

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PRILOGA I**

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

EVARREST matriks z lepilom za tkiva

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Sestavina 1:

humani fibrinogen 8,1 mg/cm<sup>2</sup>

Sestavina 2:

humani trombin 40 i.e/cm<sup>2</sup>.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Vsebuje do 3,0 mmol (68,8 mg) natrija na matriks.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

matriks z lepilom za tkiva

Zdravilo EVARREST je belo do rumeno biološko absorbilno kombinirano zdravilo, ki je izdelano iz fleksibilnega kompozitnega matriksa, obloženega s humanim fibrinogenom in humanim trombinom. Aktivna stran matriksa je videti prahasta, na neaktivni strani pa je izbočen valovit vzorec.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Podporno zdravljenje pri kirurških posegih pri odraslih, kjer standardne kirurške tehnike ne zadoščajo (glejte poglavje 5.1):

- za izboljšanje hemostaze.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo EVARREST lahko uporabljajo samo kirurgi.

#### Odmerjanje

Pri količini in pogostnosti nanosa zdravila EVARREST se je vedno treba ravnati po osnovnih kliničnih potrebah bolnika.

Odmerek za nanos je odvisen od več dejavnikov, med drugim od vrste kirurškega posega, velikosti območja in načina predvidene uporabe ter števila nanosov.

Količina zdravila EVARREST, ki ga boste namestili, je odvisna od površine in mesta krvavitve, ki jo je treba zdraviti. Zdravilo EVARREST nanesete tako, da sega približno 1 do 2 cm čez robove ciljnega krvavečega mesta. Matriks lahko razrežete tako, da njegova velikost in oblika ustrezata velikosti krvavečega mesta.

Uporaba na večjih krvavečih mestih, ki jih ni mogoče prekriti z eno enoto zdravila EVARREST, v kliničnih študijah ni bila preizkušena. Zdravilo EVARREST naj se uporablja le v enem sloju, in sicer tako, da sega približno 1 do 2 cm prek robov rane na nekrvaveče tkivo ali na sosednji matriks EVARREST.

Hkrati lahko zdravite več krvavečih mest na telesu. Skupno je lahko na telesu zdravilo v površini, ki ustreza največ dvema enotama velikosti 10,2 cm × 10,2 cm ali štirim enotam velikosti 5,1 cm × 10,2 cm, saj so dolgoročne izkušnje z uporabo večjih količin zdravila omejene. Uporaba več kot štirih enot zdravila velikosti 10,2 cm × 10,2 cm, več kot štirih enot zdravila velikosti 5,1 cm × 10,2 cm ali uporaba pri bolnikih, ki so že bili zdravljeni z zdravilom EVARREST, še ni bila preučevana.

Če z eno namestitvijo zdravila EVARREST hemostaza še ni dosežena, lahko zdravljenje ponovite.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila EVARREST pri otrocih od rojstva do 18. leta starosti še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

#### Način uporabe

Samo za epilezijsko uporabo.

Za navodila za pripravo zdravila pred nanosom glejte poglavje 6.6. Zdravilo je treba vedno uporabljati skladno z navodili, priporočenimi za to zdravilo (glejte poglavje 6.6).

### **4.3 Kontraindikacije**

- Zdravila EVARREST se ne sme uporabljati intravaskularno.
- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Zdravila EVARREST se ne sme uporabljati za zaustavitev hudih krvavitev iz velikih arterij ali ven, kjer poškodba žilnih sten zahteva poseg z ohranjanjeno prehodnostjo žil in bi bilo zdravilo EVARREST med celjenjem in absorpcijo nenehno izpostavljeno krvnemu pretoku in pritisku.
- Zdravila EVARREST se ne sme uporabljati na predelih telesa, kjer je malo prostora (npr. v, okoli ali v bližini odprtih v kosti ali v predelih med kostmi), saj lahko oteklina stisne živce ali krvne žile.
- Zdravila EVARREST se ne sme uporabljati v prisotnosti aktivnih okužb ali na kontaminiranih predelih, kjer se lahko pojavi okužba.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Samo za epilezijsko uporabo. Zdravila ne uporabljajte intravaskularno.

Če matriks nenamerno namestite intravaskularno, lahko pride do življenjsko nevarnih tromboemboličnih zapletov.

Tako kot pri vseh zdravilih, ki vsebujejo beljakovine so možne alergijske preobčutljivostne reakcije. Znaki preobčutljivostnih reakcij so urtikarija, generalizirana urtikarija, tiščanje v prsih, težko dihanje (sopihanje), hipotenzija in anafilaksa. Če se pojavijo ti simptomi, je treba takoj prenehati z uporabo zdravila. Če pride do šoka, je treba uporabiti standardno medicinsko zdravljenje za primer šoka.

Zdravilo EVARREST se ne sme uporabljati na mestih, kjer so bili za zdravljenje hudih arterijskih krvavitev uporabljeni šivi ali druge mehanske metode podvezovanja.

Za tovrstno uporabo ni na voljo ustreznih podatkov.

Ni zadostnih podatkov za podporo uporabe tega zdravila v nevrokirurgiji ali za nanos skozi prožni endoskop za zdravljenje krvavitve, pri žilnih kirurških posegih ali pri gastrointestinalnih anastomozah.

Tako kot pri vseh vsadkih se lahko pojavi reakcija na tujek.

Zdravilo EVARREST se sme uporabiti samo v enem sloju, da ustrezno pokrije celotno krvaveče mesto in da sega približno 1 cm do 2 cm na nekrvaveče tkivo, kar pripomore k sprijetju na mesto rane. Velikost matriksa EVARREST mora biti omejena na velikost, ki je potrebna za hemostazo.

