

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EVICEL soluții pentru etanșare

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Substanțele active sunt următoarele:

	Flacon de 1 ml	Flacon de 2 ml	Flacon de 5 ml
Componenta 1 Proteine umane care au proprietatea de a coagula conținând în principal fibrinogen și fibronectină *	50 – 90 mg	100 – 180 mg	250 – 450 mg
Componenta 2 Trombină umană	800 – 1200 UI	1600 – 2400 UI	4000 – 6000 UI

* Cantitatea totală de proteină este de 80 – 120 mg/ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluții pentru etanșare.

Soluții clare sau ușor opalescente.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

EVICEL este indicat la adulți ca tratament adjuvant în intervențiile chirurgicale în care tehnicile chirurgicale tradiționale sunt insuficiente, pentru îmbunătățirea hemostazei (vezi pct. 5.1).

În cadrul chirurgiei vasculare EVICEL este indicat la adulți ca adjuvant al suturii pentru obținerea hemostazei și pentru etanșarea tranșei de sutură la închiderea durei mater.

4.2 Doze și mod de administrare

Folosirea EVICEL este rezervată numai pentru chirurgii cu experiență care au fost instruiți în ceea ce privește utilizarea EVICEL.

Doze

Volumul de EVICEL care va fi aplicat și frecvența de aplicare trebuie întotdeauna ajustate în funcție de nevoile clinice ale pacientului.

Dozele care vor fi aplicate variază, de exemplu, în funcție de tipul de intervenție chirurgicală, de mărimea ariei pe care se aplică și de modul de aplicare dorit, precum și de numărul de aplicări. Aplicarea medicamentului trebuie individualizată de medicul curant. În studiile clinice controlate legate de utilizarea în chirurgia vasculară, doza individuală a fost de până la 4 ml; pentru etanșarea tranșei de sutură la închiderea durei mater s-au folosit doze de până la 8 ml, în timp ce pentru cele legate de utilizarea în chirurgia retroperitoneală sau intraabdominală, doza individuală a ajuns până la

10 ml. Totuși, pentru unele proceduri (de exemplu, pentru traumatisme hepatice), pot fi necesare volume mai mari.

Volumul inițial de medicament care va fi aplicat într-o anumită regiune anatomică sau pe o anumită arie țintă trebuie să fie suficient pentru a acoperi toată suprafața dorită. La nevoie, aplicarea se poate repeta.

Mod de administrare

EVICEL este pentru administrare lezională.

Pentru instrucțiuni privind prepararea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6. Acest medicament trebuie administrat numai cu respectarea instrucțiunilor și cu dispozitivele recomandate pentru acest medicament (vezi pct. 6.6).

Înainte de aplicarea EVICEL, suprafața leziunii trebuie uscată prin metodele standard (de exemplu, prin aplicarea intermitentă a compreselor, tampoanelor, utilizarea dispozitivelor de aspirare).

Pentru a evita riscul de embolism aerian sau gazos cu potențial letal, EVICEL trebuie aplicat prin pulverizare utilizând numai CO₂ gazos presurizat. Pentru aplicarea prin pulverizare, vezi pct. 4.4. și 6.6 pentru recomandările specifice cu privire la presiunea și distanța de la suprafața țesutului necesare în funcție de procedura chirurgicală și de lungimea vârfului aplicator.

Copii și adolescenți

Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8 și 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

4.3 Contraindicații

EVICEL nu trebuie aplicat intravascular.

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții menționați la pct. 6.1.

Aplicarea prin pulverizare a EVICEL nu este indicată în cadrul metodelor endoscopice. Vezi pct. 4.4 pentru indicațiile din cadrul laparoscopiei.

EVICEL nu trebuie utilizat pentru etanșarea tranșei de sutură la închiderea durei mater, dacă există dehiscențe mai mari de 2 mm după suturare.

EVICEL nu trebuie utilizat ca adeziv pentru fixarea bandajelor durale.

EVICEL nu trebuie utilizat pentru etanșare atunci când dura mater nu poate fi suturată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

EVICEL este numai pentru administrare lezională. Acesta nu trebuie aplicat intravascular.

Dacă din greșeală medicamentul se aplică intravascular, pot apărea complicații tromboembolice potențial letale.

Au existat cazuri de embolism aerian sau gazos cu potențial letal datorită utilizării dispozitivelor tip spray care folosesc regulator de presiune pentru a administra EVICEL. Acest eveniment pare să fie

legat de utilizarea dispozitivului tip spray, la presiuni mai mari decât cele recomandate și/sau în imediată apropiere a suprafeței țesutului.

Aplicarea prin pulverizare a EVICEL se utilizează numai dacă este posibilă evaluarea cu exactitate a distanței de pulverizare, în special în timpul procedurilor laparoscopice. Distanța de pulverizare de la suprafața țesutului și presiunea CO₂ trebuie să fie în intervalele recomandate de fabricant (a se vedea tabelul de la pct. 6.6 cu privire la presiune și distanță).

Când pulverizați EVICEL, trebuie monitorizate modificările tensiunii arteriale, pulsului, saturației oxigenului și a presiunii parțiale a CO₂ în aerul terminal-expirator din cauza posibilității apariției unei embolii gazoase.

Când utilizați vârfuri accesorii pentru dispozitivul de aplicare al acestui medicament, trebuie respectate instrucțiunile pentru utilizarea acestora.

Înainte de administrarea EVICEL, asigurați-vă că restul porțiunilor corpului (în afara regiunii la nivelul căreia se face aplicarea) sunt suficient protejate (acoperite), pentru a preveni aderarea țesuturilor în zone nedorite.

EVICEL se va aplica sub forma unui strat subțire. Grosimea excesivă a cheagului poate afecta în mod negativ eficacitatea medicamentului și procesul de vindecare a plăgii.

Nu sunt disponibile date adecvate care să susțină utilizarea medicamentului pentru aderarea țesuturilor, aplicarea printr-un endoscop flexibil pentru tratamentul hemoragiilor sau anastomozelor gastro-intestinale.

La fel ca în cazul altor medicamente care conțin proteine, sunt posibile reacții de hipersensibilitate de tip alergic. Semnele reacțiilor de hipersensibilitate includ papule urticariene, urticarie generalizată, senzație de constricție toracică, respirație șuierătoare („wheezing”), hipotensiune arterială și anafilaxie. Dacă apar aceste simptome, administrarea trebuie întreruptă imediat.

În caz de șoc, trebuie aplicat tratamentul medical standard pentru șoc.

Utilizarea EVICEL pentru etanșarea tranșei de sutură durală asociată cu implanturi din materiale sintetice sau bandaje durale nu a fost evaluată în cadrul studiilor clinice.

Utilizarea EVICEL la pacienți tratați cu radioterapie în termen de 7 zile de la intervenția chirurgicală nu a fost evaluată. Nu se cunoaște dacă radioterapia poate afecta eficacitatea soluțiilor de etanșare pe bază de fibrină, atunci când sunt utilizate pentru etanșarea tranșei de sutură la închiderea durei mater.

