną tackę z torebki i umieścić w polu operacyjnym.
- Ująć pewnie tackę jedną dłonią tak, aby była skierowana otworami do góry, nacisnąć zapadki z boków tacki i zdjąć jej górną część drugą dłonią.
- Na dolnej części tacki umieszczony jest produkt EVARREST stroną aktywną do dołu. Strona aktywna wygląda, jakby była posypana proszkiem. Strona nieaktywna ma tłoczenia w kształcie fal.
- Po otwarciu produktu EVARREST należy go chronić przed wilgocią. Produkt może pozostać w polu operacyjnym, aby był dostępny podczas przeprowadzania zabiegu. Produkt EVARREST nie przykleja się do rękawiczek, kleszczy ani narzędzi chirurgicznych.

Stosowanie produktu EVARREST

Produkt leczniczy EVARREST nakłada się poprzez dokładne ręczne dociskanie opatrunku przez około 3 minuty.

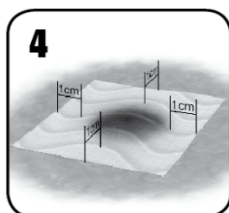
1. Sterylnymi nożyczkami należy ostrożnie przyciąć produkt EVARREST do rozmiaru i kształtu odpowiadającego krwawiącej tkance, zachowując nadmiar od około 1 do 2 cm. Trzymać produkt EVARREST w tace stroną aktywną (pokrytą biało-żółtym proszkiem) skierowaną do dołu.



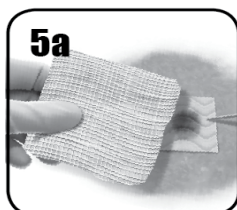
2. Usunąć z tkanki nadmiar krwi lub płynu, jeżeli jest to konieczne do poprawienia widoczności. Źródło krwawienia musi być jednoznacznie zidentyfikowane, a produkt EVARREST musi zostać nałożony bezpośrednio na krwawiącą tkankę, całkowicie ją pokrywając. Produkt EVARREST może być nakładany na tkankę aktywnie krwawiącą.
3. Nałożyć macierz EVARREST stroną aktywną na krwawiące miejsce, umożliwiając kontakt z tkanką na całej powierzchni. Po zetknięciu z płynem produkt aktywuje się i przykleja do tkanki, dostosowując się do jej kształtu.



4. Nakładany produkt EVARREST musi mieć odpowiednią wielkość, gwarantującą pokrycie całego obszaru krwawienia i zachodzenie na tkankę niekrwawiącą na około 1 - 2 cm, by poprawić przyleganie do rany.



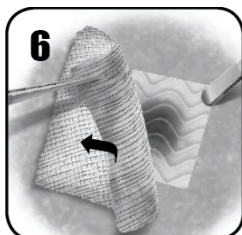
- 5a) Aby produkt EVARREST przylegał na całej powierzchni do krwawiącego miejsca, należy go docisnąć suchą lub wilgotną gazą chirurgiczną lub gazikami do laparotomii.



- 5b) Aby zapewnić hemostazę, niezwłocznie ręcznie docisnąć całą powierzchnię produktu EVARREST (w tym obszar wychodzący poza krwawienie) w stopniu uniemożliwiającym krwawienie. Utrzymywać nacisk przez około 3 minuty, by powstrzymać krwawienie.



6. Delikatnie zdjąć gazę chirurgiczną lub gaziki do laparotomii z miejsca nałożenia opatrunku bez odrywania lub naruszania produktu EVARREST lub skrzepu. Sprawdzić, czy produkt EVARREST przywrócił hemostazę i czy nie jest pomarszczony na obszarze krwawienia. Jeżeli nałożenie produktu EVARREST nie jest zadowalające, należy go zdjąć i założyć nową macierz uszczelniającą. EVARREST pozostaje na miejscu przyklejony do tkanki, i jest wchłaniaalny.