Zdravilo EVARREST vsebuje do 3,0 mmol (68,8 mg) natrija na matriks. To je treba upoštevati pri bolnikih na dieti s kontroliranim vnosom natrija.

Pri zdravilih, pripravljenih iz človeške krvi in plazme, so potrebni standardni ukrepi za preprečevanje okužb, in sicer izbira darovalcev krvi in plazme, pregledovanje posameznih darovanih količin in zbirov plazme na označevalce okužb, vključitev korakov učinkovite obdelave krvi in plazme, ki lahko viruse inaktivirajo ali odstranijo. Vendar kljub temu pri uporabi zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, ni mogoče povsem izključiti možnosti prenosa okužb. To velja tudi za neznane ali nove viruse in druge patogene.

Uvedeni ukrepi so učinkoviti za viruse z ovojnico, kot so virus humane imunske pomanjkljivosti (HIV), virus hepatitisa B (HBV) in virus hepatitisa C (HCV) ter za virus hepatitisa A brez ovojnice (HAV). Uvedeni ukrepi lahko imajo omejeno vrednost proti virusom brez ovojnice, kot je parvovirus B19. Okužba s parvovirusom B19 lahko resno ogroža nosečnice (okužba ploda) in posameznike z imunsko pomanjkljivostjo ali posameznike z nenormalno eritropoezo (npr. hemolitično anemijo). Za vodenje evidence o uporabljenih serijah je zelo priporočljivo, da se pri vsaki uporabi zdravila EVARREST zabeleži ime in številka serije zdravila, kar omogoča povezavo bolnika s serijo zdravila.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Podobno kot primerljiva zdravila ali raztopine trombina se lahko izdelek spremeni, če je izpostavljen raztopinam, ki vsebujejo alkohol, jod ali težke kovine (npr. antiseptične raztopine). Takšne snovi je treba pred vstavitvijo matriksa odstraniti v največji možni meri.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Varnost fibrinskih lepil/hemostatikov za uporabo med nosečnostjo ali dojenjem ni bila preverjena v nadzorovanih kliničnih preskušanjih. Na podlagi eksperimentalnih študij na živalih ni mogoče oceniti varnosti zdravila v povezavi s sposobnostjo razmnoževanja, razvojem zarodka ali plodu, potekom nosečnosti ter razvojem pred rojstvom in po njem.

Zato se to zdravilo pri nosečnicah in doječih materah uporablja le, če je to nujno potrebno.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Podatek ni potreben.

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila

Pri bolnikih, zdravljenih s fibrinskimi lepili/hemostatiki, se lahko v redkih primerih pojavijo preobčutljivostne ali alergijske reakcije (ki lahko vključujejo angioedem, pekoč občutek in zbadanje na mestu nanosa, bronhospazem, mrzlico, vročinske oblike, generalizirano urtikarijo, glavobol, koprivnico, hipotenzijo, letargijo, navzeo, nemirnost, tahikardijo, tiščanje v prsih, mravljinčenje, bruhanje, težko dihanje). V posameznih primerih so te reakcije napredovale v hudo anafilakso. Pojav

takšnih reakcij je še posebej verjeten pri večkratni uporabi zdravila ali pri bolnikih, pri katerih je znana preobčutljivost na sestavine zdravila.

Redko se lahko pojavijo protitelesa na sestavine fibrinskega lepila ali hemostatika.

Če matriks nenamerno uporabimo intravaskularno, lahko pride do tromboemboličnih zapletov (glejte poglavje 4.4).

Za varnost v zvezi s prenosljivimi povzročitelji glejte poglavje 4.4.

#### Neželeni učinki

Varnostni podatki za zdravilo EVARREST se nanašajo na vrste pooperativnih zapletov, ki so bili običajno povezani s kirurškimi okolji, kjer so izvajali preskušanja, in na osnovne bolezni bolnikov. Pri kliničnih preskušanjih sta bila najpogostejše poročana neželena učinka krvavitev in zvišana raven fibrinogena, najresnejši neželeni učinki pa so bili aspiracija, pljučna embolija in krvavitev.

Zdravilo EVARREST so uporabili za zdravljenje krvavitev iz mehkih tkiv pri retroperitonealnih, intraabdominalnih, medeničnih ali torakalnih kirurških posegih, krvavitev iz odprtih ob šivih pri kardiovaskularnih kirurških posegih ter parenhimskih krvavitev pri kirurških posegih na jetrih ali ledvicah v vseh kliničnih preskušanjih, ki so zajemala 381 oseb, zdravljenih z zdravilom EVARREST, in 272 kontrolnih oseb. Od vključenih oseb je 4,7 % oseb, zdravljenih z zdravilom EVARREST (18 od 381 oseb), in 2,6 % kontrolnih oseb (7 od 272 oseb) imelo enega ali več neželenih učinkov.

V obdobju trženja so z zdravilom EVARREST izvedli študijo varnosti, v katero je bilo vključenih 150 oseb. To je bila prospektivna, randomizirana, kontrolirana, enocentrična študija, ki je spremljala klinično uporabnost zdravila EVARREST v primerjavi s standardno oskrbo (SoC- Standard of Care) pri krvavitvah iz mehkih tkiv pri intraabdominalnih, retroperitonealnih, medeničnih in nekardialnih torakalnih kirurških posegih. Standardna oskrba je bila ročna kompresija ob uporabi topikalnega razgradljivega hemostatika ali brez nje oziroma ob uporabi katere koli druge dopolnilne hemostatske tehnike, ki jo je kirurg uvrščal v svojo standardno oskrbo.

