

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

EVICEL roztwory do sporządzania kleju do tkanek

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Składniki czynne produktu to:

	Fiolka 1 ml	Fiolka 2 ml	Fiolka 5 ml
Składnik 1 Ludzkie białko krzepnięcia złożone głównie z fibrynogenu i fibronektyny*	50-90 mg	100-180 mg	250-450 mg
Składnik 2 Ludzka trombina	800-1 200 j.m.	1 600-2 400 j.m.	4 000-6 000 j.m.

* Całkowita zawartość białka to 80-120 mg/ml

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwory do sporządzania kleju do tkanek.
Klarowne lub nieznacznie opalizujące roztwory.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt EVICEL jest wskazany u osób dorosłych jako leczenie uzupełniające podczas zabiegów chirurgicznych w celu poprawy skuteczności hemostazy w sytuacjach, gdy standardowe techniki chirurgiczne nie są wystarczające (patrz punkt 5.1).

Produkt EVICEL jest również wskazany u osób dorosłych w zabiegach z zakresu chirurgii naczyniowej jako wspomaganie szwów założonych w celu zapewnienia hemostazy oraz do uszczelniania linii szwów przy zamykaniu opony twardej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt EVICEL mogą używać jedynie doświadczeni chirurdzy, którzy zostali przeszkoleni w zakresie stosowania produktu EVICEL.

Dawkowanie

Decyzje o objętości podawanego produktu EVICEL oraz częstotliwości jego aplikacji należy zawsze podejmować w zależności od istniejących klinicznych potrzeb pacjenta.

Odpowiednia do zastosowania dawka produktu zależy od wielu zmiennych, w tym, między innymi, od: rodzaju interwencji chirurgicznej, wielkości obszaru podania i sposobu podania oraz liczby podań. Stosowanie produktu musi być określone indywidualnie dla każdego przypadku przez chirurga wykonującego zabieg. W kontrolowanych badaniach klinicznych prowadzonych w zakresie chirurgii

naczyniowej indywidualne dawkowanie wynosiło do 4 ml; przy uszczelnianiu linii szwów zamykających oponę twardą stosowano dawki do 8 ml, natomiast w zabiegach w obrębie przestrzeni zaotrzewnowej oraz w obrębie jamy brzusznej indywidualne dawkowanie wynosiło do 10 ml. Jednakże w przypadku niektórych zabiegów (np. urazy wątroby) mogą być wymagane większe objętości.

Początkowa objętość produktu aplikowanego w danej okolicy anatomicznej lub na danej powierzchni powinna być wystarczająca do całkowitego pokrycia tej powierzchni. W razie konieczności aplikację można powtarzać.

Sposób podawania

Produkt EVICEL podaje się na zmianę chorobową.

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6. Produkt należy stosować wyłącznie zgodnie z instrukcjami oraz używając urządzeń zalecanych dla tego produktu (patrz punkt 6.6).

Przed zastosowaniem produktu EVICEL powierzchnię uszkodzonej tkanki należy osuszyć, stosując techniki standardowe (np. poprzez okresowe stosowanie kompresów, wacików lub wykorzystując urządzenia odsysające).

W celu uniknięcia ryzyka potencjalnie zagrażającego życiu zatoru spowodowanego obecnością powietrza lub gazu, produkt EVICEL należy rozpylać, stosując w tym celu wyłącznie sprężony gaz CO₂. Szczegółowe zalecenia dotyczące rozpylania, określające wymagane ciśnienie oraz odległość od tkanki w przypadku poszczególnych procedur chirurgicznych, a także długość końcówki aplikatora przedstawiono w punktach 4.4 i 6.6.

Dzieci i młodzież

Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8 i 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu EVICEL nie należy stosować wewnątrznaczyniowo.

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produktu EVICEL w postaci aerozolu nie należy stosować w procedurach endoskopowych. Patrz punkt 4.4 odnośnie zastosowania w laparoskopii.

Produktu EVICEL nie wolno stosować do uszczelniania linii szwów opony twardej, jeśli po założeniu szwów istnieją szczeliny o szerokości większej niż 2 mm.

Produktu EVICEL nie wolno stosować jako kleju do mocowania łąt w oponie twardej.

Produktu EVICEL nie wolno stosować jako środka uszczelniającego, gdy opona twarda nie może być zszyta.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Produkt EVICEL podaje się jedynie na zmianę chorobową. Nie należy go stosować wewnątrznaczyniowo.

Jeśli produkt przypadkowo zostanie zastosowany wewnątrznaczyniowo, mogą wystąpić zagrażające życiu powikłania zakrzepowo-zatorowe.

Podczas stosowania rozpylacza wyposażonego w regulator ciśnienia w celu podania produktu EVICEL odnotowano wystąpienie zagrażającej życiu zatorowości spowodowanej obecnością powietrza lub gazu. Wydaje się, iż zdarzenie to związane jest z użyciem rozpylacza przy ciśnieniu wyższym niż zalecane i (lub) w bliskiej odległości od powierzchni tkanki.

Produkt EVICEL można zastosować za pomocą rozpylacza jedynie w takiej sytuacji, gdy możliwe jest dokładne określenie odległości, z której nastąpi rozpylanie, zwłaszcza podczas zabiegów laparoskopowych. Podczas rozpylania odległość od tkanki i zastosowane ciśnienie CO₂ powinny mieścić się w zakresach zalecanych przez producenta (patrz tabela w punkcie 6.6, w której podano wartości ciśnienia i odległości).

Ze względu na możliwość wystąpienia zatoru gazowego, podczas rozpylania produktu EVICEL należy monitorować zmiany ciśnienia krwi, tętna, wysycenia tlenem oraz końcowo-wydechowego stężenia CO₂.

Jeżeli z produktem używane są dodatkowe końcówki, należy przestrzegać instrukcji użytkowania tych końcówek.

Przed zastosowaniem produktu EVICEL należy w odpowiedni sposób zabezpieczyć (zakryć) okolice anatomiczne, znajdujące się poza obszarem planowanego zastosowania produktu, aby nie doszło do sklejenia się tkanki w niepożądanych miejscach.

Produkt EVICEL należy nakładać w postaci cienkiej warstwy. Nadmierna grubość skrzepu może wpływać ujemnie na skuteczność produktu oraz proces gojenia się rany.

Brak wystarczających danych przemawiających za dopuszczalnością stosowania produktu do łączenia tkanek, aplikacji przy użyciu giętkich endoskopów w celu hamowania krwawień lub w przypadku zespoleń w obrębie przewodu pokarmowego.

Podobnie, jak w przypadku innych produktów pochodzenia białkowego, możliwe są reakcje nadwrażliwości typu alergicznego. Do objawów nadwrażliwości należą: pokrzywka, uogólniona pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, obniżenie ciśnienia tętniczego i anafilaksja. W razie wystąpienia tych objawów należy natychmiast przerwać stosowanie produktu.

W razie wstrząsu należy postępować zgodnie ze standardami postępowania medycznego w takich przypadkach.

W badaniach klinicznych nie oceniano jednoczesnego stosowania produktu EVICEL do uszczelniania linii szwów opony mózgowej z implantami wykonanymi z materiałów syntetycznych oraz z łatami w oponie twardej.

Nie badano zastosowania produktu EVICEL u pacjentów poddawanych radioterapii w okresie 7 dni po zabiegu chirurgicznym. Nie wiadomo, czy radioterapia może wpływać na skuteczność kleju fibrynowego zastosowanego do uszczelnienia linii szwów przy zamykaniu opony twardej.