Înainte de aplicarea EVICEL pentru a etanșa tranșa de sutură durală, trebuie să se obțină o hemostază completă.

Nu a fost studiată utilizarea EVICEL pentru etanșare în procedurile transsfenoidale și otoneurochirurgicale.

Măsurile standard pentru prevenirea infecțiilor rezultate în urma folosirii de medicamente preparate din sânge uman sau plasmă umană includ selectarea donatorilor, monitorizarea donațiilor individuale și a rezervelor de plasmă pentru markerii specifici de infecție și includerea unor etape eficiente de producție pentru inactivarea/îndepărtarea virusurilor. În ciuda acestor măsuri, când sunt administrate medicamente derivate din sânge/plasmă umană, nu se poate exclude complet posibilitatea de transmitere a unor agenți infecțioși. Afirmatia este aplicabilă și virusurilor necunoscute sau nou apărute și altor agenți patogeni.

Măsurile folosite sunt considerate eficiente contra unor virusuri capsulate, cum sunt HIV, virusul hepatitei de tip C și B, precum și virusul necapsulat al hepatitei de tip A. Măsurile folosite pot avea eficacitate limitată contra unor virusuri necapsulate, cum ar fi parvovirusul B19. Infecția cu

parvovirusul B19 poate fi gravă în cazul femeilor gravide (infecție fetală) și pentru persoanele cu imunodeficiență sau eritropoieză crescută (de exemplu, în anemia hemolitică).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Similar produselor comparabile sau soluțiilor de trombină, medicamentul se poate denatura după expunerea la soluții care conțin alcoolii, iod sau metale grele (de exemplu, soluții antiseptice). Aceste substanțe trebuie îndepărtate pe cât posibil înainte de aplicarea medicamentului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Siguranța în administrare a soluțiilor de etanșare/hemostaticelor pe bază de fibrină în sarcină sau alăptare nu a fost confirmată în studii clinice controlate. Studiile experimentale efectuate la animale, sunt insuficiente pentru a evalua siguranța în administrare cu privire la funcția de reproducere, dezvoltarea embrionului sau fătului, evoluția sarcinii și evoluția perinatală și postnatală. Prin urmare, medicamentul trebuie administrat femeilor gravide sau care alăptează numai dacă este absolut necesar.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În cazuri rare, la pacienții tratați cu soluții de etanșare/hemostatice pe bază de fibrină pot apărea reacții de hipersensibilitate sau alergice (care pot include angioedem, senzații de arsură și înțepături la locul de aplicare, bronhospasm, frisoane, hiperemie facială, urticarie generalizată, cefalee, papule urticariene, hipotensiune arterială, letargie, greață, senzație de neliniște, tahicardie, senzație de apăsare în piept, furnicături, vărsături, respirație șuierătoare („wheezing”). În cazuri izolate, aceste reacții evoluează până la anafilaxie severă. Astfel de reacții pot fi observate mai ales atunci când preparatul se aplică în mod repetat sau se administrează pacienților care prezintă hipersensibilitate la compuşii medicamentului.

Rar, se pot dezvolta anticorpi la componentele soluțiilor de etanșare/hemostatice pe bază de fibrină.

Injecția intravasculară accidentală ar putea duce la evenimente tromboembolice și coagulare intravasculară diseminată (CID), existând și riscul de reacție anafilactică (vezi pct. 4.4).

Cazurile de embolism aerian sau gazos cu potențial letal s-au produs la utilizarea dispozitivelor de tip spray care folosesc regulator de presiune pentru a administra EVICEL. Acest eveniment pare să fie legat de utilizarea dispozitivului tip spray la presiuni mai mari decât cele recomandate și/sau în imediata apropiere a suprafeței țesutului.

Pentru siguranța față de agenții transmisibili, vezi pct. 4.4.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Tabelul prezentat mai jos respectă clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO și nivelul termenului preferat). Frecvențele au fost evaluate conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Termen preferat	Frecvență
<i>Reacții adverse în studiile de chirurgie retroperitoneală sau intraabdominală</i>		
Infecții și infestări	Abces abdominal	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Pirexie	Frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	Coagulopatie	Frecvente
<i>Reacții adverse în studiul de chirurgie vasculară</i>		
Infecții și infestări	Infectarea grefonului, infecție stafilococică	Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	Hematom	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edeme periferice	Mai puțin frecvente
Investigații diagnostice	Scăderea hemoglobinei	Mai puțin frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Hemoragie la locul inciziei Ocluzie de grefon vascular Plagă Hematom postintervențional Complicații ale plăgilor postoperatorii	Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente
<i>Reacții adverse în studii de neurochirurgie</i>		
Infecții și infestări	Meningită	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Pseudomeningocel Hipotensiune intracraniană (pierdere de lichid cefalorahidian) Rinoree cu lichid cefalorahidian Cefalee Hidrocefalie Higromă subdurală	Mai puțin frecvente Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	Hematom	Mai puțin frecvente

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Frecvența reacțiilor adverse în studiile de chirurgie retroperitoneală sau intraabdominală

Printre cei 135 de pacienți la care s-au efectuat intervenții chirurgicale retroperitoneale sau intraabdominale (67 de pacienți au fost tratați cu EVICEL și 68 au reprezentat grupul de control), niciun eveniment advers nu a fost considerat a fi legat în mod cauzal de tratamentul din studiu conform evaluărilor făcute de investigator. Cu toate acestea, 3 evenimente adverse grave (EAG) (un abces abdominal în grupul tratat cu EVICEL și un abces abdominal și un abces pelvin în grupul de control) au fost considerate de către sponsor ca posibil asociate tratamentului din studiu.

Într-un studiu efectuat la un număr de 40 de pacienți copii și adolescenți (20 de pacienți tratați cu EVICEL și 20 de pacienți de control), două evenimente adverse (pirexie și coagulopatie) au fost considerate ca fiind posibil asociate cu EVICEL de către investigator.

Reacții adverse – chirurgie vasculară

Într-un studiu controlat care a inclus 147 de pacienți (75 tratați cu EVICEL, 72 din grupul de control) la care s-au efectuat proceduri chirurgicale care au inclus folosirea unui grefon vascular, s-a raportat un număr total de 16 subiecți care au suferit reacții adverse de tip tromboză/ocluzie a grefonului în timpul perioadei de studiu. Evenimentele au fost distribuite uniform între grupele de tratament, cu câte 8 cazuri în grupul tratat cu EVICEL și 8 cazuri în grupul de control.

S-a efectuat un studiu de siguranță neintervențional ulterior punerii pe piață, care a inclus 300 de pacienți la care s-au efectuat intervenții chirurgicale vasculare în cadrul cărora s-a utilizat EVICEL. Monitorizarea de siguranță s-a axat pe reacțiile adverse specifice privind permeabilitatea grefei, evenimente trombotice și evenimente hemoragice. Nu s-au raportat reacții adverse în cadrul studiului.