Po kirurškem posegu so osebe v študiji spremljali do odpusta in nato še 30. dan (+/-14 dni) po odpustu. V obdobju spremljanja do 30 dni so ocenili in evidentirali pojavnost trombemboličnih dogodkov, pojavnost dogodkov pooperativnih krvavitev, specifično povezanih s ciljnim mestom krvavitve, in pojavnost zvišanih ravni fibrinogena v krvi.

V skupini z zdravilom EVARREST so poročali o enem (1/75) primeru neželenega učinka globoke venske tromboze.

V kliničnih študijah mehkih tkiv so ocenili imunogenost tako, da so vzorce krvi, odvzete ob izhodišču, v 4. do 6. tednu ter v 8. do 10. tednu po kirurškem posegu, z encimsko-immunskimi testi preiskali za protitelesa proti humanemu trombinu in fibrinogenu. Pri treh osebah od 145 (~2 %) oseb v skupini, zdravljeni z zdravilom EVARREST, so po zdravljenju odkrili zvišanje titra protiteles proti trombinu. Pri dveh osebah od 145 (~1 %) oseb v skupini, zdravljeni z zdravilom EVARREST, so odkrili prehodno zvišanje titrov protiteles proti fibrinogenu, pri čemer so se ravni titrov vrnile na običajne ravni v časovni točki 8. do 10. tedna.

#### Neželeni učinki v obliki preglednice

Podatke iz osmih kliničnih preskušanj z zdravilom EVARREST so združili v integriran nabor podatkov, iz katerega izhajajo pogostnosti pojavljanja, opisane v spodnji preglednici. V integriranih analizah je bilo z zdravilom EVARREST zdravljenih 381 bolnikov, 272 bolnikov pa je prejelo kontrolno zdravljenje.

Vsi neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih, so se pojavljali s pogostnostjo manj kot 1 % (občasni). O največ neželenih učinkih so poročali kot o enkratnih dogodkih: intraabdominalna krvavitev, abdominalna distenzija, anemija, torakalna drenaža, plevralni izliv, abdominalni absces, ascites, globoka venska tromboza, lokalizirana intraabdominalna tekočinska formacija, medoperativna

krvavitev, ishemična črevesna in pljučna embolija, z izjemo zvišanja fibrinogena v krvi (3 neželeni učinki; 0,8 %), anastomozne krvavitve (3 neželeni učinki; 0,8 %) in pooperativne krvavitve (2 neželena učinka; 0,5 %).

Neželeni učinki so navedeni po naslednjih kategorijah in pogostnosti: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); in zelo redki ( $< 1/10.000$ ); neznani (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

**Preglednica 1 Povzetek neželenih učinkov za zdravilo EVARREST**

| Organski sistem po MedDRA                               | Priporočeni izraz                                                                                                                                                                                                                                | Pogostnost                                          |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Žilne bolezni                                           | globoka venska tromboza                                                                                                                                                                                                                          | Občasni                                             |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | Aspiracija<br>Plevralni izliv<br>Pljučna embolija                                                                                                                                                                                                | Občasni<br>Občasni<br>Občasni                       |
| Bolezni prebavil                                        | Napihnjen trebuh<br>Ascites<br>Krvavitev <ul style="list-style-type: none"> <li>• krvavitev iz prebavil</li> <li>• intraabdominalna krvavitev</li> </ul> Lokalizirano nabiranje tekočine v trebuhu<br>Nabiranje tekočine okoli trebušne slinavke | Občasni<br>Občasni<br>Občasni<br>Občasni<br>Občasni |
| Preiskave                                               | Zvišana raven fibrinogena v krvi                                                                                                                                                                                                                 | Občasni                                             |
| Poškodbe in zastrupitve ter zapleti pri posegih         | Krvavitev po operaciji<br>Krvavitev med operacijo<br>Anastomozna krvavitev                                                                                                                                                                       | Občasni<br>Občasni<br>Občasni                       |

Opis izbranih neželenih učinkov

#### Pljučna embolija

Po vsakem večjem kirurškem posegu lahko nastanejo krvni strdki, vključno s strdki, ki lahko po krvnih žilah potujejo v druge dele telesa, še posebej pljuča (pljučni embolus). V kliničnih preskušanjih z zdravilom EVARREST niso opazili razlike med zdravilom EVARREST in kontrolnimi skupinami glede pojavnosti trombotičnih dogodkov, kar trenutno ne kaže na zvišano tveganje pri uporabi zdravila EVARREST. Zaradi narave kirurških posegov in fiziološkega odziva na kirurško travmo pri vseh operiranih osebah obstaja tveganje za pojav tromboembolije.

#### Globoka venska tromboza

Splošna pojavnost globoke venske tromboze, ki so jo opazili med kliničnimi preskušnji, je bila skladna z objavljenimi podatki in ne kaže na zvišano tveganje za trombotične dogodke pri osebah, zdravljenih z zdravilom EVARREST, vendar pa na osnovi razpoložljivih podatkov tveganja ni mogoče povsem izključiti.

#### Protitelesa proti trombinu

Pri treh osebah od 145 (~2 %) oseb v skupini v kliničnem preskušanju, zdravljeni z zdravilom EVARREST, so po zdravljenju odkrili zvišanje titra protiteles proti trombinu. V nobeni skupini zdravljenja ni noben od bolnikov imel pomembne spremembe titra protiteles proti trombinu ali fibrinogenu.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

O primerih prevelikega odmerjanja niso poročali.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihemoragiki, lokalni hemostatiki, oznaka ATC: B02BC30

#### Mehanizem delovanja

Zdravilo EVARREST vsebuje humani fibrinogen in humani trombin v obliki suhe obloge na površini absorbilne kompozitnega matriksa. V stiku s fiziološkimi tekočinami, npr. krvjo, limfo ali fiziološko raztopino natrijevega klorida, se aktivirata sestavini obloge in z reakcijo fibrinogena in trombina se prične zadnja faza fiziološke koagulacije krvi. Fibrinogen se pretvori v fibrinske monomere, ki spontano polimerizirajo in tvorijo fibrinski strdek, ki drži matriks trdno na površini rane. Fibrin se nato križno poveže z endogenim faktorjem XIII in tako ustvari trdno mehansko stabilno fibrinsko mrežo z dobrimi adhezivnimi lastnostmi.