Przed zastosowaniem produktu EVICEL do uszczelnienia linii szwów opony twardej należy uzyskać całkowitą hemostazę.

Nie badano zastosowania produktu EVICEL jako środka uszczelniającego w zabiegach przezklinowych oraz otoneurochirurgicznych.

Do standardowych metod zapobiegających zakażeniu w wyniku stosowania produktów leczniczych pochodzących z ludzkiej krwi lub osocza ludzkiego należą: dobór dawców, badania przesiewowe poszczególnych pobrań i puli osocza na swoiste markery zakażenia, skuteczne metody unieczynniania / usuwania wirusów w procesie wytwarzania. Pomimo tego istnieje możliwość przeniesienia patogenów infekcyjnych podczas stosowania produktów leczniczych otrzymywanych z krwi lub osocza ludzkiego. Dotyczy to także nieznanymi lub nowych wirusów i innych patogenów.

Zastosowane środki są uznawane za skuteczne w odniesieniu do wirusów otoczkowych, takich jak wirus HIV, wirus zapalenia wątroby typu C i typu B, oraz w odniesieniu do bezotoczkowego wirusa zapalenia wątroby typu A. Skuteczność podjętych środków może być ograniczona w odniesieniu do wirusów bezotoczkowych, takich jak parwowirus B19. Zakażenie parwowirusem B19 może być groźne dla kobiet ciężarnych (zakażenie płodu) i dla osób ze zmniejszoną odpornością lub zwiększoną erytropoezą (np. w przypadku niedokrwistości hemolitycznej).

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, może dochodzić do denaturacji produktu w kontakcie z roztworami zawierającymi alkohol, jod lub metale ciężkie (np. roztwory antyseptyczne). Przed podaniem produktu należy jak najdokładniej usunąć takie substancje.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Bezpieczeństwo stosowania fibrynowych środków uszczelniających lub hemostatycznych u kobiet ciężarnych lub karmiących piersią nie zostało potwierdzone w kontrolowanych badaniach klinicznych. Eksperymentalne badania na zwierzętach nie są wystarczające do oceny bezpieczeństwa w okresie rozmnażania, rozwoju zarodka lub płodu, przebiegu ciąży ani rozwoju około- i poporodowego. Z tego względu u kobiet w ciąży i karmiących piersią produkt należy stosować tylko wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne.

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 fibrynowymi środkami uszczelniającymi /hemostatykami mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości lub alergiczne (do których mogą należeć: obrzęk naczynioruchowy, uczucie pieczenia i klucia w miejscu podania, skurcz oskrzeli, dreszcze, uderzenia gorąca, uogólniona pokrzywka, ból głowy, pokrzywka, niedociśnienie tętnicze, letarg, nudności, niepokój, częstoskurcz, ucisk w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech). W pojedynczych przypadkach reakcje te mogą rozwinąć się do poważnej anafilaksji. Reakcje te mogą występować szczególnie wtedy, gdy produkt nakłada się wielokrotnie lub podaje się go pacjentom z rozpoznaną nadwrażliwością na składniki produktu.

Rzadko mogą występować przeciwciała przeciw fibrynowym środkom uszczelniającym/lekom hemostatycznym.

Niezamierzona iniekcja wewnątrznaczyniowa może prowadzić do incydentu zakrzepowo-zatorowego i zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. disseminated intravascular coagulation, DIC). Istnieje także ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej (patrz punkt 4.4).

Podczas stosowania rozpylacza wyposażonego w regulator ciśnienia w celu podania produktu EVICEL, odnotowano wystąpienie zagrażającej życiu zatorowości spowodowanej obecnością powietrza lub gazu. Wydaje się, iż zdarzenie to związane jest z użyciem rozpylacza przy ciśnieniu wyższym niż zalecane i (lub) w bliskiej odległości od powierzchni tkanki.

Informacje na temat środków bezpieczeństwa w zakresie czynników zakaźnych, patrz punkt 4.4.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższą tabelę sporządzono na podstawie klasyfikacji układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów oraz preferowane terminy).

Częstość występowania oceniano według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Preferowany termin	Częstość
<i>Działania niepożądane w badaniach dotyczących zabiegów chirurgicznych w obrębie przestrzeni zaotrzewnowej i jamy brzusznej</i>		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Ropień w obrębie jamy brzusznej	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Koagulopatia	Często
<i>Działania niepożądane w badaniu z zakresu chirurgii naczyniowej</i>		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie protezy/przeszczepu, zakażenie gronkowcem	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Krwak	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk obwodowy	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zmniejszone stężenie hemoglobiny	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Krwotok w miejscu nacięcia	Niezbyt często
	Zatkanie naczyniowej protezy/przeszczepu naczyniowego	Niezbyt często
	Rana	Niezbyt często
	Krwak pooperacyjny	Niezbyt często
	Powikłania gojenia rany pooperacyjnej	Niezbyt często
<i>Działania niepożądane w badaniach dotyczących zabiegów neurochirurgicznych</i>		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie opon mózgowych	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Rzekoma przepuklina oponowa	Niezbyt często
	Niedociśnienie wewnątrzczaszkowe (wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego – PMR)	Często
	Wyciek PMR z nosa	Często
	Ból głowy	Niezbyt często
	Wodogłowie	Niezbyt często
	Wodniak podtwardówkowy	Niezbyt często
	Krwak	Niezbyt często

Opis wybranych działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych podczas zabiegów chirurgicznych w obrębie przestrzeni zaotrzewnowej i jamy brzusznej, prowadzonych w ramach badań klinicznych

W grupie 135 pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym w obrębie przestrzeni zaotrzewnowej i jamy brzusznej (67 pacjentów leczonych produktem EVICEL i 68 z grupy kontrolnej) według oceny badaczy żadne ze zdarzeń niepożądanych nie było związane przyczynowo z leczeniem stosowanym w badaniu klinicznym. Jednak 3 ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events, SAE) (ropień w obrębie jamy brzusznej w grupie leczonej produktem EVICEL i ropień w obrębie jamy brzusznej oraz ropień w obrębie miednicy w grupie kontrolnej) uznane zostały przez sponsora za potencjalnie związane ze stosowaniem badanego leku.

W badaniu dzieci i młodzieży obejmującym 40 pacjentów (20 pacjentów leczonych produktem EVICEL oraz 20 w grupie kontrolnej), dwa zdarzenia niepożądane (gorączka i koagulopatia) zostały uznane przez badacza za potencjalnie związane ze stosowaniem produktu EVICEL.

Działania niepożądane – zabiegi z zakresu chirurgii naczyniowej

W kontrolowanych badaniach obejmujących 147 pacjentów (u 75 stosowano produkt EVICEL, a 72 stanowiło grupę kontrolną) poddawanych zabiegom wszczepień naczyniowych protez/przeszczepów naczyniowych, u 16 pacjentów obserwowano podczas trwania badania zakrzepicę lub zamknięcie w obrębie protezy/przeszczepu. Zdarzenia te były równomiernie rozłożone w obydwu grupach pacjentów: po 8 zdarzeń w grupie leczonej produktem EVICEL i w grupie kontrolnej.

Po dopuszczeniu do obrotu przeprowadzono nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa, w którym uczestniczyło 300 pacjentów poddawanych zabiegom naczyniowym, podczas których stosowano produkt EVICEL. Monitorowanie bezpieczeństwa skupiało się na określonych działaniach niepożądanych związanych z drożnością przeszczepów naczyniowych, incydentami zakrzepowymi i krwawieniem. W trakcie badania nie zgłoszono żadnych działań niepożądanych.