7. Należy śródoperacyjnie sprawdzać, czy miejsce opatrunku w dalszym ciągu nie krwawi.

Ponowne nakładanie produktu leczniczego

- W przypadku pomarszczenia macierzy EVARREST, jej pofałdowania lub wystąpienia załadek może być konieczne ponowne nałożenie macierzy uszczelniającej. Jeżeli ułożenie produktu EVARREST jest niezadowalające, to należy zdjąć macierz uszczelniającą EVARREST i powtórzyć opisaną powyżej procedurę nakładania, używając nowej macierzy uszczelniającej EVARREST.
- Jeżeli przyczyną krwawienia jest niewystarczające pokrycie powierzchni krwawiącej, można nałożyć dodatkowe macierze uszczelniające EVARREST. Nałożyć pojedynczą warstwę, upewniając się, że krawędzie zachodzą (na około 1 do 2 cm) na położoną wcześniej macierz uszczelniającą EVARREST.
- Jeżeli krwawienie jest spowodowane niecałkowitym przyleganiem opatrunku do tkanki (spod opatrunku wycieka krew), należy zdjąć macierz uszczelniającą EVARREST i nałożyć nową.
- Jeżeli krwawienie trwa lub nie ustaje po zalecanych czasie dociskania, wykorzystaną macierz uszczelniającą EVARREST należy zdjąć i zbadać miejsce krwawienia. Jeżeli nie wydaje się konieczne zastosowanie żadnej innej podstawowej techniki tamowania krwawienia (np. standardowej techniki chirurgicznej), to opisaną powyżej procedurę nakładania opatrunku należy powtórzyć, używając nowej macierzy uszczelniającej EVARREST.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Omrix Biopharmaceuticals NV
Leonardo Da Vincilaan 15
1831- Diegem
Belgia
Telefon: +32 2 746 30 00
Telefaks: + 32 2 746 30 01

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 września 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH ORAZ WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU MEDYCZNEGO.**

**A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH ORAZ
WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy biologicznych substancji czynnych

Fibrynogen ludzki i Trombinę ludzką:

Omrix Biopharmaceuticals Ltd.

Plasma Fractionation Institute (Omrix- PFI – Omrix Instytut Frakcjonowania Osocza), MDA Services Center

Sheba Medical Center

Ramat Gan 5262000

POB 888

Kiryat Ono 5510801

Izrael

Fibrynogen ludzki:

Omrix Biopharmaceuticals Ltd.

Jerusalem Plant (Omrix-JP)

5 Kiryat Hamada St.,

Ramot Meir Building

Har-Hotzvim P.O.B. 45075

Jerusalem 9777605

Izrael

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Omrix Biopharmaceuticals

N.V.

Leonardo Da Vincilaan 15

1831 Diegem

Belgia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania, zastrzeżony do użytku w określonych, wyspecjalizowanych dziedzinach (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu

Leczniczego, punkt 4.2)

• **Oficjalne zwalnianie serii**

Zgodnie z art. 114 dyrektywy 2001/83/WE, oficjalne zwalnianie serii będzie przeprowadzane przez laboratorium państwowe lub przez laboratorium wyznaczone do tego celu.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU MEDYCZNEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Zaktualizowany RMP należy złożyć:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

Pudełko kartonowe (10,2 cm x 10,2 cm, 5,1 cm x 10,2 cm) i saszetka foliowa (10,2 cm x 10,2 cm)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

EVARREST Macierz uszczelniająca

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Produkt leczniczy EVARREST zawiera w 1 cm²:

Fibrynogen ludzki	8,1 mg
Trombinę ludzką	40 IU

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:

Macierz wieloskładnikowa (poliglaktyna 910 i utleniona regenerowana celuloza)

Argininy chlorowodorek

Glicyna

Sodu chlorek

Sodu cytrynian

Wapnia chlorek

Albumina ludzka

Mannitol

Sodu octan

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiera jedną macierz uszczelniającą (10,2 cm x 10,2 cm)

Zawiera dwie macierze uszczelniające (5,1 cm x 10,2 cm)

2 sztuki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do stosowania na zmianę chorobową.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Omrix Biopharmaceuticals NV
Leonardo Da Vincilaan 15
1831- Diegem
Belgia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a

17. IEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer}

SN: {numer}

NN: {numer}

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Saszetka foliowa (5,1 cm x 10,2 cm)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

EVARREST Macierz uszczelniająca

Produkt leczniczy EVARREST zawiera w 1 cm²:

Fibrynogen ludzki 8,1 mg

Trombinę ludzką 40 IU

Zawiera jedną macierz uszczelniającą (5,1 cm x 10,2 cm)

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Omrix Biopharmaceuticals NV

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Do stosowania na zmianę chorobową.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać.