Reacții adverse – neurochirurgie

Într-un studiu controlat care a inclus 139 de pacienți cărora li s-au efectuat intervenții neurochirurgicale electiv (89 tratați cu EVICEL și 50 din grupul de control), 7 subiecți tratați cu EVICEL au prezentat nouă efecte adverse, considerate a avea o posibilă asociere cu medicamentul studiat. Acestea au inclus hipotensiune intracraniană (pierdere de lichid cefalorahidian), rinoree cu lichid cefalorahidian, meningită, cefalee, hidrocefalie, higromă subdurală și hematom.

Incidența pierderii de lichid cefalorahidian și cea a infecțiilor postchirurgicale a fost monitorizată drept criteriu de excludere privind siguranța în cadrul studiului. La 30 de zile postoperator, incidența infecțiilor postchirurgicale a fost similară între cele două grupe de tratament. Pierderea de lichid cefalorahidian postoperatorie a survenit într-un interval de 30 de zile de la tratament la 4/89 (4,5%) din subiecții tratați cu EVICEL (două cazuri de pierdere de lichid cefalorahidian cu vindecare defectuoasă a plăgii și două cazuri de rinoree) și la 1/50 (2,0%) din subiecții tratați prin suturi suplimentare.

La pacienți copii și adolescenți, 1 din 26 de pacienți (3,8%) tratați cu EVICEL a prezentat un eveniment advers grav de pseudomeningocel care a fost evaluat de către Sponsor ca fiind posibil asociat cu EVICEL. În grupul de control, 4 din 14 pacienți (28,6%) au prezentat un pseudomeningocel. (Vă rugăm să consultați pct. 5.1 pentru descrierea studiului)

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: hemostatice locale, combinații, codul ATC: B02BC30

Mecanism de acțiune

Sistemul de adeziune bazat pe fibrină inițiază ultima etapă a coagulării fiziologice a sângelui. Conversia fibrinogenului în fibrină apare prin descompunerea fibrinogenului în monomeri de fibrină și fibrinopeptide. Monomerii de fibrină se agregă și formează cheagul de fibrină. Factorul XIIIa, care

este activat din factorul XIII de către trombină, formează legături cu fibrina. Prezența ionilor de calciu este necesară atât pentru conversia fibrinogenului, cât și pentru formarea legăturilor de fibrină. Pe măsură ce procesul de vindecare progresează, creșterea activității fibrinolitice este indusă de plasmină și este inițiată descompunerea fibrinei în produși de degradare ai fibrinei.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiile clinice care demonstau proprietățile hemostatice și folosirea ca metodă adjuvantă a suturii au fost efectuate la un total de 147 de pacienți (75 tratați cu EVICEL, 72 aparținând grupului de control) la care s-au efectuat intervenții chirurgicale vasculare folosind un grefon de PTFE și la un total de 135 de pacienți (66 tratați cu EVICEL, 69 aparținând grupului de control) la care s-au efectuat intervenții chirurgicale retroperitoneale și intraabdominale.

Eficacitatea EVICEL la etanșarea tranșei de sutură la închiderea durei mater a fost demonstrată la 139 de pacienți (89 tratați cu EVICEL și 50 din grupul de control), cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale de craniotomie/craniectomie.

Copii și adolescenți

Sunt disponibile următoarele date privind administrarea la copii și adolescenți, care susțin eficacitatea și siguranța EVICEL la această grupă de pacienți:

Din cei 135 de pacienți la care s-au efectuat intervenții chirurgicale retroperitoneale și intraabdominale incluși în studiul controlat asupra EVICEL, 4 copii și adolescenți au fost tratați cu EVICEL. Dintre aceștia, 2 au fost copii cu vârstele de 2, respectiv 5 ani, iar 2 au fost adolescenți cu vârsta de 16 ani.

Un studiu clinic randomizat, controlat, desfășurat la copii și adolescenți, de evaluare a siguranței și eficacității EVICEL ca tratament adjuvant pentru hemostază în hemoragiile de țesut moale sau organ parenchimal, a inclus 40 de pacienți (20 tratați cu EVICEL și 20 de pacienți de control). Intervalul de vârstă al pacienților a fost cuprins între 11 luni și 17 ani. Datele din acest studiu au fost în concordanță cu rezultatele studiului anterior în chirurgia retroperitoneală și intraabdominală, în care a fost demonstrată eficacitatea hemostatică neinferioară a EVICEL.

În plus, un studiu clinic randomizat, controlat, desfășurat la copii și adolescenți, de evaluare a siguranței și eficacității EVICEL ca tratament adjuvant, atunci când este folosit pentru sigilarea liniei de sutură în închiderea dura mater pentru a oferi o închidere intraoperatorie etanșă, a inclus 40 de pacienți (26 tratați cu EVICEL și 14 de pacienți de control) care au fost supuși unei proceduri de craniotomie sau craniectomie. Intervalul de vârstă al pacienților din studiu a fost cuprins între 7 luni și 17 ani. Datele din acest studiu sunt în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al EVICEL la pacienți adulți (consultați și pct. 4.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

EVICEL este indicat numai pentru administrare lezională. Administrarea intravasculară este contraindicată. Prin urmare, la om nu au fost efectuate studii de farmacocinetică intravasculară.

Studiile au fost efectuate la iepuri pentru a evalua absorbția și eliminarea trombinei la administrarea pe suprafața lezată a ficatului, urmare a unei hepatectomii parțiale. Folosind trombină marcată radioactiv cu ^{125}I s-a demonstrat absorbția lentă a peptidelor inactive biologic rezultate din descompunerea trombinei, cu atingerea $C_{\max}$ plasmatice după 6-8 ore. La $C_{\max}$, concentrația plasmatică a reprezentat numai 1-2% din doza administrată.

Soluțiile de etanșare/hemostatice pe bază de fibrină sunt metabolizate pe aceleași căi similar cu fibrina endogenă, prin fibrinoliză și fagocitoză.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile efectuate la bacterii pentru determinarea potențialului mutagen au fost negative pentru izolat de trombină, pentru componenta biologic activă (conținând fibrinogen, citrat, glicină, acid tranexamic

și clorhidrat de arginină), izolat de TnBP și de Triton X-100 la toate concentrațiile testate. Toate concentrațiile combinațiilor dintre TnBP și Triton X-100 au fost negative în cadrul evaluărilor efectuate pentru identificarea mutagenității la nivelul celulelor de mamifere, aberațiilor cromozomiale și inducției micronucleare.

După aplicarea locală, absorbția trombinei în plasmă este lentă și constă în principal din produși de degradare ai trombinei care sunt eliminați.

Nu sunt de așteptat nici efecte toxicologice datorate reactivilor detergenților solvenți (TnBP și Triton X-100) folosiți în procedura de inactivare virală, deoarece valorile reziduale sunt sub 5 μg/ml.