Działania niepożądane – zabiegi neurochirurgiczne

W kontrolowanym badaniu z udziałem 139 pacjentów poddawanych planowym zabiegom neurochirurgicznym (u 89 stosowano produkt EVICEL, a 50 stanowiło grupę kontrolną), działania niepożądane uznane za prawdopodobnie związane z badanym produktem wystąpiły łącznie u 7 osób, u których zastosowano produkt EVICEL. Do działań tych należały: niedociśnienie wewnątrzczaszkowe (wyciek PMR), wyciek PMR z nosa, zapalenie opon mózgowych, ból głowy, wodogłowie, wodniak podtwardówkowy i krwaki.

Częstość występowania wycieku PMR oraz częstość występowania zakażeń w miejscu przeprowadzenia zabiegu były monitorowane jako końcowe punkty bezpieczeństwa w ramach tego badania. W okresie 30 dni po zabiegu chirurgicznym częstość występowania zakażeń w miejscu zabiegu była zbliżona w obu grupach terapeutycznych. Wyciek PMR w okresie pooperacyjnym wystąpił w okresie 30 dni po zabiegu u 4/89 (4,5%) osób, u których zastosowano produkt EVICEL (dwa przypadki wycieku PMR z zaburzeniami procesu gojenia się rany oraz dwa przypadki wycieku PMR z nosa), oraz u 1/50 (2,0%) osób, u których zastosowano dodatkowe szwy.

Wśród dzieci i młodzieży u 1 z 26 pacjentów (3,8%) leczonych produktem EVICEL wystąpiło ciężkie działanie niepożądane w postaci rzekomej przepukliny oponowej, które zostało ocenione przez sponsora jako prawdopodobnie związane z produktem leczniczym EVICEL. W grupie kontrolnej u 4 z 14 pacjentów (28,6%) wystąpiła rzekoma przepuklina oponowa (opis badania, patrz punkt 5.1).

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: hemostatyki do stosowania miejscowego, produkty złożone, kod ATC: B02BC30

Mechanizm działania

Adhezja monomerów fibryny inicjuje ostatnią fazę fizjologicznej drogi krzepnięcia krwi. Przejście fibrynogenu w fibrynę zachodzi w drodze rozszczepiania fibrynogenu na monomery fibryny i fibrynopeptydy. Monomery fibryny łączą się, tworząc skrzep fibrynowy. Czynniki XIIIa powstający z czynnika XIII pod wpływem trombiny wiąże fibrynę. Zarówno proces konwersji fibrynogenu, jak i sieciowania fibryny, wymaga udziału jonów wapnia. W trakcie procesu gojenia aktywność fibrynolityczna zwiększa się pod wpływem plazminy oraz rozpadu fibryny z utworzeniem produktów jej degradacji.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach klinicznych potwierdzających proces hemostazy oraz wspomaganie szwów chirurgicznych uczestniczyło 147 pacjentów (u 75 stosowano produkt EVICEL, a 72 stanowiło grupę kontrolną) poddawanych zabiegom chirurgii naczyniowej wszczepiania protez naczyniowych z PTFE i 135 pacjentów (u 66 stosowano produkt EVICEL, a 69 stanowiło grupę kontrolną) poddawanych operacjom w obrębie przestrzeni zaotrzewnowej i jamy brzusznej.

Skuteczność produktu EVICEL w zakresie uszczelniania linii szwów opony twardej wykazano w badaniu z udziałem 139 pacjentów (u 89 zastosowano produkt EVICEL, a 50 stanowiło grupę kontrolną) poddawanych zabiegom kraniotomii/kraniektomii.

Dzieci i młodzież

Dostępne są jedynie następujące dane dotyczące dzieci i młodzieży, aby potwierdzić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu EVICEL w tej populacji:

Spośród 135 pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym w obrębie przestrzeni zaotrzewnowej oraz jamy brzusznej włączonych do kontrolowanego badania z zastosowaniem produktu EVICEL, 4 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży było leczonych produktem EVICEL. Wśród nich znajdowało się 2 dzieci w wieku 2 i 5 lat oraz 2 nastolatków w wieku 16 lat.

Przeprowadzono randomizowane badanie kliniczne u dzieci i młodzieży, z grupą kontrolną, oceniające bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu EVICEL jako leczenia uzupełniającego przy hemostazie tkanek miękkich lub krwawieniu z narządów mięsistych, które objęło 40 pacjentów (20 leczonych produktem EVICEL oraz 20 w grupie kontrolnej). Pacjenci ci byli w wieku od 11 miesięcy do 17 lat. Dane z tego badania były zgodne z wynikami z poprzedniego badania dotyczącego zabiegów chirurgicznych w obrębie przestrzeni zaotrzewnowej oraz jamy brzusznej, w którym wykazano nie gorszą (*non-inferior*) skuteczność hemostatyczną produktu EVICEL.

Dodatkowo przeprowadzono randomizowane badanie kliniczne z udziałem dzieci i młodzieży, z grupą kontrolną, oceniające bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego EVICEL, jako środka pomocniczego w przypadku stosowania go do uszczelniania linii szwów przy zamykaniu opony twardej w celu zapewnienia śródoperacyjnej szczelności zamknięcia, u 40 pacjentów (u 26 zastosowano produkt EVICEL, a 14 stanowiło grupę kontrolną) poddawanych zabiegom

kraniotomii lub kraniektomii. Przedział wiekowy pacjentów w badaniu wynosił od 7 miesięcy do 17 lat. Dane z tego badania są zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu leczniczego EVICEL u dorosłych pacjentów (patrz także punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt EVICEL przeznaczony jest wyłącznie do stosowania na zmianę chorobową. Przeciwwskazane jest wewnątrznaczyniowe stosowanie produktu. W związku z tym nie przeprowadzano badań farmakokinetyki wewnątrznaczyniowej u ludzi.

Na królikach przeprowadzono badania oceniające stopień wchłaniania i eliminacji trombiny podczas stosowania produktu w obrębie powierzchni cięcia powstałej w wyniku wykonania częściowej resekcji wątroby. Dzięki zastosowaniu ^{125}I -trombiny wykazano, że nieczynne biologicznie peptydy powstające w wyniku rozpadu trombiny wchłaniają się powoli, osiągając w osoczu stężenia $C_{\max}$ po 6-8 godzinach. W momencie osiągnięcia $C_{\max}$ stężenie w osoczu stanowiło jedynie 1-2% podanej dawki.

Fibrynowe środki uszczelniające i hemostatyczne metabolizowane są w taki sam sposób, jak fibryna endogenna: poprzez fibrylizę i fagocytozę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania przeprowadzone na bakteriach, mające na celu ocenę mutagenności przy wszystkich ocenianych stężeniach, dały wynik negatywny dla samej trombiny, jej czynnego biologicznie składnika (zawierającego fibrynogen, cytrynian, glicynę, kwas traneksamowy oraz chlorowodorek argininy), samego białka wiążącego trombinę (TnBP) oraz samej substancji Triton X-100. Również badania z zastosowaniem wszystkich stężeń mieszaniny TnBP z substancją Triton X-100 dały wynik negatywny w testach służących ocenie mutagenności dla komórek ssaków, aberracji chromosomowych oraz indukcji powstawania mikrojąder.

Po podaniu miejscowym wchłanianie trombiny do osocza przebiega powoli i dotyczy głównie produktów degradacji trombiny, które podlegają eliminacji.