EU/1/13/868/002

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Ulotka dla pacjenta: Informacja dla użytkownika

EVARREST Macierz uszczelniająca

Fibrynogen ludzki, trombina ludzka

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek EVARREST i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku EVARREST
3. Jak stosować lek EVARREST
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek EVARREST
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek EVARREST i w jakim celu się go stosuje

EVARREST to produkt złożony składający się z wchłanianego materiału (macierz) pokrytej ludzkim fibrynogenem i ludzką trombiną.

Fibrynogen to białko uzyskane z krwi, które tworzy skrzep fibrynowy, gdy działa na nie enzym trombina. Zwilżenie znajdującej się na macierzy EVARREST warstwy suchego proszku powoduje oddziaływanie trombiny na fibrynogen i natychmiastowe utworzenie skrzepu. Skrzep fibrynowy staje się integralną częścią macierzy, co umożliwia leкови EVARREST ścisłe przyklejenie się do otaczającej ją tkanki.

EVARREST stosuje się podczas zabiegów chirurgicznych u dorosłych pacjentów w celu zatrzymywania krwawienia i sączenia się krwi podczas operacji. Stosuje się go bezpośrednio na tkankę, do której mocno przykleja się i zatrzymuje krwawienie. Po operacji pozostawia się go na tym miejscu, skąd jest wchłaniany przez organizm.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku EVARREST:

Chirurg nie może stosować u pacjenta leku EVARREST w następujących przypadkach:

Leku EVARREST nie wolno stosować wewnątrz naczyń krwionośnych.

Nie wolno stosować leku EVARREST, jeżeli pacjent ma uczulenie na ludzki fibrynogen lub ludzką trombinę lub na którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Leku EVARREST nie wolno stosować do naprawy uszkodzeń ścianek dużych tętnic lub żył, gdzie produkt jest narażony na ciągły przepływ i ciśnienie krwi.

Leku EVARREST nie wolno stosować w zamkniętych przestrzeniach (na przykład w otworach w tkance kostnej, przejściach przez nią, wokół nich oraz obok nich lub w innych ograniczonych przestrzeniach wokół kości, gdzie opatrunek mógłby napęcznieć i uciskać nerwy lub naczynia krwionośne.

Leku EVARREST nie wolno stosować w przypadku aktywnego zakażenia ani w zakażonych okolicach ciała. Mogłoby to prowadzić do zakażenia.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed poddaniem się leczeniu z zastosowaniem produktu EVARREST należy skonsultować się z chirurgiem prowadzącym.

Zastosowania, dla których nie są dostępne odpowiednie dane

Nie przeprowadzono stosownych badań, brakuje więc informacji wykazujących skuteczność leku EVARREST w następujących zabiegach medycznych:

- chirurgia mózgu lub rdzenia kręgowego,
- powstrzymywanie krwawienia w żołądku lub w jelitach poprzez endoskopowe nałożenie opatrunku (przez sondę),
- uszczelnianie w zabiegach chirurgicznej naprawy uszkodzeń jelit.

Reakcje na ciało obce

Tak jak w przypadku wszelkich innych materiałów wszczepianych do organizmu, może wystąpić reakcja na ciało obce. Może ona powodować zaburzenia gojenia się ran. Lek EVARREST należy stosować wyłącznie w pojedynczej warstwie, zachowując nadmiar około 1 do 2 cm zachodzący na tkankę niekrwawiącą, co pomaga uzyskać przyklejenie się do miejsca rany. Rozmiar produktu EVARREST należy ograniczyć do wielkości koniecznej do uzyskania hemostazy.