Kompozitni matriks je sestavljen iz poliglaktina 910 in oksidirane regenerirane celuloze, ki se običajno uporablja kot hemostat. Matriks omogoča fizično podporo in veliko površino za nanos bioloških sestavin in zagotavlja naravno mehansko trdnost izdelku, kar omogoča tvorbo strdkov. Tvorba strdkov pri zdravilu EVARREST je lastnost matriksa; tvori mehansko pregrado do krvavitve in ojača mesto rane. Naravn postopek celjenja se začne, ko se fibrin razgradi in telo absorbira zdravilo; absorpcija naj bi trajala približno 8 tednov, kot je bilo ugotovljeno na primeru glodavcev in svinj.

#### Klinična učinkovitost in varnost

V kliničnih študijah so dokazali hemostazo pri blagih do zmernih krvavitvah mehkega tkiva pri skupno 141 osebah (111 oseb je bilo zdravljenih z matriksom EVARREST, 30 oseb pa je prejelo kontrolno zdravljenje) med abdominalnimi in retroperitonealnimi operacijami ter operacijami medenice in prsnega koša (brez operacij srca). V nadaljnjem preskušanju pri 91 bolnikih (59 oseb je bilo zdravljenih z zdravilom EVARREST in 32 s kontrolnim zdravilom) med abdominalnimi in retroperitonealnimi operacijami ter operacijami medenice in prsnega koša (brez operacij srca) so dokazali hemostazo pri hudih krvavitvah mehkega tkiva. V dveh kliničnih študijah pri 206 bolnikih, ki so imeli kirurški poseg na jetrih (110 bolnikov je bilo zdravljenih z zdravilom EVARREST in 96 bolnikov je bilo zdravljenih s kontrolnim zdravilom), so dokazali hemostatsko učinkovitost pri vztrajni parenhimski krvavitvi.

Izvedena je bila prospektivna, randomizirana, kontrolirana klinična študija, v katero je bilo vključenih 156 oseb (76 oseb, zdravljenih z zdravilom EVARREST, in 80 oseb, zdravljenih s hemostatikom na kolagenskem nosilec), v kateri so dokazali varnost in hemostatsko učinkovitost zdravila EVARREST kot dopolnilnega zdravila pri nadzoru krvavitve med kardiovaskularnim kirurškim posegom.

#### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom EVARREST za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje krvavitev, ki so posledica kirurškega postopka (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo EVARREST je namenjeno samo za epilezijsko uporabo. Intravaskularna uporaba je kontraindicirana. Posledično na ljudeh intravaskularne farmakokinetične študije niso bile izvedene. Študije so bile izvedene na kuncih, kjer so ocenjevali absorpcijo in eliminacijo trombina pri namestitvi na razrezano površino jeter po delni hepatektomiji. Z uporabo <sup>125</sup>I-trombina je bilo dokazano, da je počasna absorpcija biološko neaktivnih peptidov posledica razgradnje trombina, ki je dosegel najvišje koncentracije v plazmi ( $C_{max}$ ) po 6–8 urah. Pri  $C_{max}$  plazemska koncentracija predstavlja le 1 do 2 % uporabljenega odmerka.

Fibrinska lepila/hemostatiki se presnavljajo enako kot endogeni fibrin, s fibrinolizo in fagocitozo.

Ko se biološke sestavine resorbirajo, se sestavini matriksa (poliglaktin 910 in oksidirana regenerirana celuloza) popolnoma resorbirata. Pri študijah na živalih se je zdravilo EVARREST resorbiralo v 56 dneh, ko se je uporabljalo v pričakovanem kliničnem odmerku.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Hemostatska učinkovitost zdravila EVARREST je bila izkazana na številnih živalskih modelih, kjer so med drugimi opazovalnimi dogodki ocenjevali čas do hemostaze in izgubo krvi po zdravljenju. Predklinični podatki o sestavini matriksa na osnovi študij citotoksičnosti, preobčutljivosti, intrakutane reaktivnosti, akutne sistemske toksičnosti, z materialom povzročene pirogenosti, subkronične toksičnosti, genotoksičnosti, vsaditve in hemokompatibilnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Z 90-dnevno študijo na podganah so ocenjevali subkronično sistemsko toksičnost in imunogenost zdravila EVARREST po subkutani vsaditvi in niso opazili znakov toksičnih učinkov in zvišane imunogenosti, ki je povezana z zdravili, ki vsebujejo fibrinska lepila.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

kompozitni matriks (poliglaktin 910 in oksidirana regenerirana celuloza) 20 mg/cm<sup>2</sup>  
argininijev klorid  
glicin  
natrijev klorid  
natrijev citrat  
kalcijev klorid  
humani albumin  
manitol  
natrijev acetat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti.

Ko je vrečka iz folije odprta, lahko zdravilo EVARREST ostane na voljo za uporabo na sterilnem mestu ves čas operativnega postopka.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Matriks z lepilom za tkiva 10,2 cm × 10,2 cm na pladnju (poliester). Pladenj je v vrečki (s poliostrom laminirana aluminijasta folija) z zapiralom. V paketu je 1 matriks z lepilom za tkiva velikosti 10,2 cm x 10,2 cm.