Studiile de neurotoxicitate efectuate pentru EVICEL au confirmat că administrarea subdurală la iepuri nu a fost asociată cu nicio dovadă de neurotoxicitate. Observațiile neuro-comportamentale efectuate timp de 14±1 zile nu au evidențiat nicio anomalie. Nu au fost observate niciun semn macroscopic major de intoleranță locală și nicio modificare macroscopică legată de tratament. Analiza lichidului cefalorahidian nu a identificat niciun semn major de inflamație.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Flacon cu fibrinogen uman

Clorhidrat de arginină

Glicină

Clorură de sodiu

Citrat de sodiu

Clorură de calciu

Apă pentru preparate injectabile

Flacon cu trombină umană

Clorură de calciu

Albumină umană

Manitol

Acetat de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

În timpul perioadei de valabilitate de 2 ani, după decongelare, flacoanele nedeschise pot fi păstrate la 2°C – 8°C și protejate de lumină, timp de cel mult 30 de zile. Flacoanele pot fi păstrate la temperatura camerei timp de cel mult 24 de ore. Până la finalul acestei perioade, medicamentul trebuie folosit sau trebuie eliminat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la congelator la maxim -18°C. A nu se congela.

A se ține flacoanele în cutie pentru a fi protejate de lumină.
Flacoanele trebuie păstrate în poziție verticală.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după decongelare, vezi pct. 6.3. Noua dată de expirare în cazul păstrării la temperatura de 2°C - 8°C trebuie notată pe cutie, dar nu trebuie să depășească data expirării tipărită de fabricant pe cutie și pe etichetă. Până la finalul acestei perioade, medicamentul trebuie folosit sau trebuie eliminat.

După extragerea în dispozitivul de aplicare, medicamentul trebuie folosit imediat.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

EVICEL este furnizat ca pachet conținând două flacoane separate (sticlă de tip I) cu dop din cauciuc (tip I), fiecare conținând câte 1 ml, 2 ml sau 5 ml soluție de fibrinogen uman, respectiv trombină umană.

Dispozitivul de aplicare și vârfurile accesorii adecvate sunt furnizate separat.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiunile de folosire sunt descrise și în prospect, la punctul destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.

Soluțiile trebuie să fie limpezi sau ușor opalescente. Nu folosiți soluții care sunt tulburi sau care prezintă depuneri.

Decongelare

Flacoanele trebuie decongelate prin una din următoarele metode:

la 2°C-8°C (la frigider): flacoanele se decongelează în 1 zi sau

la 20°C-25°C (la temperatura camerei): flacoanele se decongelează în 1 oră sau

la 37°C (de exemplu, baie de apă caldă, cu tehnici antiseptice sau prin încălzirea flacoanelor în mână): flacoanele trebuie decongelate în 10 minute și nu trebuie menținute la această temperatură pentru mai mult de 10 minute sau până la decongelarea completă. Temperatura nu trebuie să depășească 37°C.

Înainte de administrare, medicamentul trebuie să ajungă la 20-30°C.

Asamblarea dispozitivului

EVICEL trebuie aplicat folosind numai dispozitivul EVICEL de aplicare marcat CE și opțional vârful accesorii atașate acestuia. Broșurile care oferă informații detaliate despre folosirea EVICEL, a dispozitivului de aplicare și a vârfulor accesorii opționale sunt furnizate în ambalajul dispozitivului de aplicare și al vârfulor accesorii. Vârfurile accesorii trebuie utilizate numai de către persoane instruite în mod corespunzător în ceea ce privește procedurile chirurgicale laparoscopice, asistate laparoscopic sau procedurile chirurgicale deschise.

Extrageți conținutul celor două flacoane în dispozitivul de aplicare, respectând instrucțiunile de utilizare din ambalajul dispozitivului de aplicare. Ambele seringi trebuie umplute cu volume egale și nu trebuie să conțină bule de aer. Nu este nevoie de ace pentru pregătirea EVICEL în vederea administrării.

Aplicarea prin picurare

Păstrând vârful aplicatorului cât mai aproape de suprafața țesutului, dar fără a atinge țesuturile în timpul aplicării, aplicați picături individuale pe suprafața care trebuie tratată. Dacă vârful aplicatorului se blochează, vârful cateterului se poate scurta cu câte 0,5 cm.

Aplicarea prin pulverizare

Pentru a evita riscul de embolie aeriană sau gazoasă potențial letală, EVICEL trebuie aplicat prin pulverizare folosind numai gaz CO₂ presurizat (vezi tabelul de mai jos).

Regulatorul de presiune trebuie folosit respectând instrucțiunile de utilizare ale producătorului.

Conectați tubul scurt al dispozitivului de aplicare la mufa-tată cu sistem luer de blocare a tubului lung pentru gaz. Conectați sistemul de blocare mamă tip luer al tubului de gaz (cu filtrul bacteriostatic de 0,2 μm) la un regulator de presiune.

Când se aplică EVICEL utilizând un dispozitiv tip spray, trebuie asigurat faptul că se utilizează o presiune și o distanță de la suprafața țesutului în intervalele recomandate de deținătorul autorizației de punere pe piață pentru acest medicament, prezentate în tabelul următor:

Intervenție chirurgicală	Setul de pulverizare care trebuie utilizat	Vârfuri ale aplicatorului care trebuie utilizate	Regulator de presiune care trebuie utilizat	Distanța recomandată față de țesutul țintă	Presiunea de pulverizare recomandată
Chirurgie deschisă	Dispozitiv de aplicare EVICEL	Vârf flexibil de 6 cm	Regulator de presiune Omrix	10 – 15 cm (4 – 6 in)	20 – 25 psi (1,4 – 1,7 bar)
		Vârf rigid de 35 cm			
		Vârf flexibil de 45 cm		4 – 10 cm (1,6 – 4 in)	15 – 20 psi (1,0 – 1,4 bar)
Proceduri chirurgicale laparoscopice		Vârf rigid de 35 cm			
		Vârf flexibil de 45 cm			20 psi (1,4 bar)

Medicamentul trebuie pulverizat pe suprafața țesutului în jeturi scurte (0,1-0,2 ml) pentru a forma un strat subțire, uniform. EVICEL formează o peliculă clară pe suprafața locului de aplicare.

Când pulverizați EVICEL, trebuie monitorizate modificările tensiunii arteriale, pulsului, saturației oxigenului și a presiunii parțiale a CO₂ în aerul terminal-expirator din cauza posibilității apariției emboliei gazoase.