Nie przewiduje się występowania działań toksycznych związanych z zastosowanymi w celu inaktywacji wirusów odczynników, wchodzących w skład roztworu (TnBP i Triton X-100), ponieważ ich reszkowe stężenia wynoszą mniej niż 5 $\mu\text{g/ml}$.

Badania dotyczące neurotoksyczności produktu EVICEL, przeprowadzone na królikach, potwierdziły, że aplikacja produktu w przestrzeni podtwardówkowej nie jest związana z jakimikolwiek objawami działania neurotoksycznego. Ocena neurobehawioralna prowadzona przez 14 ± 1 dni nie wykazała nieprawidłowych objawów. Nie obserwowano również żadnych makroskopowych objawów nietolerancji miejscowej, ani związanych z leczeniem objawów makroskopowych. Badania płynu mózgowo-rdzeniowego nie wykazały znacznych objawów reakcji zapalnej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Fiołka zawierająca ludzki fibrynogen

Argininy chlorowodorek

Glicyna

Sodu chlorek

Sodu cytrynian

Wapnia chlorek

Woda do wstrzykiwań

Fiolka zawierająca ludzką trombinę:

Wapnia chlorek
Ludzka albumina
Mannitol
Sodu octan
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

2 lata.

W ciągu 2-letniego okresu ważności, po rozmrożeniu, nieotwarte fiolki można przechowywać, chroniąc przed światłem, w temperaturze 2°C -8°C, nie dłużej niż 30 dni, bez ich ponownego zamrażania. W temperaturze pokojowej fiolki można przechowywać przez okres do 24 godzin. Do końca tego okresu produkt należy zużyć lub wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w zamrażarce w temperaturze -18°C lub niższej. Nie zamrażać ponownie. Fiolki przechowywać w zewnętrznym opakowaniu tekturowym w celu ochrony przed światłem. Fiolki należy przechowywać w pozycji pionowej.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozmrożeniu, patrz punkt 6.3.

Na opakowaniu należy odnotować aktualną datę ważności przy przechowywaniu w temperaturze 2°C -8°C, jednak nie może ona przekraczać daty ważności wydrukowanej przez wytwórcę na opakowaniu tekturowym i etykiecie. Pod koniec tego okresu produkt należy zużyć lub wyrzucić.

Po wprowadzeniu do aplikatora produkt należy niezwłocznie zużyć.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt EVICEL dostarczany jest w opakowaniu zawierającym dwie oddzielne fiolki (szkło typu I) z gumowymi zatyczkami (typ I). Każda z fiolek zawiera 1 ml, 2 ml lub 5 ml roztworu, odpowiednio ludzkiego fibrynogenu i ludzkiej trombiny.

Oddzielnie dostarczane jest urządzenie do aplikacji oraz odpowiednie dodatkowe końcówki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Instrukcje dotyczące stosowania znajdują się również w części ulotki dołączonej do opakowania przeznaczonej dla pracowników służby zdrowia.

Roztwór jest przejrzysty lub lekko opalizujący. Nie należy używać roztworu mętnego lub z osadem.

Rozmrażanie

Fiolki należy rozmrażać w jeden z następujących sposobów:

2°C-8°C (lodówka): rozmrażanie fiolek w ciągu 1 dnia, lub

20°C -25°C (temperatura pokojowa): rozmrażanie fiolek w ciągu 1 godziny, lub

37°C (np. kąpiel wodna z zastosowaniem zasad aseptyki lub rozgrzewanie fiolki w dłoniach): fiolki należy rozmrażać w ciągu 10 minut i nie wolno ich pozostawiać w tej temperaturze na czas dłuższy niż 10 minut lub do momentu całkowitego rozmrożenia. Temperatura nie może przekroczyć 37°C.

Przed zastosowaniem produktu należy doprowadzić go do temperatury w zakresie 20-30°C.

Montaż urządzenia

Produkt EVICEL należy nanosić wyłącznie używając aplikatora EVICEL z oznakowaniem CE i opcjonalnie – dodatkowych końcówek dołączonych do aplikatora. Ulotki ze szczegółowymi informacjami dotyczącymi stosowania produktu EVICEL w połączeniu z aplikatorem i opcjonalnymi końcówkami dołączone są do opakowania aplikatora i dodatkowych końcówek. Końcówki powinny być stosowane wyłącznie przez osoby odpowiednio przeszkolone w zakresie zabiegów laparoskopowych, wspomaganych laparoskopowo lub otwartych zabiegów chirurgicznych.

Postępując zgodnie z zaleceniami zawartymi w ulotce dołączonej do opakowania urządzenia aplikującego, należy pobrać zawartość obydwu fiolek do aplikatora. Obydwie strzykawki powinny być wypełnione równymi objętościami roztworów i nie powinny zawierać pęcherzyków powietrza. Podczas przygotowywania produktu EVICEL do podania nie stosuje się igieł.

Podanie produktu poprzez nakrapianie

Końcówkę aplikatora należy utrzymywać jak najbliżej powierzchni tkanki, unikając jednocześnie dotykania tkanki podczas nanoszenia produktu. Na leczony obszar należy aplikować pojedyncze krople. W razie zablokowania końcówki aplikatora końcówkę cewnika można przycinać w odstępach 0,5 cm.

Podanie aerozolu

W celu uniknięcia ryzyka zatoru powietrznego lub gazowego potencjalnie zagrażającego życiu produkt EVICEL należy rozpylać wyłącznie stosując sprężony gaz CO₂ (patrz tabela poniżej).

Regulatora ciśnienia należy używać zgodnie z zaleceniami producenta.

Należy połączyć krótki przewód aplikatora z zakończeniem męskiego łącznika typu Luer lock długiego przewodu gazowego. Należy podłączyć żeński łącznik Luer lock przewodu gazowego (z filtrem bakteriostatycznym 0,2 µm) do regulatora ciśnienia.

Stosując produkt EVICEL za pomocą urządzenia rozpylającego należy się upewnić, że wartości ciśnienia i odległości od powierzchni tkanki mieszczą się w zakresach zalecanych przez podmiot odpowiedzialny za ten produkt, zgodnie z poniższą tabelą:

Zabieg chirurgiczny	Stosowany zestaw rozpylający	Stosowana końcówka aplikatora	Stosowany regulator ciśnienia	Zalecana odległość od tkanki docelowej	Zalecane ciśnienie aerozolu
Otwarty zabieg chirurgiczny	Urządzenie aplikacyjne EVICEL	6 cm końcówka elastyczna	Regulator ciśnienia Omrix	10 – 15 cm	20 – 25 psi (1,4 – 1,7 bara)
		35 cm końcówka sztywna			
		45 cm końcówka elastyczna			
Procedury laparoskopowe		35 cm końcówka sztywna		4 – 10 cm	15 – 20 psi (1,0 – 1,4 bara)

		45 cm końcówka elastyczna			20 psi (1,4 bara)
--	--	---------------------------------	--	--	----------------------

Nanoszenie produktu na powierzchnię tkanki należy wykonywać w krótkich seriach (o objętości 0,1–0,2 ml) służących wytworzeniu cienkiej, równomiernej warstwy. Produkt EVICEL tworzy przejrzystą powłokę w miejscu podania.

Ze względu na możliwość wystąpienia zatoru gazowego, podczas rozpylania produktu EVICEL należy monitorować zmiany ciśnienia krwi, tętna, wysycenia tlenem oraz końcowo-wydechowego stężenia CO₂.