Matriks z lepilom za tkiva 5,1 cm × 10,2 cm na pladnju (poliester). Pladenj je v vrečki (s poliostrom laminirana aluminijasta folija) z zapiralom. V paketu sta 2 matriksa z lepilom za tkiva velikosti 5,1 cm x 10,2 cm.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Navodila za uporabo so opisana tudi v razdelku z informacijami za zdravstvene delavce v Navodilih za uporabo.

- Zdravilo EVARREST je pripravljeno za uporabo, pakirano v sterilni ovojnini in ga je treba uporabljati v skladu s sterilnimi tehnikami v aseptičnih pogojih. Zdravilo s poškodovano ovojnino zavrzite.
- Zdravilo odprite tako, da iz škatle vzamete vrečko iz folije, jo previdno odprete s potegom, pri tem pa preprečite stik z notranjostjo folije ali belim sterilnim pladnjem, na katerem je zdravilo EVARREST.
- Beli sterilni pladenj vzemite iz vrečke in ga položite na sterilno mesto.
- Pladenj trdno držite z roko tako, da je stran z luknjicami obrnjena navzgor, s pomočjo jezičkov ob straneh pladnja pa z drugo roko odstranite zgornji del pladnja.
- Na spodnjem delu pladnja je zdravilo EVARREST, pri čemer je stran z učinkovino usmerjena navzdol. Stran z zdravilno učinkovino je videti prahasta. Stran brez zdravilne učinkovine ima izbočen valovit vzorec.
- Ko zdravilo EVARREST odprete, počakajte, da se posuši. Izdelek lahko ostane na sterilnem mestu, da je na voljo za uporabo ves čas posega. Zdravilo EVARREST se ne prijema na rokavice, klešče ali kirurške instrumente.

#### Uporaba zdravila EVARREST

Zdravilo EVARREST namestite tako, da ga približno tri minute trdno pritiskate z roko.

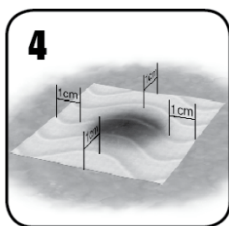
1. S sterilnimi škarpami previdno obrežite zdravilo EVARREST tako, da bo ustrezalo potrebni velikosti in obliki za prileganje ter ohranjanje stika s krvavečim mestom in da bo segalo približno 1 cm do 2 cm prek robov. Ko je zdravilo EVARREST na pladnju, naj bo njena aktivna, bela do rumena prahasta stran obrnjena navzdol.



2. Z mesta, kamor boste namestili zdravilo, odstranite odvečno kri ali tekočino, če je to potrebno za izboljšanje vidljivosti. Vir krvavitve je treba jasno določiti in zagotoviti, da je matriks zdravila EVARREST nameščen neposredno na viru krvavitve, tako da ga povsem prekriva. Zdravilo EVARREST je mogoče uporabiti na mestu aktivne krvavitve.
3. Aktivno stran zdravila EVARREST namestite na krvaveče mesto tako, da omogočite popoln stik s tkivom. Matriks se aktivira ob stiku s tekočino in se prilepi ter prilagodi tkivu.



4. Uporabite zdravilo EVARREST ustrezne velikosti, da ustrezno pokrije celotno krvavečo mesto in da sega približno 1 cm do 2 cm na nekrvaveče tkivo, kar pripomore k sprijetju na mesto rane.



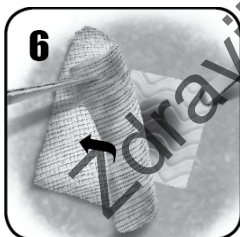
- 5a) Da zagotovite popoln stik zdravila EVARREST s krvavečo površino, nanj pritisnite s suho ali vlažno kirurško gazo ali z blazinicami za laparotomijo.



- 5b) Za zagotavljanje hemostaze z roko nemudoma pritisnite po celotni površini zdravila EVARREST (vključno s področjem prekrivanja) z zadostno silo, da v celoti zaustavite krvavitev. Pritiskajte približno 3 minute, da obvladate krvavitev.



6. Nežno odstranite kirurško gazo ali blazinice za laparotomijo z mesta namestitve, ne da bi pri tem premaknili ali odstranili zdravilo EVARREST ali strdek. Preglejte zdravilo EVARREST in zagotovite, da je hemostaza dosežena in da se na mestu krvavitve matriks ni nagubal. Če niste zadovoljni z namestitvijo zdravila EVARREST, ga odstranite in uporabite novega. Matriks zdravila EVARREST, ki je absorbilen, bo ostal na mestu in se sprijel s tkivom.



7. Mesto namestitve je treba med operacijo pregledovati, da preverite vzdrževanje hemostaze.

#### Ponovno zdravljenje

- Če je matriks z lepilom za tkiva EVARREST prepognjen, zmečkan ali zguban, ga bo morda treba ponovno namestiti. Če niste zadovoljni z namestitvijo zdravila EVARREST, uporabljen matriks odstranite in postopek namestitve ponovite z novim matriksom z lepilom za tkiva EVARREST.

- Če je krvavitev še prisotna, ker krvaveči predel ni dovolj prekrit, lahko uporabite dodatne matrikse EVARREST. Nanesite jih v enem sloju; pazite, da se robovi prekrivajo (približno 1 do 2 cm) z obstoječim matriksom EVARREST.
- Če krvavitev ne preneha zaradi nepopolnega sprijetja s tkivom (krvavitev izpod obveze vztraja), odstranite matriks EVARREST in uporabite novega.
- Če krvavitev po določenem času pritiskanja ne preneha, uporabljeno zdravilo EVARREST matriks z lepilom za tkiva odstranite in preglejte mesto krvavitve. Če niso potrebni nobeni drugi primarni hemostatični ukrepi (npr. standardne kirurške tehnike), zgornji postopek namestitve ponovite z novim matriksom EVARREST.

#### Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 29. september 2013

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) BIOLOŠKE(IH) ZDRAVILNE(IH) UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) BIOLOŠKE(IH) ZDRAVILNE(IH) UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev) biološke(ih) zdravilne(ih) učinkovine (učinkovin)

humani fibrinogen in humani trombin:

Omrix Biopharmaceuticals Ltd.

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

Sheba Medical Center

Ramat Gan 5262000

POB 888

Kiryat Ono 5510801

Izrael

humani fibrinogen:

Omrix Biopharmaceuticals Ltd.

Jerusalem Plant (Omrix-JP)

5 Kiryat Hamada St.,

Ramot Meir Building

Har-Hotzvim P.O.B. 45075

Jerusalem 9777605

Izrael

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Omrix Biopharmaceuticals N. V.

Leonardo Da Vincilaan 15

1831 Diegem

Belgija

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom, uporablja se samo v specializiranih prostorih (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

• **Uradna sprostitev serije:**

V skladu s členom 114 Direktive 2001/83/ES z vsemi dopolnitvami in spremembami, serijo uradno sprosti državni laboratorij ali laboratorij, določen v ta namen

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**

Škatla (10,2 cm × 10,2 cm, 5,1 cm x 10,2 cm) in vrečka iz folije (10,2 cm × 10,2 cm)

**1. IME ZDRAVILA**

EVARREST matriks z lepilom za tkiva

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Zdravilo EVARREST na cm<sup>2</sup> vsebuje  
humani fibrinogen 8,1 mg  
humani trombin 40 i.e.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi:  
kompozitni matriks (poliglaktin 910 in oksidirana regenerirana celuloza)  
argininijev klorid  
glicin  
natrijev klorid  
natrijev citrat  
kalcijev klorid  
humani albumin  
manitol  
natrijev acetat

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Vsebuje en matriks z lepilom za tkiva (10,2 cm × 10,2 cm)

Vsebuje dva matriksa z lepilom za tkiva (5,1 cm x 10,2 cm)  
2 enoti

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

za epilezijsko uporabo  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Omrix Biopharmaceuticals NV  
Leonardo Da Vincilaan 15  
1831 Diegem  
Belgija

**12. ŠTEVILKA(ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/13/868/001

EU/1/13/868/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI</b> |
|--------------------------------------------------|

PC: {števila}

SN: {števila}

NN: {števila}

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

Vrečka iz folije (5,1 cm x 10,2 cm)

**1. IME ZDRAVILA**

EVARREST matriks z lepilom za tkiva

Zdravilo EVARREST na cm<sup>2</sup> vsebuje  
humani fibrinogen 8,1 mg  
humani trombin 40 i.e.

Vsebuje en matriks z lepilom za tkiva (5,1 cm × 10,2 cm)

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Omrix Biopharmaceuticals NV

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

za epilezijsko uporabo  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

EU/1/13/868/002

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## Navodilo za uporabo

### EVARREST matriks z lepilom za tkiva humani fibrinogen/humani trombin

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo EVARREST in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste zdravljeni z zdravilom EVARREST
3. Kako uporabljati zdravilo EVARREST
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila EVARREST
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo EVARREST in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo EVARREST je kombinirano zdravilo iz absorbilnega materiala (matriksa), obloženega s humanim fibrinogenom in humanim trombinom.

Fibrinogen je beljakovina, ki jo pridobijo iz krvi in tvori krvne strdke v prisotnosti encima trombina. Ko se suha prahasta obloga zdravila EVARREST omoči, začneta trombin in fibrinogen nemudoma koagulirati. Nastali fibrinski strdek se vdela v matriks, zaradi česar se zdravilo EVARREST trdno oprime okoliškega tkiva.

Zdravilo EVARREST se uporablja pri kirurških posegih na odraslih bolnikih za ustavitev krvavitve in mezenja krvi med posegom. Nanese se neposredno na tkivo, kjer se trdno sprime in ustavi krvavitev. Matriks po operaciji ostane na mestu in ga telo absorbira.

#### 2. Kaj morate vedeti, preden boste zdravljeni z zdravilom EVARREST:

**Kirurg matriksa EVARREST ne sme uporabljati v naslednjih primerih:**

Zdravilo EVARREST ni primerno za vstavljanje v krvne žile.

Z zdravilom EVARREST ne smete biti zdravljeni, če ste alergični na humani fibrinogen ali humani trombin ali katero koli drugo sestavino tega zdravila (navedene v poglavju 6).

Zdravila EVARREST se ne sme uporabljati na poškodovanih stenah velikih arterij ali ven, kjer je zdravilo izpostavljeno nenehnemu krvnemu pretoku in tlaku.

Zdravilo EVARREST se ne sme uporabljati v zaprtih predelih (npr. znotraj, v okolici ali zraven odprtih ali prehodov v kosteh ali drugih omejenih predelih okoli kosti), kjer lahko pride do otekanja in posledičnega stiskanja živcev ali krvnih žil.

Zdravilo EVARREST se ne sme uporabljati v prisotnosti aktivnih okužb ali na kontaminiranih mestih telesa, saj se lahko pojavi okužba.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred zdravljenjem z zdravilom EVARREST se posvetujte s kirurgom.

Za tovrstno uporabo ni na voljo ustreznih podatkov.