Când utilizați vârful accesoriei pentru acest medicament, trebuie respectate instrucțiunile pentru utilizarea vârfurilor.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Omrix Biopharmaceuticals N.V.
Leonardo Da Vinci Laan 15

B-1831 Diegem
Belgia
Tel: + 32 2 746 30 00
Fax: + 32 2 746 30 01

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 06 octombrie 2008
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 august 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚELOR BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚELOR BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanțelor biologice active

Fibrinogen uman și trombină umană:
Omrix Biopharmaceuticals Ltd.
Plasma Fractionation Institute (Omrix-PFI)
MDA Blood Bank
Sheba Hospital
Ramat Gan 5262000
POB 888
Kiryat Ono 5510801
Israel

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

- **Eliberarea oficială a seriei**

În conformitate cu articolul 114 din Directiva 2001/83/CE, eliberarea oficială a seriei va fi făcută de un laborator de stat sau de un laborator destinat acestui scop.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca

urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului)

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

În conformitate cu decizia Comisiei Europene privind procedura EMEA/H/C/000898/A20/0018, în scopul reducerii riscului de embolism aerian/gazos cu potențial letal la pulverizarea medicamentului cu presiuni mai mari decât cele recomandate și/sau în imediata apropiere a suprafeței țesutului, DAPP trebuie să se asigure că:

- la pulverizarea EVICEL folosind gaz presurizat, gazul trebuie să fie dioxid de carbon, deoarece solubilitatea mai mare în sânge a dioxidului de carbon reduce riscul de embolism;
- EVICEL nu va fi pulverizat prin intermediul unui endoscop, atunci când distanța de siguranță minimă recomandată față de țesut nu poate fi respectată;
- regulatoarele de presiune nu depășesc presiunea maximă de 1,7 bari pentru pulverizarea EVICEL și conțin etichete care precizează presiunea și distanța recomandată.

DAPP trebuie să se asigure că tuturor utilizatorilor aplicării prin pulverizare a acestui medicament li s-au pus la dispoziție:

- etichetele pentru regulatorul de presiune care informează asupra presiunilor și distanțelor corecte în procedurile chirurgicale deschise și laparoscopice
- un card de avertizare care informează asupra presiunilor și distanțelor corecte pentru aplicarea prin pulverizare în procedurile chirurgicale deschise și laparoscopice
- o plăcuță, care să fie aplicată pe tubul pentru aer al dispozitivului, care să prezinte instrucțiunile de utilizare. Dacă plăcuța este furnizată ca parte a medicamentului, acest aspect trebuie să fie inclus în informațiile despre medicament printr-o procedură de modificare

DAPP trebuie să se asigure că, în fiecare stat membru în care Evicel este pus pe piață, tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății care utilizează Evicel li s-a pus la dispoziție un pachet educațional, având ca scop creșterea gradului de informare privind riscul de embolism aerian cu potențial letal dacă medicamentul nu este pulverizat corect și furnizarea de îndrumări privind managementul acestui risc:

- **Pachetul educațional** trebuie să conțină:
 - o Rezumatul caracteristicilor produsului
 - o Secțiunea intitulată „Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății” a ultimei versiuni a prospectului
 - o Materialul de instruire pentru profesioniștii din domeniul sănătății
- **Materialul educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății** va conține informații cu privire la:
 - o riscul de embolism aerian cu potențial letal dacă medicamentul nu este pulverizat corect
 - o utilizarea exclusivă de CO₂ presurizat
 - o limitarea la chirurgia deschisă și laparoscopică privind obligativitatea respectării distanțelor minime de pulverizare:
 - chirurgie deschisă – distanță minimă de 10 cm
 - chirurgie laparoscopică – distanță minimă de 4 cm, dacă se poate evalua cu exactitate distanța de pulverizare
 - o presiunea și distanța de la suprafața țesutului corecte în funcție de tipul de intervenție chirurgicală (deschisă sau laparoscopică)

- cerința de a usca suprafața leziunii prin metodele standard (de exemplu, prin aplicarea intermitentă a compreselor, tampoanelor, utilizarea dispozitivelor de aspirare) înainte de utilizarea acestui medicament
- cerința de a monitoriza cu atenție tensiunea arterială, pulsul, saturația oxigenului și presiunea parțială a CO₂ în aerul terminal-expirator în timpul pulverizării medicamentului, pentru a detecta cazurile de embolism aerian
- tipul de regulator (regulatoare) care trebuie utilizat(e) în conformitate cu recomandările fabricantului și instrucțiunile de utilizare din Rezumatul caracteristicilor medicamentului

Conținutul și formatul exact al materialului educațional și programului educațional, incluzând suporturile de comunicare, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului, vor fi convenite împreună cu autoritatea națională competentă.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE CARTON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EVICEL soluții pentru etanșare
fibrinogen uman, trombină umană

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Substanțele active sunt următoarele:

Componenta 1: 1 flacon care conține 1 ml proteine umane care au proprietatea de a coagula (50 – 90 mg/ml)

Componenta 2: 1 flacon care conține 1 ml trombină umană (800 – 1200 UI/ml).

Substanțele active sunt următoarele:

Componenta 1: 1 flacon care conține 2 ml proteine umane care au proprietatea de a coagula (50 – 90 mg/ml)

Componenta 2: 1 flacon care conține 2 ml trombină umană (800 – 1200 UI/ml).

Substanțele active sunt următoarele:

Componenta 1: 1 flacon care conține 5 ml proteine umane care au proprietatea de a coagula (50 – 90 mg/ml)

Componenta 2: 1 flacon care conține 5 ml trombină umană (800 – 1200 UI/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Fibrinogen uman: clorhidrat de arginină, glicină, clorură de sodiu, citrat de sodiu, clorură de calciu, apă pentru preparate injectabile.

Trombină umană: clorură de calciu, albumină umană, manitol, acetat de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluții pentru etanșare

1 flacon care conține 1 ml proteine umane care au proprietatea de a coagula

1 flacon care conține 1 ml trombină umană

1 flacon care conține 2 ml proteine umane care au proprietatea de a coagula

1 flacon care conține 2 ml trombină umană

1 flacon care conține 5 ml proteine umane care au proprietatea de a coagula

1 flacon care conține 5 ml trombină umană

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare lezională.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se aplica intravascular

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în poziție verticală.
A nu se recongela după decongelare.
A se păstra la congelator la maxim -18°C, în cutie, pentru a fi protejate de lumină. După decongelare, a se păstra flacoanele sigilate în cutie la 2°C-8°C, timp de maxim 30 de zile începând cu data de:

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

EVICEL soluții pentru etanșare
fibrinogen uman:

Componenta 1: Proteine umane care au proprietatea de a coagula 50 – 90 mg/ml

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Pentru administrare lezională.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml
2 ml
5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

A se utiliza ca medicament cu două componente, împreună cu dispozitivul de aplicare furnizat.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

EVICEL soluții pentru etanșare

trombină umană:

Componenta 2: Trombină umană 800 – 1200 UI/ml

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Pentru administrare lezională.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

2 ml

5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

A se utiliza ca medicament cu două componente, împreună cu dispozitivul de aplicare furnizat.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

EVICEL soluții pentru etanșare

fibrinogen uman
trombină umană

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este EVICEL și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați EVICEL
3. Cum să utilizați EVICEL
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează EVICEL
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este EVICEL și pentru ce se utilizează

EVICEL este o soluție pentru etanșare pe bază de fibrină umană disponibilă ca pachet cu două flacoane separate, fiecare conținând câte 1 ml, 2 ml sau 5 ml soluție de fibrinogen uman și respectiv, trombină umană.