Jeżeli z produktem używane są dodatkowe końcówki, należy przestrzegać instrukcji użytkowania tych końcówek.

Usuwanie produktu

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Omrix Biopharmaceuticals N.V.
Leonardo Da Vinci Laan 15
B-1831 Diegem
Belgia
Tel.: + 32 2 746 30 00
Faks: + 32 2 746 30 01

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06 października 2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 sierpnia 2018

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 BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH ORAZ WYTWÓRCA 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 LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Ludzki fibrynogen i ludzka trombina:
Omrix Biopharmaceuticals Ltd.
Plasma Fractionation Institute (Omrix-PFI)
MDA Blood Bank
Sheba Hospital
Ramat Gan 5262000
POB 888, Kiryat Ono 5510801
Izrael

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (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 dotyczące przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego określono w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i wszelkich kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

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

- **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.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- 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.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

○ **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

- Zgodnie z decyzją Komisji Europejskiej odnośnie procedury EMEA/H/C/000898/A20/0018, w celu zmniejszenia ryzyka potencjalnie zagrażającego życiu zatoru powietrznego/gazowego, gdy produkt jest rozpylany przy ciśnieniu wyższym niż zalecane i (lub) blisko powierzchni tkanki, podmiot odpowiedzialny zapewnia, że:
 - kiedy produkt EVICEL jest rozpylany za pomocą gazu pod ciśnieniem, tym gazem powinien być dwutlenek węgla, ponieważ większa rozpuszczalność dwutlenku węgla we krwi zmniejsza ryzyko zatoru.
 - produkt EVICEL nie jest rozpylany przez endoskop, gdy nie można zaobserwować zalecanej minimalnej bezpiecznej odległości od tkanki.
- Regulatory ciśnienia nie przekraczają maksymalnego ciśnienia 1,7 bara do rozpylania produktu EVICEL i zawierają oznakowanie opakowań określające zalecane ciśnienie i odległość.

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że wszystkim osobom stosującym urządzenie do rozpylania tego produktu zostaną dostarczone:

- etykiety dla regulatora ciśnienia, zawierające informacje o prawidłowym ciśnieniu i odległościach w przypadku zabiegów otwartych i laparoskopowych
- kartę ostrzegawczą, informującą o prawidłowym ciśnieniu i odległościach dla urządzenia rozpylającego stosowanego w zabiegach otwartych i laparoskopowych
- etykietę do umieszczenia na przewodzie powietrznym urządzenia, zawierającą instrukcję użycia. Jeżeli etykieta zostanie dostarczona jako element produktu leczniczego, powinna ona być włączona do informacji o produkcie w procedurze zmiany.

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt Evicel jest wprowadzany do obrotu, wszyscy pracownicy służby zdrowia korzystający z produktu Evicel otrzymają pakiet edukacyjny, którego celem jest zwiększenie świadomości na temat ryzyka zatoru gazowego zagrażającego życiu, jeśli produkt jest rozpylany nieprawidłowo, i dostarczenie wskazówek, jak zarządzać tym ryzykiem:

- **Pakiet edukacyjny** powinien zawierać:
 - Charakterystykę Produktu Leczniczego
 - Rozdział zatytułowany „Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia” najnowszej ulotki dla pacjenta.
 - Materiały szkoleniowe dla pracowników służby zdrowia
- **Materiały szkoleniowe dla pracowników służby zdrowia** powinny zawierać informacje dotyczącą:
 - ryzyka zagrażającej życiu zatorowości spowodowanej obecnością gazu w przypadku niewłaściwego rozpylenia produktu
 - stosowania tylko sprężonego CO₂
 - ograniczeń dotyczących otwartych zabiegów chirurgicznych i zabiegów laparoskopowych, muszą być przestrzegane minimalne odległości rozpylania:
 - otwarte zabiegi chirurgiczne – minimum 10 cm
 - zabiegi laparoskopowe – minimum 4 cm, jeśli można dokładnie ocenić odległość rozpylania

- prawidłowego ciśnienia i odległości od tkanek w zależności od rodzaju zabiegu chirurgicznego (otwartego lub laparoskopowego)
- wymogu, aby przed zastosowaniem tego produktu osuszyć ranę, stosując standardowe techniki (np. okresowe nakładanie kompresów, wacików, zastosowanie urządzeń odsysających)
- wymogu, aby w przypadku rozpylania produktu dokładnie monitorować ciśnienie krwi, tętno, wysycenie krwi tlenem oraz końcowo-wydechowe stężenie CO₂, w celu wykrycia zatorowości gazowej
- rodzaju regulatora(-ów), który należy użyć, zgodnie z zaleceniami producenta oraz instrukcjami dotyczącymi stosowania określonymi w ChPL

Dokładna treść i format materiałów edukacyjnych i programów edukacyjnych, w tym środków komunikacji, sposobów dystrybucji i wszelkich innych aspektów programu, należy uzgodnić z właściwymi organami krajowymi.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS III.

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

EVICEL roztwory do sporządzania kleju do tkanek
fibrynogen ludzki, trombina ludzka

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Substancje czynne produktu to:

Składnik 1: 1 fiolka zawierająca 1 ml ludzkiego białka krzepnięcia (50-90 mg/ml)

Składnik 2: 1 fiolka zawierająca 1 ml trombiny ludzkiej (800-1200 j.m./ml).

Substancje czynne produktu to:

Składnik 1: 1 fiolka zawierająca 2 ml ludzkiego białka krzepnięcia (50-90 mg/ml)

Składnik 2: 1 fiolka zawierająca 2 ml trombiny ludzkiej (800-1200 j.m./ml).

Substancje czynne produktu to:

Składnik 1: 1 fiolka zawierająca 5 ml ludzkiego białka krzepnięcia (50-90 mg/ml)

Składnik 2: 1 fiolka zawierająca 5 ml trombiny ludzkiej (800-1200 j.m./ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Fibrynogen ludzki: argininy chlorowodorek, glicyna, sodu chlorek, sodu cytrynian, wapnia chlorek, woda do wstrzykiwań.

Trombina ludzka: wapnia chlorek, albumina ludzka, mannitol, sodu octan, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwory do sporządzania kleju do tkanek

1 fiolka zawierająca 1 ml ludzkiego białka krzepnięcia

1 fiolka zawierająca 1 ml trombiny ludzkiej

1 fiolka zawierająca 2 ml ludzkiego białka krzepnięcia

1 fiolka zawierająca 2 ml trombiny ludzkiej

1 fiolka zawiera 5 ml ludzkiego białka krzepnięcia

1 fiolka zawierająca 5 ml trombiny ludzkiej

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podania 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

Nie stosować wewnątrzmaczyniowo

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Trzymać w pozycji pionowej.

Po rozmrożeniu nie zamrażać ponownie.

Przechowywać w temperaturze -18°C lub niższej, w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Nieotwarte fiolki po rozmrożeniu można przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w temperaturze 2°C-8°C przez 30 dni, rozpoczynając od:

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Omrix Biopharmaceuticals N.V.