Reakcje nadwrażliwości

Mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości typu alergicznego. Objawami takich reakcji może być pokrzywka, wysypka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, spadek ciśnienia krwi lub wstrząs anafilaktyczny (ciężka i gwałtowna reakcja). W przypadku wystąpienia tych objawów podczas zabiegu chirurgicznego, należy natychmiast przerwać używanie tego leku.

Przenoszenie czynników zakaźnych

W przypadku leków produkowanych z ludzkiej krwi lub osocza podejmowane są określone kroki mające zapobiec przekazywaniu zakażeń pacjentowi. Są to, między innymi:

- staranny dobór dawców krwi i osocza mający wykluczyć osoby zagrożone występowaniem zakażeń,
- badania każdej próbki oddawanej krwi i osocza oraz zapasów osocza pod kątem występowania wirusów i zakażeń,
- stosowanie podczas przetwarzania krwi i osocza procedur mających dezaktywować i eliminować wirusy.

Pomimo stosowania tych procedur przy podawaniu produktów leczniczych wytwarzanych z ludzkiej krwi lub osocza nie można całkowicie wykluczyć ryzyka przeniesienia zakażenia. Dotyczy to także wirusów jeszcze nieznanymi i nowych ich odmian oraz innych typów zakażeń.

Środki zapobiegawcze podejmowane w procesie produkcji fibrynogenu i trombiny uważa się za skuteczne wobec wirusów otoczkowych - jak na przykład ludzkiego wirusa nabytego niedoboru odporności (HIV), wirusa zapalenia wątroby typu B i C - oraz wirusa bezotoczkowego, wirusa zapalenia wątroby typu A. Środki te mogą mieć ograniczoną skuteczność w przypadku wirusów bezotoczkowych, takich jak parwovirus B19. Zakażenie parwovirusem B19 może być groźne dla kobiet w ciąży (zakażenie płodu) oraz osób, których system immunologiczny jest osłabiony oraz

chorych na niektóre rodzaje niedokrwistości (np. anemia sierpowata lub niedokrwistość hemolityczna).

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdorazowym zastosowaniu leku EVARREST zapisać nazwę i numer serii produktu, aby móc powiązać pacjenta z daną serią produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

EVARREST nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia.

Lek EVARREST a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Brak informacji wystarczających do stwierdzenia, czy ze stosowaniem leku EVARREST przez kobiety w ciąży lub karmiące piersią wiążą się konkretne zagrożenia oraz czy może ono mieć wpływ na płodność. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Lek EVARREST zawiera sód

Lek ten zawiera do 3,0 milimola (68,8 mg) sodu na jedną macierz uszczelniającą EVARREST. Powinni to uwzględnić pacjenci na diecie z kontrolowaną ilością przyjmowania sodu.

3. Jak stosować lek EVARREST

Podczas zabiegu chirurgicznego opatrunek EVARREST założy chirurg. Jest on nakładany poprzez mocne dociskanie do krwawiącej tkanki przez około 3 minuty. Opatrunek EVARREST aktywuje się w momencie zetknięcia z krwią lub innym płynem i ściśle przykleja się do tkanki. Jest on pozostawiany na tkance, a organizm wchłania go w ciągu około 8 tygodni.

EVARREST można przycinać do rozmiaru i wielkości odpowiadającej obszarowi krwawienia. Ilość opatrunku EVARREST do nałożenia zależy od umiejscowienia na ciele i powierzchni krwawiącej tkanki, która ma zostać opatrzona podczas operacji. Lek EVARREST należy stosować wyłącznie w pojedynczej warstwie. Należy stosować w razie potrzeby najwyżej odpowiednik dwóch jednostek o wymiarach 10,2 x 10,2 cm lub czterech jednostek o wymiarach 5,1 cm x 10,2 cm w celu pokrycia całej powierzchni krwawienia, z nadmiarem około 1 do 2 cm. Jeżeli krwawienie nie ustaje, macierz uszczelniającą EVARREST można zdjąć i nałożyć nową.