Dispozitivul de aplicare și vârfulile accesorii adecvate pentru acesta sunt furnizate separat.

Fibrinogenul este un concentrat de proteine care au proprietatea de a coagula, iar trombina este o enzimă care determină coalescența proteinei coagulante. Astfel, când cele două componente sunt amestecate, se produce coagularea instantanee.

EVICEL este aplicat la adulți în timpul intervențiilor chirurgicale pentru a reduce sângerarea și drenajul în timpul operației și după aceasta.

EVICEL poate fi folosit în chirurgia vasculară și în intervențiile chirurgicale la nivelul peretelui abdominal posterior. De asemenea, EVICEL poate fi folosit ca adjuvant la închiderea etanșă a membranelor cerebrale (dura mater) în timpul neurochirurgiei, când celelalte tehnici chirurgicale sunt insuficiente.

Medicamentul se picură sau se pulverizează pe țesutul secționat, pe care formează un strat subțire care etanșează țesutul și/sau oprește hemoragia.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați EVICEL

Nu utilizați EVICEL

- Dacă sunteți hipersensibil (alergic) la medicamente fabricate din sânge uman sau la oricare dintre celelalte componente ale EVICEL (enumerate la pct. 6). Semnele reacțiilor alergice includ urticarie, erupții pe piele, senzație de apăsare în piept, respirație șuierătoare, scăderea tensiunii arteriale și dificultăți respiratorii. Dacă apar aceste simptome, administrarea trebuie întreruptă imediat.
- EVICEL nu trebuie aplicat intravascular.
- EVICEL nu se utilizează în intervenția chirurgicală pe cale endoscopică. Pentru procedura chirurgicală laparoscopică, vezi recomandările de mai jos.
- EVICEL nu trebuie utilizat pentru etanșarea liniei de sutură în dura mater dacă, după suturare, există spații de peste 2 mm.
- EVICEL nu trebuie utilizat ca adeziv pentru fixarea bandajelor durale.
- EVICEL nu trebuie utilizat ca soluție de etanșare atunci când dura mater nu poate fi suturată.

Atenționări și precauții

- Pentru a evita riscul embolismului aerian sau gazos cu potențial letal, EVICEL trebuie aplicat prin pulverizare utilizând numai CO₂ gazos presurizat.
- Înainte de aplicarea EVICEL, suprafața leziunii trebuie uscată prin metodele standard (de exemplu prin aplicarea intermitentă a compreselor, tamponelor, utilizarea dispozitivelor de aspirare).
- Când EVICEL este aplicat în timpul operației, chirurgul trebuie să se asigure că este aplicat numai pe suprafața țesutului. EVICEL nu trebuie injectat în țesut sau vase de sânge, deoarece poate provoca cheaguri potențial letale.
- Utilizarea EVICEL nu a fost studiată în procedurile care urmează și, prin urmare, nu există nicio informație care să demonstreze că ar prezenta eficacitate în aceste proceduri:
 - lipirea țesuturilor
 - chirurgia la nivelul creierului și măduvei spinării, cu excepția folosirii ca medicament adjuvant la închiderea etanșă a membranelor cerebrale (dura mater)
 - controlarea sângerărilor la nivelul stomacului sau al intestinelor prin aplicarea medicamentului printr-un endoscop (tub)
 - etanșarea plăgilor chirurgicale la nivelul intestinelor
 - etanșarea în procedurile transsfenoidale și otoneurochirurgicale
- Nu se cunoaște dacă radioterapia poate afecta eficacitatea soluțiilor de etanșare pe bază de fibrină, atunci când sunt utilizate pentru etanșarea liniei de sutură în timpul neurochirurgiei.
- Utilizarea EVICEL în timpul neurochirurgiei la pacienți tratați, de asemenea, cu implanturi sau cu bandaje durale nu a fost evaluată în cadrul studiilor clinice.
- Hemoragia trebuie controlată înainte de utilizarea EVICEL pentru a etanșa linia de sutură durală.
- EVICEL se va aplica sub forma unui strat subțire. Grosimea excesivă a cheagului poate afecta în mod negativ eficacitatea medicamentului și procesul de vindecare a plăgii.

Cazurile de embolism aerian sau gazos cu potențial letal s-au produs la utilizarea dispozitivelor de tip spray care folosesc un regulator de presiune pentru a administra EVICEL. Acest eveniment pare să fie legat de utilizarea dispozitivului tip spray la presiuni mai mari decât cele recomandate și/sau în imediata apropiere a suprafeței țesutului. Aplicarea prin pulverizare a EVICEL se utilizează numai dacă este posibilă evaluarea cu exactitate a distanței de pulverizare, în special în timpul procedurii laparoscopice. Distanța de pulverizare de la suprafața țesutului și presiunea trebuie să fie în intervalele

recomandate de fabricant (a se vedea tabelul de la secțiunea Instrucțiuni de utilizare). Când pulverizați EVICEL, trebuie monitorizate modificările tensiunii arteriale, pulsului, saturației oxigenului și a presiunii parțiale a CO₂ în aerul terminal-expirator din cauza posibilității apariției emboliei aeriene sau gazoase. Dispozitivele de pulverizare și vârfurile accesorii sunt livrate cu instrucțiuni de utilizare care conțin recomandări referitoare la intervalele de presiune și distanța față de suprafața țesutului, care trebuie respectate cu atenție.

- Zonele din vecinătate trebuie protejate pentru a asigura aplicarea EVICEL numai pe suprafața care urmează a fi tratată.
- Similar altor medicamente care conțin proteine, sunt posibile reacții de hipersensibilitate de tip alergic. Papulele urticariene, erupțiile pe piele, senzația de apăsare în piept, respirația șuierătoare, scăderea tensiunii arteriale și anafilaxia se numără printre semnele unor astfel de reacții. În cazul în care apar aceste simptome, trebuie întreruptă imediat administrarea.
- Când medicamentele sunt fabricate din sânge sau plasmă umană, sunt luate anumite măsuri pentru a preveni transmiterea infecțiilor la pacienții cărora li se administrează. Astfel de măsuri sunt selecționarea atentă a donatorilor de sânge și plasmă pentru a se asigura că riscul de a fi purtători de infecții este exclus, precum și testarea fiecărui donator și a rezervelor de plasmă pentru depistarea semnelor de virusuri/infecții. Fabricanții acestor medicamente includ și unele etape în procesarea sângelui și plasmei care pot inactiva sau elimina virusurile. În pofida acestor măsuri, când sunt administrate medicamente fabricate din sânge/plasmă umană, nu se poate exclude complet posibilitatea de transmitere a unor agenți infecțioși. Afirmatia este valabilă și în cazul virusurilor necunoscute sau nou apărute și altor tipuri de infecții.