Leonardo Da Vinci Laan 15

B-1831 Diegem

Belgia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/473/001

EU/1/08/473/002

EU/1/08/473/003

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

EVICEL roztwory do sporządzania kleju do tkanek
fibrynogen ludzki:

Składnik 1: Ludzkie białko krzepnięcia 50-90 mg/ml

2. SPOSÓB PODAWANIA

Do podania na zmianę chorobową.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 ml

2 ml

5 ml

6. INNE

Do stosowania jako produkt dwuskładnikowy z dołączonym urządzeniem do aplikacji.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

EVICEL roztwory do sporządzania kleju do tkanek
trombina ludzka:
Składnik 2: trombina ludzka 800-1200 j.m./ml

2. SPOSÓB PODAWANIA

Do podania na zmianę chorobową.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 ml
2 ml
5 ml

6. INNE

Do stosowania jako produkt dwuskładnikowy z dołączonym urządzeniem do aplikacji.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

EVICEL roztwory do sporządzania kleju do tkanek

fibrynogen ludzki
trombina ludzka

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, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

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

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

EVICEL jest fibrynowym środkiem uszczelniającym dostępnym w opakowaniach zawierających dwie oddzielne fiolki, z których każda zawiera 1 ml, 2 ml lub 5 ml roztworu (odpowiednio ludzkiego fibrynogenu i ludzkiej trombiny).

Oddzielnie dostarczane jest urządzenie do aplikacji oraz odpowiednie dodatkowe końcówki.

Fibrynogen jest koncentratem białka o właściwościach krzepnięcia, a trombina jest enzymem powodującym krzepnięcie tego białka. Po zmieszaniu obydwu składników niezwłocznie dochodzi do krzepnięcia.

EVICEL stosowany jest u dorosłych podczas zabiegów chirurgicznych w celu zmniejszenia krwawienia i sączenia w trakcie zabiegu i po jego zakończeniu.

EVICEL może być stosowany podczas zabiegów z zakresu chirurgii naczyniowej oraz przeprowadzanych w obrębie tylnej ściany jamy brzusznej. EVICEL może być także stosowany do uszczelnienia opon mózgowych (opony twardej) podczas zabiegów neurochirurgicznych, gdy inne techniki chirurgiczne są niewystarczające.

Produkt nakrapla się lub natryskuje na przeciętą tkankę, gdzie tworzy on cienką warstwę uszczelniającą i (lub) zatrzymującą krwawienie.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku EVICEL

Kiedy nie stosować leku EVICEL

- Jeśli pacjent ma nadwrażliwość (uczulenie) na produkty pochodzące z krwi ludzkiej lub na którykolwiek z pozostałych składników leku EVICEL (wymienionych w punkcie 6). Objawami reakcji alergicznych może być pokrzywka, wysypka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, spadek ciśnienia tętniczego oraz trudności w oddychaniu. W razie wystąpienia tych objawów należy natychmiast przerwać stosowanie leku.
- Leku EVICEL nie należy podawać donaczyniowo.
- Leku EVICEL nie należy stosować w zabiegach endoskopowych. Zalecenia dotyczące zabiegów laparoskopowych podano niżej.
- Leku EVICEL nie wolno stosować do uszczelniania linii szwów opony twardej, jeśli po założeniu szwów istnieją szczeliny o szerokości większej niż 2 mm.
- Leku EVICEL nie wolno stosować jako kleju do mocowania łat w oponie twardej.
- Leku EVICEL nie wolno stosować jako uszczelnienia, jeśli nie można zszyć opony twardej.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- W celu uniknięcia ryzyka potencjalnie zagrażającej życiu zatorowości spowodowanej obecnością powietrza lub gazu, EVICEL może być rozpylany wyłącznie z zastosowaniem sprężonego gazowego CO₂.
- Przed zastosowaniem leku EVICEL powierzchnię rany należy osuszyć, stosując techniki standardowe (np. okresowe nakładanie kompresów, wacików, zastosowanie urządzeń odsysających).
- Gdy EVICEL jest podawany podczas zabiegu chirurgicznego, lekarz przeprowadzający operację powinien upewnić się, że jest on наносzony jedynie na powierzchnię tkanki. Nie należy wstrzykiwać leku EVICEL do tkanek lub naczyń tkanki krwionośnych, gdyż może to spowodować powstawanie zakrzepów mogących prowadzić do śmierci.
- Nie badano stosowania leku EVICEL w następujących zabiegach, dlatego brak informacji, czy lek mógłby być skuteczny w następujących procedurach:
 - łączeniu tkanek
 - chirurgii mózgu lub rdzenia kręgowego, poza wspomaganie szczelności zamknięcia opon mózgowych (opony twardej)
 - kontrolowaniu krwawienia z żołądka lub jelit poprzez endoskopowe aplikowanie leku (przez rurkę)
 - uszczelnianiu w chirurgicznych zabiegach naprawczych w obrębie jelit
 - uszczelnianiu w zabiegach przezklinowych i otoneurochirurgicznych.
- Nie wiadomo, czy radioterapia może wpływać na skuteczność uszczelnienia fibrynowego, w przypadku jego zastosowania do uszczelnienia linii szwów w zabiegu neurochirurgicznym.
- W badaniach klinicznych nie oceniano zastosowania leku EVICEL w zabiegach neurochirurgicznych u pacjentów, u których zastosowano także implanty lub łaty w oponie twardej.
- Przed zastosowaniem leku EVICEL do uszczelnienia linii szwów opony twardej należy opanować krwawienie.
- EVICEL należy nakładać cienką warstwą. Nadmierna grubość warstwy może niekorzystnie wpływać na skuteczność produktu i proces leczenia rany.

Podczas stosowania rozpylacza wyposażonego w regulator ciśnienia w celu podania leku EVICEL, odnotowano wystąpienie zagrażającej życiu zatorowości spowodowanej obecnością powietrza lub

gazu. Wydaje się, iż zdarzenie to związane jest z zastosowaniem rozpylacza przy ciśnieniu wyższym niż zalecane i (lub) w bliskiej odległości od powierzchni tkanki.

EVICEL można zastosować za pomocą rozpylacza jedynie w takiej sytuacji, gdy możliwe jest dokładne określenie odległości, z której nastąpi rozpylanie, zwłaszcza podczas zabiegów laparoskopowych. Podczas rozpylania odległość od tkanki i zastosowane ciśnienie powinny mieścić się w zakresach zalecanych przez producenta (patrz tabela w punkcie Instrukcja stosowania). Ze względu na możliwość wystąpienia zatorowości spowodowanej przez powietrze lub gaz, podczas rozpylania leku EVICEL należy monitorować zmiany ciśnienia krwi, tętna, wysycenia tlenem oraz końcowo-wydechowego stężenia CO₂. Urządzenia rozpylające i końcówki dostarczane są z instrukcjami stosowania, w których znajdują się zalecenia dotyczące zakresów ciśnienia oraz odległości od powierzchni tkanki. Instrukcji tych należy bezwzględnie przestrzegać.

- Należy chronić sąsiadujące obszary, tak by nakładać lek EVICEL wyłącznie na leczonej powierzchnię.
- Podobnie jak w przypadku innych produktów zawierających białka, możliwe jest wystąpienie reakcji alergicznych w związku z nadwrażliwością. Do objawów takich reakcji należą: pokrzywka, wysypka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, spadek ciśnienia krwi i anafilaksja. W przypadku wystąpienia tych objawów, należy natychmiast przerwać podawanie leku.
- Podczas wytwarzania leków z krwi lub osocza ludzkiego podejmowane są środki mające zapobiec przenoszeniu zakażeń na pacjentów. Do środków tych należy staranny dobór dawców krwi i osocza, wykluczający osoby potencjalnie zakażone, a także badanie poszczególnych donacji i puli osocza na obecność wirusów lub innych czynników zakaźnych. W procesie przetwarzania krwi i osocza wytwórcy ponadto uwzględniają czynności, które mogą unieczynnić lub usunąć wirusy. Mimo zastosowania tych środków, podczas podawania leków pochodzących z ludzkiej krwi lub osocza nie można całkowicie wykluczyć ryzyka zakażenia. Dotyczy to również wszelkich nieznanych lub nowych wirusów oraz innych rodzajów zakażeń.