Uporaba zdravila EVARREST v naslednjih posegih še ni bila preučevana, zato ni na voljo nobenih informacij, ki kažejo na njegovo učinkovitost:

- operacija možganov ali hrbtenjače,
- obvladovanje krvavitve v trebušni votlini in črevesju z endoskopsko vstavitvijo zdravila (skozi cev),
- tesnjenje pri kirurških posegih v črevesju.

### Reakcije na tuje

Kot pri vsakem vsadku tudi pri tem obstaja nevarnost za razvoj reakcije na tuji material. To lahko poveča verjetnost težav pri celjenju. Zdravilo EVARREST se sme uporabiti samo v enem sloju, da ustrezno pokrije celotno krvaveče mesto in da sega približno 1 cm do 2 cm na nekrvaveče tkivo, kar pripomore k sprijetju na krvaveče mesto. Velikost matrkisa EVARREST mora biti omejena na velikost, ki je potrebna za ustavitev krvavitve.

### Preobčutljivostne reakcije

Možne so alergijske preobčutljivostne reakcije. Znaki tovrstnih reakcij so koprivnica, izpuščaj, tiščanje v prsih, težko dihanje (sopihanje), hipotenzija in anafilaksa (hitro nastala huda reakcija). Če se ti simptomi pojavijo med operacijo, je treba uporabo zdravila nemudoma prekiniti.

### Prenos povzročiteljev okužb

Če se zdravilo pripravi iz človeške krvi ali plazme, se uvedejo določeni ukrepi v izogib okužbam, ki bi se lahko prenašale na bolnika. To vključuje:

- previdno izbiro darovalcev krvi in plazme za zagotovitev izključitve prenašalcev okužb,
- pregledovanje posameznih darovanih količin in zbirov plazme na znake prisotnosti virusov/okužb,
- vključitev korakov v postopke obdelave krvi in plazme, ki lahko viruse inaktivirajo ali odstranijo.

Vendar kljub tem ukrepom pri uporabi zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, ni mogoče povsem izključiti možnosti prenosa okužb. To velja tudi za neznane ali nove viruse in druge vrste okužb.

Ukrepi, uvedeni v proizvodnji fibrinogena in trombina, so učinkoviti za viruse z ovojnico, kot so virus humane imunske pomanjkljivosti (HIV), virus hepatitisa B in virus hepatitisa C ter za virus hepatitisa A brez ovojnice. Uvedeni ukrepi pa imajo lahko le omejeno vrednost proti virusom brez ovojnice, kot je parvovirus B19. Okužba s parvovirusom B19 lahko resno ogroža nosečnice (okužba ploda) in posameznike z imunsko pomanjkljivostjo ali posameznike z anemijo (npr. anemijo srpastih celic ali hemolitično anemijo).

Za vodenje evidence o uporabljenih serijah je zelo priporočljivo, da se pri vsaki uporabi zdravila EVARREST zabeleži ime in številka serije zdravila.

## Otroci in mladostniki

Zdravilo EVARREST ni priporočljivo za uporabo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

## Druga zdravila in zdravilo EVARREST

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

## Nosečnost, dojenje in plodnost

Ni dovolj razpoložljivih podatkov, da bi vedeli, ali so z uporabo zdravila EVARREST med nosečnostjo ali dojenjem povezana kakršna koli posebna tveganja in ali lahko zdravilo vpliva na plodnost. Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

## Zdravilo EVARREST vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje do 3,0 mmol (68,8 mg) natrija v posameznem matriksu EVARREST. To je treba upoštevati pri bolnikih na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

## 3. Kako uporabljati zdravilo EVARREST

Zdravilo EVARREST uporabi kirurg med operacijo. Tesno se pritisne ob krvaveče tkivo za približno tri minute. Zdravilo EVARREST se aktivira ob stiku s krvjo ali drugo tekočino in se tesno sprime s tkivom. Zdravilo, ki ostane na mestu, telo absorbira v približno osmih tednih.

Zdravilo EVARREST je mogoče razrezati tako, da njegova velikost in oblika ustrezata velikosti krvavečega predela. Velikost uporabljenega zdravila EVARREST je odvisna od površine in lokacije krvavečega mesta, ki ga je treba oskrbeti med operacijo. Zdravilo EVARREST se sme uporabiti samo v enem sloju. Za prekritje celotnega krvavečega mesta se lahko uporabi zdravilo v velikosti dveh enot po 10,2 cm x 10,2 cm ali štirih enot po 5,1 cm x 10,2 cm, tako da se enote na robovih prekrivajo pribl. 1 do 2 cm. Če krvavitev ne preneha, se lahko matriks EVARREST odstrani in namesti novega.

Skupna količina zdravila EVARREST, ki po operaciji ostane v telesu, naj ne preseže velikosti dveh matriksov z lepilom za tkiva v velikosti 10,2 cm x 10,2 cm ali štirih matriksov z lepilom za tkiva v velikosti 5,1 cm x 10,2 cm.

## 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Neželeni učinki, ki so se pojavili med kliničnimi študijami, so bili povezani z uporabo zdravila EVARREST:

### Najresnejši neželeni učinki

#### Krvavitev

- Iz povezave dveh žil (anastomozna krvavitev); pogostnost je bila občasna (lahko se pojavi pri največ 1 od 100 bolnikov).
- Iz želodca (intraabdominalna krvavitev); pogostnost je bila občasna (lahko se pojavi pri največ 1 od 100 bolnikov).
- Med kirurškim posegom (medoperativna krvavitev); pogostnost je bila občasna (lahko se pojavi pri največ 1 od 100 bolnikov).
- Po kirurškem posegu (pooperativna krvavitev); pogostnost je bila občasna (lahko se pojavi pri največ 1 od 100 bolnikov).

Krvni strdki (tromboembolizem)

- v venah, še posebej na nogah (globoka venska tromboza),
- v pljučnih arterijah (pljučna embolija).