Całkowita ilość opatrunku EVARREST pozostawionego w organizmie nie powinna przekraczać odpowiednika dwóch macierzy uszczelniających o wymiarach 10,2 cm x 10,2 cm lub czterech o wymiarach 5,1 cm x 10,2 cm.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Następujące zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas badań klinicznych, uznano za związane ze stosowaniem leku EVARREST:

Najpoważniejsze działania niepożądane
krwawienie (krwotok)

- z połączenia między dwoma naczyniami (krwotok z zespolenia); częstość występowania niezbyt często (może występować u maksymalnie 1 osoby na 100);
- z jamy brzusznej (krwotok śródbrzuszy); częstość występowania niezbyt często (może występować u maksymalnie 1 osoby na 100);

- podczas zabiegu chirurgicznego (krwotok śródzabiegowy); częstość występowania niezbyt często (może występować u maksymalnie 1 osoby na 100);
- po zabiegu operacyjnym (krwotok pozabiegowy); częstość występowania niezbyt często (może występować u maksymalnie 1 osoby na 100).

zakrzep krwi (choroba zakrzepowo-zatorowa),

- w żyłach kończyn, szczególnie nóg (zakrzepica żył głębokich),
- w tętnicach dostarczających krew do płuc (zakrzepica płucna);

Częstość obydwu tych zdarzeń była niezbyt często (mogą występować u maksymalnie 1 osoby na 100).

Niezamierzone nabranie płynu do dróg oddechowych (aspiracja), nagromadzenie nadmiernej ilości płynu w jamie otaczającej płuca; częstość występowania niezbyt często (mogą występować u maksymalnie 1 osoby na 100).

Nagromadzenie płynu w brzuchu, obrzęk brzucha; częstość występowania niezbyt często (może występować u maksymalnie 1 osoby na 100).

Nagromadzenie płynu w trzustce; częstość występowania niezbyt często (może występować u maksymalnie 1 osoby na 100).

Wzrost stężenia fibrynogenu we krwi; częstość występowania niezbyt często (może występować u maksymalnie 1 osoby na 100).

W razie wystąpienia jakichkolwiek objawów takich jak wymioty krwią, krew w stolcu, krew w drenie odprowadzającym płyny z jamy brzusznej, obrzęk lub przebarwienie skóry kończyn, ból w klatce piersiowej i duszność i (lub) jakiegokolwiek inne objawy związane z przebytem zabiegiem operacyjnym, pacjent powinien niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub chirurgiem.

Opatrunek EVARREST zawiera składniki fibrynowego środka uszczelniającego. Fibrynowe środki uszczelniające mogą, w rzadkich przypadkach, powodować reakcję alergiczną (u nie więcej niż 1 na 1 000 osób). Reakcja alergiczna u pacjenta może charakteryzować się którymkolwiek z następujących objawów: obrzęk podskórny (obrzęk naczyń ruchomy), wysypka skórna, pokrzywka lub bąble, ucisk w klatce piersiowej, dreszcze, napadowe czerwienienie twarzy, bóle głowy, niskie ciśnienie krwi, senność, nudności, niepokój ruchowy, podwyższone tętno, mrowienie, wymioty lub świszczący oddech. W przypadku stwierdzenia któregośkolwiek z tych objawów po zabiegu chirurgicznym, należy skonsultować się z lekarzem lub chirurgiem.

Teoretycznie możliwe jest również, że organizm może wytwarzać przeciwciała przeciw białkom wchodzącym w skład leku EVARREST, które potencjalnie mogłyby zakłócać krzepnięcie krwi. Częstość występowania takich objawów nie jest znana (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub chirurgowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do "krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek EVARREST

Lek EVARREST musi być przechowywany w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie wolno stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na foliowej saszetce oraz na pudełku po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Leku EVARREST nie wolno przechowywać w temperaturze powyżej 25°C i nie zamrażać.

Lek EVARREST zawsze musi być przed użyciem przechowywany w suchym miejscu, aby uniknąć jego przedwczesnej aktywacji.