Zastosowane podczas wytwarzania fibrynogenu i trombiny środki ostrożności uznawane są za skuteczne w odniesieniu do takich wirusów otoczkowych jak ludzki wirus niedoboru odporności (HIV), wirus zapalenia wątroby typu B i C oraz w odniesieniu do bezotoczkowego wirusa zapalenia wątroby typu A. Środki te mogą mieć niewielką skuteczność w przypadku parwowirusa B19. Zakażenie parwowirusem B19 może być groźne dla kobiet ciężarnych (zakażenie płodu), a także dla osób z osłabionym układem odpornościowym lub z niektórymi typami niedokrwistości (np. sierpowatą lub hemolityczną).

Osoba należąca do fachowego personelu medycznego odnotuje nazwę i numer serii produktu leczniczego, aby możliwe było wykrycie ewentualnego źródła zakażenia.

Dzieci i młodzież

Dostępne są dane dotyczące dzieci i młodzieży potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku EVICEL w tej populacji.

EVICEL 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, w tym również leków, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Nie są dostępne wystarczające informacje pozwalające na identyfikację szczególnych zagrożeń związanych ze stosowaniem leku EVICEL u kobiet w ciąży lub karmiących piersią. Ponieważ EVICEL stosowany jest podczas zabiegów chirurgicznych, kobiety ciężarne lub karmiące piersią powinny omówić z lekarzem zagadnienia zagrożeń związanych z operacją.

3. Jak stosować lek EVICEL

Lekarz prowadzący leczenie podaje EVICEL podczas zabiegu chirurgicznego. Podczas wykonywanego zabiegu lekarz będzie nakraplał lub rozpylał lek EVICEL na tkankę za pomocą urządzenia aplikującego. Urządzenie to pozwala nanosić równe ilości obydwu składników leku EVICEL w tym samym czasie i zapewnia ich równomierne mieszanie. Jest to ważne dla zapewnienia optymalnego działania leku.

Ilość leku EVICEL, jaką nanosi się, zależy od powierzchni tkanki leczonej podczas operacji. Lek nakrapla się na tkankę w bardzo małych ilościach lub rozpyla krótkimi seriami (0,1–0,2 ml) w celu wytworzenia cienkiej, równej warstwy. Jeżeli nałożenie pojedynczej warstwy leku EVICEL nie zahamuje całkowicie krwawienia, można nałożyć drugą warstwę.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Za związane z zastosowaniem leku EVICEL uznano niżej wymienione działania niepożądane, które wystąpiły w trakcie badań klinicznych:

Najczęstsze działania niepożądane

- Wyciek wodnisty z rany lub nosa (wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) z rany lub wyciek PMR z nosa). Wymienione działania niepożądane występują często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów).
- Ból głowy, nudności i wymioty (w wyniku wodniaka podtwardówkowego, czyli nagromadzenia PMR w przestrzeni podtwardówkowej). Wymienione działania niepożądane występują niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów).
- Gorączka lub długotrwałe zaparcia, wzdęcia z oddawaniem wiatrów (w wyniku obecności ropnia w jamie brzusznej). Wymienione działania niepożądane występują często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów).
- Gromadzenie się płynu mózgowo-rdzeniowego między tkankami otaczającymi oponę twardą z powodu wycieku płynu, który normalnie otacza mózg (rzekoma przepuklina oponowa). Wymienione działanie niepożądane występuje niezbyt często (może wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów).
- Drętwienie lub ból kończyn, zmiana barwy skóry (w wyniku niedrożności wszczepu lub zakrzepicy). Te działania występują niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób).

Jeśli wystąpią którekolwiek z wymienionych powyżej objawów lub jakiegokolwiek inne objawy mające związek z przeprowadzonym zabiegiem chirurgicznym, należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem lub chirurgiem. Jeśli wystąpią jakiegokolwiek dolegliwości, należy niezwłocznie powiadomić lekarza, nawet jeśli różnią się one od tych wymienionych powyżej.

Inne działania niepożądane

Do innych działań niepożądanych, zgłaszanych jako częste w trakcie badań klinicznych leku EVICEL (tzn. występujących u nie więcej niż 1 na 10 osób) należały: gorączka i problemy z krzepnięciem krwi. Częstość występowania wszystkich tych działań określana jest jako często.

Działaniami niepożądanymi zgłaszanymi jako niezbyt częste w trakcie badań klinicznych leku EVICEL (tzn. u nie więcej niż 1 na 100 osób) były: zapalenie opon mózgowych, nagromadzenie się płynu mózgowo-rdzeniowego w jamach mózgu (wodogłowie), zakażenie, nagromadzenie krwi (krwiak), obrzęk, zmniejszenie stężenia hemoglobiny oraz powikłania związane z raną po zabiegu chirurgicznym (w tym krwawienie lub zakażenie).

EVICEL jest fibrynowym środkiem uszczelniającym. W rzadkich przypadkach (do 1 pacjenta na 1000 osób) fibrynowe środki uszczelniające mogą wywoływać reakcje alergiczne. W przypadku reakcji alergicznej może dojść do rozwoju jednego lub więcej z następujących objawów: wysypka, pokrzywka lub bąble pokrzywkowe, ucisk w klatce piersiowej, dreszcze, uderzenia gorąca, bóle

głowy, obniżenie ciśnienia tętniczego, letarg, nudności, niepokój, przyspieszenie rytmu serca, uczucie mrowienia, wymioty lub świszczący oddech. Dotychczas u pacjentów leczonych lekiem EVICEL nie obserwowano występowania reakcji alergicznych.

Istnieje również teoretyczna możliwość wytworzenia u pacjenta przeciwciał skierowanych przeciwko białkom zawartym w produkcie EVICEL. Przeciwciała te potencjalnie mogą zaburzać proces krzepnięcia krwi. Częstość występowania tego rodzaju działania nie jest znana (nie może być określona 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, farmaceucie lub pielęgniarce. 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 EVICEL

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po określeniu „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Fiolki należy przechowywać w pozycji pionowej.

Przechowywać w zamrażarce w temperaturze -18°C lub niższej.

Fiolki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Nie zamrażać ponownie.

Po rozmrożeniu nieotwarte fiolki można przechowywać, chroniąc przed światłem, w temperaturze 2°C-8°C, przez okres nie dłuższy niż 30 dni, bez ich ponownego zamrażania. Na opakowaniu należy odnotować aktualną datę ważności przy przechowywaniu w temperaturze 2°C-8°C, jednak nie może ona przekraczać terminu ważności wydrukowanego przez wytwórcę na pudełku tekturowym i etykiecie. Pod koniec tego okresu produkt należy zużyć lub wyrzucić.

Fibrynogen i trombina są stabilne w temperaturze pokojowej do 24 godzin. Nie należy ponownie umieszczać leku EVICEL w lodówce po osiągnięciu przez niego temperatury pokojowej.

Po wprowadzeniu do aplikatora należy je niezwłocznie zużyć. Niezużyty lek należy wyrzucić po 24 godzinach przechowywania w temperaturze pokojowej.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek EVICEL

Substancje czynne leku to:

Składnik 1: ludzkie białko krzepnięcia zawierające głównie fibrynogen i fibronektynę (50-90 mg/ml)

Składnik 2: ludzka trombina (800-1200 j.m./ml)

Pozostałe składniki leku to:

Składnik 1: argininy chlorowodorek, glicyna, sodu chlorek, sodu cytrynian, wapnia chlorek oraz woda do wstrzykiwań.