Măsurile luate pentru fabricarea fibrinogenului și trombinei sunt considerate eficiente contra virusurilor cu capsulă lipidică de tipul virusului imunodeficienței umane (HIV), virusurilor hepatitice B și C și virusului necapsulat al hepatitei A. Măsurile luate pot avea eficacitate limitată contra parvovirusului B19. Infecția cu parvovirusul B19 poate fi gravă în cazul femeilor gravide (infecție fetală) și pentru persoanele al căror sistem imunitar este deprimat sau care suferă de anumite forme de anemie (de exemplu, siclemie sau anemie hemolitică).

Profesioniștii din domeniul sănătății vor înregistra denumirea și seria de fabricație a medicamentului, pentru a putea identifica orice posibilă sursă de infecție.

Copii și adolescenți

Sunt disponibile date privind administrarea la copii și adolescenți, care susțin eficacitatea și siguranța EVICEL la această grupă de pacienți.

EVICEL împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Sarcina și alăptarea

Nu sunt disponibile suficiente informații pentru a cunoaște riscurile specifice asociate cu administrarea EVICEL în timpul sarcinii sau alăptării. Totuși, deoarece EVICEL este administrat în timpul intervențiilor chirurgicale, dacă sunteți gravidă sau alăptați, trebuie să discutați despre riscurile globale ale operației cu medicul dumneavoastră curant.

3. Cum să utilizați EVICEL

Medicul curant vă va administra EVICEL în timpul operației. În timpul operației, medicul va picura sau pulveriza EVICEL pe suprafața țesuturilor lezate folosind un dispozitiv de aplicare. Dispozitivul de aplicare permite administrarea simultană a celor două componente EVICEL în cantități egale și

asigură amestecarea omogenă a acestora, lucru important pentru instalarea efectului optim al soluției pentru etanșare.

Cantitatea de EVICEL care va fi aplicată depinde de suprafața de țesut care urmează a fi tratată în timpul operației. Se aplică prin picurare pe țesut în cantități foarte mici sau prin pulverizare în jeturi scurte (0,1 – 0,2 ml), pentru a se obține un strat subțire și uniform. Dacă sângerarea nu se oprește complet după aplicarea unui singur strat de EVICEL, se poate aplica un al doilea strat.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Următoarele reacții adverse ce au apărut în cursul studiilor clinice, au fost considerate ca fiind asociate cu administrarea EVICEL:

Cele mai grave reacții adverse

- Scurgerea de lichid apos din plagă sau pe nas (pierdere de lichid cefalorahidian/rinoree cu lichid cefalorahidian). Reacțiile au fost frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane).
 - Cefalee, greață și vărsături (cauzate de higroma subdurală, adică acumulare de lichid cefalorahidian în spațiul subdural). Reacțiile au fost mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane).
 - Febră sau constipație prelungită, flatulență (cauzate de abcesul abdominal). Reacțiile au fost frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane).
 - Acumularea de lichid cefalorahidian între țesuturile care înconjoară stratul dural din cauza scurgerii de lichid care în mod normal învâluie creierul (pseudomeningocel). Reacția a fost mai puțin frecventă (poate afecta până la 1 din 100 de persoane).
 - Amorteală sau durere la nivelul extremităților, modificarea culorii pielii (cauzate de o ocluzie a grefei sau tromboză)
- Această reacție a fost mai puțin frecventă (poate afecta până la 1 din 100 de persoane).

Dacă manifestați oricare din simptomele de mai sus sau orice alte simptome asociate cu intervenția chirurgicală, contactați imediat medicul curant sau medicul chirurg. Dacă nu vă simțiți bine, informați imediat medicul curant, chiar dacă simptomele diferă de cele descrise anterior.

Alte reacții adverse

Printre alte reacții adverse raportate ca fiind frecvente în timpul studiilor clinice cu EVICEL (adică pot afecta până la 1 din 10 persoane) s-au numărat: febră și dificultăți privind coagularea sângelui. Aceste reacții au avut o frecvență normală.

Printre reacțiile adverse care au fost mai puțin frecvente în timpul studiilor clinice cu EVICEL (adică pot afecta până la 1 din 100 de persoane) s-au numărat: meningită, acumulare de lichid cefalorahidian în cavitățile cerebrale (hidrocefalie), infecție, acumulare de sânge (hematom), inflamație, valori scăzute de hemoglobină și complicații postoperatorii ale plăgii (inclusiv sângerare sau infecție).

EVICEL este o soluție pentru etanșare pe bază de fibrină. Soluțiile pentru etanșare pe bază de fibrină pot provoca reacții alergice rar (până la 1 pacient din 1000). Dacă prezentați o reacție alergică, puteți avea unul sau mai multe din următoarele simptome: erupții pe piele, papule urticariene sau pustule, senzație de apăsare în piept, frisoane, înroșirea feței, dureri de cap, tensiune arterială scăzută, letargie, greață, senzație de neliniște, bătăi rapide ale inimii, furnicături, vărsături sau respirație șuierătoare („wheezing”). Până în prezent, nu au fost raportate reacții alergice la pacienții tratați cu EVICEL.

Există și posibilitatea teoretică de a dezvolta anticorpi la proteinele din EVICEL, care pot interfera cu coagularea sângelui. Aceste reacții au avut o frecvență necunoscută (nu se poate estima pe baza datelor disponibile).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează EVICEL

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și pe cutie, după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Flacoanele trebuie păstrate în poziție verticală.

A se păstra la congelator la maximum -18°C. A se ține flacoanele în cutie pentru a fi protejate de lumină. A nu se reintroduce la congelator.

După decongelare, flacoanele nedeschise se pot păstra la 2°C-8°C, protejate de lumină, pentru maxim 30 de zile, fără a fi congelate din nou în această perioadă. Noua dată de expirare în cazul păstrării la temperatura de 2°C-8°C trebuie notată pe cutie, dar nu trebuie să depășească data expirării tipărită de fabricant pe cutie și pe etichetă. La finalul acestei perioade, medicamentul trebuie folosit sau trebuie eliminat.

Componentele, fibrinogen și trombină, sunt stabile la temperatura camerei pentru maxim 24 de ore. Nu reintroduceți EVICEL în frigider după ce a ajuns la temperatura camerei.

După extragerea în dispozitivul de aplicare trebuie folosite imediat. Eliminați medicamentul neutilizat după 24 ore de păstrare la temperatura camerei.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține EVICEL

Substanțele active sunt următoarele:

Componenta 1: Proteine umane care au proprietatea de a coagula, conținând în principal fibrinogen și fibronectină (50 – 90 mg/ml)

Componenta 2: Trombină umană (800 – 1200 UI/ml)

Celelalte componente sunt:

Componenta 1: clorhidrat de arginină, glicină, clorură de sodiu, citrat de sodiu, clorură de calciu și apă pentru preparate injectabile.