Foliowa saszetka zabezpiecza lek EVARREST przed wilgocią i skażeniem mikrobiologicznym.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek EVARREST

- Substancjami czynnymi leku są:
 - Fibrynogen ludzki (8,1 mg/cm²)
 - Trombina ludzka 40 IU / cm²
- Pozostałe składniki to:
 - Macierz wieloskładnikowa (poliglaktyna 910 i utleniona regenerowana celuloza)
 - Argininy chlorowodorek
 - Glicyna
 - Sodu chlorek
 - Sodu cytrynian
 - Wapnia chlorek
 - Albumina ludzka
 - Mannitol
 - Sodu octan

Jak wygląda lek EVARREST i co zawiera opakowanie

EVARREST jest macierzą uszczelniającą o wymiarach 10,2 cm x 10,2 cm. W opakowaniu znajduje się 1 sztuka. Dostępna jest także macierz uszczelniająca o wymiarach 5,1 cm x 10,2 cm, 2 sztuki w opakowaniu.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Omxix Biopharmaceuticals NV
Leonardo Da Vincilaan 15
1831 Diegem
Belgia
Telefon: +32 2 746 30 00
Telefaks: +32 2 746 30 01

Wszelkie informacje o tym leku można uzyskać od producenta:
Pharmacovigilance Department
Omxix Biopharmaceuticals Ltd
Plasma Fractionation Institute (Omxix-PFI)), MDA Services Center
Sheba Medical Center
Ramat Gan 5262000
POB 888
Kiryat Ono 5510801
Izrael
Telefon: +972-3-5316512
Telefaks: +972-3-5316590

Data ostatniej aktualizacji ulotki MM/RRRR

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków pod adresem: <http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka ta jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Instrukcje dotyczące użycia

Przed otwarciem opakowania należy zapoznać się z poniższymi informacjami

Sposób przygotowania produktu EVARREST

EVARREST jest dostarczany w sterylnych opakowaniach i gotowy do użycia, w związku z tym należy się z nim obchodzić w sposób zachowujący jego sterylność w warunkach aseptycznych. Opakowania uszkodzone należy wyrzucić, gdyż ponowna sterylizacja nie jest możliwa.

Aby otworzyć opakowanie z produktem, należy wyjąć foliową saszetkę z pudełka, ostrożnie zerwać folię zabezpieczającą, unikając dotykania wewnętrznej części folii i białej sterylnej tacki, na której znajduje się opatrunek EVARREST.

Wyjąć białą sterylną tackę z torebki i umieścić w polu operacyjnym.

Ująć pewnie tackę jedną dłonią tak, aby była skierowana otworami do góry, nacisnąć zapadki z boków tacki i zdjąć jej górną część drugą dłonią.

Na dolnej części tacki umieszczony jest opatrunek EVARREST stroną aktywną do dołu. Strona aktywna wygląda, jakby była posypana proszkiem. Strona nieaktywna ma tłoczenia w kształcie fal.

Po otwarciu opatrunku EVARREST należy go chronić przed wilgocią. Macierz uszczelniająca EVARREST może pozostać w polu operacyjnym, aby była dostępna podczas przeprowadzania zabiegu. Opatrunek EVARREST nie przykleja się do rękawiczek, kleszczy ani narzędzi chirurgicznych.

Przechowywanie produktu EVARREST

Nie należy stosować po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie.

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać.

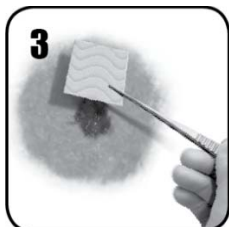
Stosowanie produktu EVARREST

Wyłącznie do stosowania na zmianę chorobową. EVARREST nakłada się poprzez dokładne ręczne dociskanie opatrunku przez około 3 minuty.

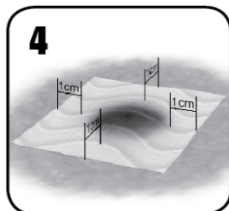
1. Sterylnymi nożyczkami należy ostrożnie przyciąć macierz EVARREST do rozmiaru i kształtu odpowiadającego krwawiącej tkance, zachowując nadmiar od około 1 do 2 cm. Trzymać macierz EVARREST w tacce stroną aktywną (pokrytą biało-żółtym proszkiem) skierowaną do dołu.