Składnik 2: wapnia chlorek, ludzka albumina, mannitol, sodu octan oraz woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek EVICEL i co zawiera opakowanie

Wielkość opakowań

EVICEL jest fibrynowym środkiem uszczelniającym dostępnym w opakowaniach zawierających dwie oddzielne szklane fiołki, z których każda zawiera 1 ml, 2 ml lub 5 ml roztworu, odpowiednio ludzkiego fibrynogenu i ludzkiej trombiny.

EVICEL jest dostępny w następujących opakowaniach: 2 x 1 ml, 2 x 2 ml i 2 x 5 ml. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie w danym kraju.

Oddzielnie dostarczane jest urządzenie do aplikacji oraz odpowiednie dodatkowe końcówki.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca:

Omrix Biopharmaceuticals N.V.
Leonardo Da Vinci Laan 15
B-1831 Diegem
Belgia
Tel.: + 32 2 746 30 00
Faks: + 32 2 746 30 01

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

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

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla fachowego personelu medycznego.

INSTRUKCJA STOSOWANIA

Przed otwarciem opakowania należy zapoznać się z poniższymi informacjami

Produkt EVICEL zawarty jest w sterylnych opakowaniach, jest zatem ważne, aby stosować *jedynie* opakowania nieuszkodzone i nieotwierane (późniejsza sterylizacja nie jest możliwa).

Przechowywanie

Zatwierdzony okres ważności produktu EVICEL wynosi 2 lata dla temperatury przechowywania $\leq -18^{\circ}\text{C}$. Nie należy stosować po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku.

W ciągu 2-letniego okresu ważności, po rozmrożeniu, nieotwarte fiolki można przechowywać, chroniąc przed światłem, w temperaturze $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ (w lodówce), nie dłużej niż 30 dni.

Na tekturowym pudełku w przeznaczonym do tego miejscu należy odnotować datę rozpoczęcia przechowywania w lodówce. Nie zamrażać ponownie.

Składniki fibrynogen i trombina są stabilne w temperaturze pokojowej do 24 godzin, lecz po wprowadzeniu do aplikatora należy je niezwłocznie zużyć.

Fiolki należy przechowywać w pozycji pionowej.

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

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Urządzenie do aplikacji należy przechowywać w temperaturze pokojowej. Nie przechowywać łącznie z fibrynogenem i trombiną.

Rozmrażanie

Fiolki należy rozmrażać w jeden z następujących sposobów:

$2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ (lodówka): rozmrażanie fiolek w ciągu 1 dnia,

$20^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$ (temperatura pokojowa): rozmrażanie fiolek w ciągu 1 godziny,

37°C (np. kąpiel wodna z zastosowaniem zasad aseptyki lub rozgrzewanie fiolki w dłoniach): fiolki należy rozmrażać w ciągu 10 minut i nie należy ich pozostawiać w tej temperaturze na czas dłuższy niż 10 minut lub do momentu całkowitego rozmrożenia. Temperatura nie może przekroczyć 37°C .

Przed zastosowaniem produktu należy doprowadzić go do temperatury w zakresie $20^{\circ}\text{C} - 30^{\circ}\text{C}$.

Przygotowanie

Produkt EVICEL należy nanosić wyłącznie używając aplikatora EVICEL z oznakowaniem CE lub opcjonalnie – dodatkowej końcówki dołączonej do aplikatora. Szczegółowe informacje dotyczące stosowania produktu EVICEL w połączeniu z aplikatorem lub dodatkowymi końcówkami dołączone są do opakowania aplikatora i końcówki. Dodatkowe końcówki powinny być stosowane wyłącznie przez osoby odpowiednio przeszkolone w zakresie zabiegów laparoskopowych, wspomaganych laparoskopowo lub otwartych zabiegów chirurgicznych. Produkt należy przygotować i stosować zgodnie z instrukcjami oraz z zastosowaniem wyrobów zalecanych dla tego produktu.

W celu uniknięcia ryzyka potencjalnie zagrażającego życiu zatoru spowodowanego obecnością powietrza lub gazu produkt EVICEL należy rozpylać, stosując wyłącznie sprężony CO_2 .

Roztwory są klarowne lub nieznacznie opalizujące. Nie należy używać roztworów, które są mętne lub zawierają osad. Postępując zgodnie z zaleceniami zawartymi w ulotce dołączonej do opakowania urządzenia aplikującego, należy pobrać zawartość obydwu fiolek do aplikatora. Obydwie strzykawki

powinny być wypełnione równymi objętościami roztworów i nie powinny zawierać pęcherzyków powietrza. Podczas przygotowywania produktu EVICEL do podania nie stosuje się igieł.

Przed zastosowaniem produktu EVICEL powierzchnię rany należy osuszyć, stosując techniki standardowe (np. okresowe stosowanie kompresu, wacików, zastosowanie urządzeń odsysających).

Podanie produktu poprzez nakrapianie

Końcówkę aplikatora należy utrzymywać jak najbliżej powierzchni tkanki, unikając jednocześnie dotykania tkanki podczas nanoszenia leku. Na leczony obszar należy nanosić pojedyncze krople leku. W razie zablokowania końcówki aplikatora końcówkę cewnika można przycinać w odstępach 0,5 cm.

Podanie aerozolu

Produkt EVICEL należy rozpylać stosując wyłącznie sprężony CO₂.

Należy połączyć krótki przewód aplikatora z męskim zakończeniem łącznika typu Luer lock długiego przewodu gazowego. Należy podłączyć żeński łącznik Luer lock przewodu gazowego (z filtrem bakteriostatycznym 0,2 µm) do regulatora ciśnienia. Regulator ciśnienia powinien być używany zgodnie z zaleceniami producenta.

Stosując produkt EVICEL za pomocą urządzenia rozpylającego należy stosować wartości ciśnienia i odległości od powierzchni tkanki mieszczące się w zakresach zalecanych przez producenta:

Zabieg chirurgiczny	Stosowany zestaw rozpylający	Stosowana końcówka aplikatora	Stosowany regulator ciśnienia	Odległość od tkanki docelowej	Ciśnienie aerozolu
Otwarty zabieg chirurgiczny	Urządzenie aplikacyjne EVICEL	6 cm końcówka elastyczna	Regulator ciśnienia Omrix	10 – 15 cm (4 – 6 in)	20 – 25 psi (1,4 – 1,7 bara)
		35 cm końcówka sztywna			
		45 cm końcówka elastyczna			
Procedury laparoskopowe		35 cm końcówka sztywna		4 – 10 cm (1,6 – 4 in)	15 – 20 psi (1,0 – 1,4 bara)
		45 cm końcówka elastyczna			20 psi (1,4 bara)

Nanoszenie leku na powierzchnię tkanki należy wykonywać w krótkich seriach (o objętości 0,1-0,2 ml) służących wytworzeniu cienkiej, równomiernej warstwy. Produkt EVICEL tworzy przejrzystą powłokę w miejscu podania.

Ze względu na możliwość wystąpienia zatoru gazowego, podczas rozpylania produktu EVICEL należy monitorować zmiany ciśnienia krwi, tętna, wysycenia tlenem oraz końcowo-wydechowego stężenia CO₂.

Usuwanie produktu

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