Componenta 2: clorură de calciu, albumină umană, manitol, acetat de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată EVICEL și conținutul ambalajului

Mărimi de ambalaj

EVICEL este o soluție pentru etanșare pe bază de fibrină umană, disponibilă ca pachet cu două flacoane separate din sticlă. Fiecare conține câte 1 ml, 2 ml sau 5 ml soluție de fibrinogen uman și, respectiv, de trombină umană.

EVICEL este disponibil în următoarele mărimi de ambalaj: 2 x 1 ml, 2 x 2 ml și 2 x 5 ml. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în toate țările.

Dispozitivul de aplicare și vârfurile accesorii adecvate pentru acesta sunt furnizate separat.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>
Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

Citiți acest document înainte de a deschide ambalajul

EVICEL este disponibil în ambalaje sterile, de aceea este important să se folosească *numai* ambalaje nedeteriorate care nu au fost încă deschise (nu este posibilă sterilizarea ulterioară).

Păstrare

Perioada de valabilitate aprobată pentru EVICEL este de 2 ani, în condițiile păstrării la $\leq -18^{\circ}\text{C}$. A nu se utiliza după data de expirare înscrisă pe cutie.

În timpul perioadei de valabilitate de 2 ani, după decongelare, flacoanele nedeschise pot fi păstrate la $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ (la frigider) și protejate de lumină, timp de cel mult 30 de zile. Data la care a început păstrarea la frigider trebuie notată pe ambalaj în spațiul special delimitat. A nu se recongela. Componentele fibrinogen și trombină sunt stabile la temperatura camerei timp de cel mult 24 de ore, dar trebuie folosite imediat după extragerea în dispozitivul de aplicare.

Flacoanele trebuie păstrate în poziție verticală.

A nu se utiliza după data de expirare înscrisă pe cutie și etichetă.

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

Dispozitivul de aplicare trebuie păstrat la temperatura camerei, separat de fibrinogen și trombină.

Decongelare

Flacoanele trebuie decongelate prin una din următoarele metode:

$2^{\circ}\text{C}-8^{\circ}\text{C}$ (frigider): flacoanele se decongelează în 1 zi

$20^{\circ}\text{C}-25^{\circ}\text{C}$ (temperatura camerei): flacoanele se decongelează în 1 oră

37°C (de exemplu, baie de apă caldă, cu tehnici antiseptice, sau prin încălzirea flacoanelor în mână): flacoanele trebuie decongelate în 10 minute și nu trebuie menținute la această temperatură pentru mai mult de 10 minute sau până la decongelarea completă. Temperatura nu trebuie să depășească 37°C .

Înainte de administrare, medicamentul trebuie să ajungă la $20^{\circ}\text{C}-30^{\circ}\text{C}$.

Pregătire

EVICEL trebuie aplicat doar folosind dispozitivul EVICEL de aplicare marcat CE și opțional un vârf accesoriu atașat acestuia. Broșurile care oferă informații detaliate despre folosirea EVICEL și a dispozitivului de aplicare și vârfurilor accesorii opționale sunt furnizate în ambalajul dispozitivului de aplicare și al vârfurilor accesorii. Vârfurile accesorii trebuie utilizate numai de către persoane instruite în mod corespunzător în ceea ce privește procedurile chirurgicale laparoscopice, asistate laparoscopic sau procedurile chirurgicale deschise. Medicamentul se reconstituie și se administrează numai conform instrucțiunilor și cu dispozitivele recomandate pentru acest medicament.

Pentru a evita riscul de embolism aerian sau gazos cu potențial letal, EVICEL trebuie aplicat prin pulverizare utilizând numai CO_2 gazos presurizat.

Soluțiile trebuie să fie clare sau ușor opalescente. Nu folosiți soluții care sunt tulburi sau care prezintă depuneri.

Extrageți conținutul celor două flacoane în dispozitivul de aplicare, respectând instrucțiunile de utilizare din ambalajul dispozitivului de aplicare. Ambele seringi trebuie umplute cu volume egale și nu trebuie să conțină bule de aer. Nu este nevoie de ace pentru pregătirea EVICEL în vederea administrării.

Înainte de aplicarea EVICEL, suprafața leziunii trebuie uscată prin metodele standard (de exemplu, prin aplicarea intermitentă a compreselor, tampoanelor, utilizarea dispozitivelor de aspirare).

Aplicarea prin picurare

Păstrând vârful aplicatorului cât mai aproape de suprafața țesutului, dar fără a atinge țesuturile în timpul aplicării, aplicați picături individuale pe suprafața care trebuie tratată. Dacă vârful aplicatorului se blochează, vârful cateterului se poate scurta cu câte 0,5 cm.

Aplicarea de tip spray

EVICEL trebuie aplicat prin pulverizare folosind numai CO₂ presurizat.

Conectați tubul scurt al dispozitivului de aplicare la mufa-tată cu sistem luer de blocare al tubului lung pentru gaz. Conectați sistemul de blocare mamă tip luer al tubului de gaz (cu filtrul bacteriostatic de 0,2 μm) la un regulator de presiune. Regulatorul de presiune trebuie folosit cu respectarea instrucțiunilor de utilizare ale producătorului.

Când se aplică EVICEL utilizând un dispozitiv tip spray, asigurați-vă că se utilizează o presiune și o distanță de la suprafața țesutului în intervalele recomandate de fabricant:

Intervenție chirurgicală	Setul de pulverizare care trebuie utilizat	Vârfuri ale aplicatorului care trebuie utilizate	Regulator de presiune care trebuie utilizat	Distanța față de țesutul țintă	Presiunea de pulverizare
Chirurgie deschisă	Dispozitiv de aplicare EVICEL	Vârf flexibil de 6 cm	Regulator de presiune Omrix	10 – 15 cm (4 – 6 in)	20 – 25 psi (1,4 – 1,7 bar)
		Vârf rigid de 35 cm			
		Vârf flexibil de 45 cm			
Proceduri chirurgicale laparoscopice		Vârf rigid de 35 cm		4 – 10 cm (1,6 – 4 in)	15 – 20 psi (1,0 – 1,4 bar)
		Vârf flexibil de 45 cm			20 psi (1,4 bar)

Medicamentul trebuie pulverizat pe suprafața țesutului în jeturi scurte (0,1-0,2 ml) pentru a forma un strat subțire, uniform. EVICEL formează o peliculă clară pe suprafața zonei de aplicare.

Când pulverizați EVICEL, trebuie monitorizate modificările tensiunii arteriale, pulsului, saturației oxigenului și a presiunii parțiale a CO₂ în aerul terminal-expirator din cauza posibilității apariției emboliei gazoase.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.