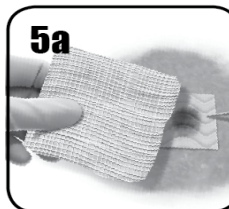
2. Usunąć z tkanki nadmiar krwi lub płynu, jeżeli jest to konieczne do poprawienia widoczności. Źródło krwawienia musi być jednoznacznie zidentyfikowane, a macierz EVARREST musi zostać nałożona bezpośrednio na krwawiącą tkankę, całkowicie ją pokrywając. Macierz EVARREST może być nakładana na tkankę aktywnie krwawiącą.
3. Nałożyć macierz EVARREST stroną aktywną na krwawiące miejsce, umożliwiając kontakt z tkanką na całej powierzchni. Po zetknięciu z płynem opatrunek aktywuje się i przykleja do tkanki, dostosowując się do jej kształtu.



4. Nakładana macierz EVARREST musi mieć odpowiednią wielkość, gwarantującą pokrycie całego obszaru krwawienia i zachodzenie na tkankę bez krwawienia na około 1 - 2 cm, by poprawić przyleganie do rany.



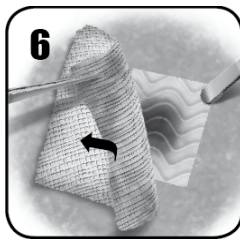
- 5a) Aby macierz EVARREST przylegała na całej powierzchni do krwawiącego miejsca, należy ją docisnąć suchą lub wilgotną gazą chirurgiczną lub gazikami do laparotomii.



- 5b) Aby zapewnić hemostazę, niezwłocznie ręcznie docisnąć całą powierzchnię macierzy EVARREST (w tym obszar wychodzący poza krwawienie) w stopniu uniemożliwiającym krwawienie. Utrzymywać nacisk przez około 3 minuty, by powstrzymać krwawienie.



6. Delikatnie zdjąć gazę chirurgiczną lub gaziki do laparotomii z miejsca nałożenia produktu bez odrywania lub naruszania macierzy EVARREST lub skrzepu. Sprawdzić, czy macierz EVARREST przywróciła hemostazę i czy nie jest pomarszczona na obszarze krwawienia. Jeżeli ułożenie macierzy EVARREST nie jest zadowalające, należy ją zdjąć i założyć nową macierz uszczelniającą EVARREST. Macierz EVARREST pozostaje na miejscu przyklejona do tkanki, a z czasem ulega wchłonięciu.



7. Należy śródoperacyjnie sprawdzać, czy miejsce opatrunku w dalszym ciągu nie krwawi.

Ponowne nakładanie produktu

- W przypadku pomarszczenia macierzy uszczelniającej EVARREST, jej pofałdowania lub wystąpienia zakładek może być konieczne ponowne nałożenie macierzy. Jeżeli ułożenie macierzy uszczelniającej EVARREST jest niezadowolające, należy ją zdjąć i powtórzyć opisaną powyżej procedurę nakładania, używając nowej macierzy uszczelniającej EVARREST.
- Jeżeli przyczyną krwawienia jest niewystarczające pokrycie powierzchni krwawiącej, można nałożyć dodatkowe macierze uszczelniające EVARREST. Nałożyć pojedynczą warstwę, upewniając się, że krawędzie zachodzą (na około 1 do 2 cm) na położoną wcześniej macierz uszczelniającą EVARREST.
- Jeżeli krwawienie jest spowodowane niecałkowitym przyleganiem opatrunku do tkanki (spod opatrunku wycieka krew), należy zdjąć macierz uszczelniającą EVARREST i nałożyć nową.
- Jeżeli krwawienie trwa lub nie ustaje po zalecany czas dociskania, wykorzystaną macierz uszczelniającą EVARREST należy zdjąć i zbadać miejsce krwawienia. Jeżeli nie wydaje się konieczne zastosowanie żadnej innej podstawowej techniki tamowania krwawienia (np. standardowej techniki chirurgicznej), to opisaną powyżej procedurę nakładania opatrunku należy powtórzyć, używając nowej macierzy uszczelniającej EVARREST.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.