Oba učinka sta občasna (lahko se pojavita pri največ 1 od 100 bolnikov).

Nenamerni vdor tekočine v dihalne poti (aspiracija), kopičenje odvečne tekočine v votlini, ki obdaja pljuča; pogostnost je bila občasna (lahko se pojavi pri največ 1 od 100 bolnikov).

Kopičenje tekočine v želodcu, oteklina želodca; pogostnost je bila občasna (lahko se pojavi pri največ 1 od 100 bolnikov).

Kopičenje tekočine v trebušni slinavki; pogostnost je bila občasna (lahko se pojavi pri največ 1 od 100 bolnikov).

Zvišanje ravni fibrinogena v krvi; pogostnost je bila občasna (lahko se pojavi pri največ 1 od 100 bolnikov).

Če opazite simptome, kot so kri pri bruhanju, kri v blatu, kri v drenažni cevi iz vašega trebuha, oteklina ali sprememba barve kože na okončinah, bolečina v prsih, kratka sapa in/ali kateri koli simptom, ki je povezan z operativnim posegom, se nemudoma obrnite na zdravnika ali kirurga.

Zdravilo EVARREST vsebuje komponente fibrinskega lepila. Fibrinska lepila lahko v redkih primerih (pri največ 1 od 1.000 bolnikov) povzročijo alergijsko reakcijo. Če doživite alergijsko reakcijo, se lahko pri vas pojavi eden ali več naslednjih simptomov: podkožna oteklina (angioedem), kožni izpuščaj, urtika (koprivnica), tiščanje v prsih, mrzlica, pordevanje, glavobol, nizek krvni tlak, letargija, slabost, nemir, pospešen srčni utrip, mravljinčenje, bruhanje ali težko dihanje (sopihanje). Če po operaciji opazite katerega koli od teh simptomov, se posvetujte z zdravnikom ali kirurgom. Obstaja tudi teoretična možnost, da razvijete protitelesa na beljakovine v zdravilu EVARREST, ki lahko morebiti vplivajo na strjevanje krvi. Pogostnost tovrstnih dogodkov ni znana (ni je mogoče oceniti na podlagi razpoložljivih podatkov).

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali kirurgom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila EVARREST**

Zdravilo EVARREST shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila EVARREST ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravilo EVARREST shranjujte pri temperaturi do 25 °C in ga ne zamrzujte.

Da bi preprečili aktivacijo zdravila EVARREST pred uporabo, mora biti zdravilo vselej suho.

Vrečka iz folije zdravilo EVARREST ščiti pred vlago in mikrobiološko kontaminacijo.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo EVARREST**

- Učinkovini sta:
  - humani fibrinogen 8,1 mg/cm<sup>2</sup>
  - humani trombin 40 i.e./cm<sup>2</sup>
- Druge sestavine zdravila so:
  - kompozitni matriks (poliglaktin 910 in oksidirana regenerirana celuloza)
  - argininijev klorid
  - glicin
  - natrijev klorid
  - natrijev citrat
  - kalcijev klorid
  - humani albumin
  - manitol
  - natrijev acetat

### **Izgled zdravila EVARREST in vsebina pakiranja**

Zdravilo EVARREST je na voljo kot matriks z lepilom za tkiva velikosti 10,2 cm × 10,2 cm. V paketu je 1 matriks. Zdravilo EVARREST je na voljo tudi kot matriks z lepilom za tkiva velikosti 5,1 cm × 10,2 cm. V paketu sta 2 matriksa.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na izdelovalca:

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL**

### **Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

---

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

### **Navodila za uporabo**

Preberite, preden odprete ovojnino.

### **Ravnanje z zdravilom EVARREST**

Zdravilo EVARREST je pripravljeno za uporabo, pakirano v sterilni ovojnini in je treba z njim ravnati s sterilnimi metodami v aseptičnih pogojih. Zdravilo s poškodovano ovojnino zavrzite.

Zdravilo odprite tako, da iz škatle vzamete vrečko iz folije, jo previdno odprete s potegom, pri tem pa preprečite stik z notranjostjo folije ali belim sterilnim pladnjem, na katerem je zdravilo EVARREST.

Beli sterilni pladenj odstranite iz vrečke in ga položite na sterilno mesto.

Pladenj trdno držite z roko tako, da je stran z luknjicami obrnjena navzgor, s pomočjo jezičkov ob straneh pladnja pa z drugo roko odstranite zgornji del pladnja.

Na spodnjem delu pladnja je zdravilo EVARREST, pri čemer je stran z učinkovinama usmerjena navzdol. Stran z zdravilno učinkovino je videti prahasta. Stran brez zdravilne učinkovine ima izbočen valovit vzorec.

Ko zdravilo EVARREST odprete, počakajte, da se posuši. Izdelek lahko ostane na sterilnem mestu, da je na voljo za uporabo ves čas posega. Zdravilo EVARREST se ne prijema na rokavice, klešče ali kirurške instrumente.

### **Shranjevanje zdravila EVARREST**

Ne uporabljajte po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki.

Shranjujte nedosegljivo otrokom!

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

### **Uporaba zdravila EVARREST**

Samo za epilezijsko uporabo. Zdravilo EVARREST namestite tako, da ga približno tri minute trdno pritiskate z roko.

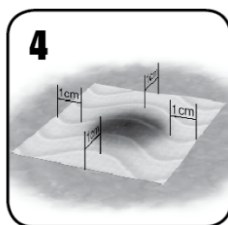
1. S sterilnimi škarpami previdno obrežite zdravilo EVARREST tako, da bo ustrezalo potrebni velikosti in obliki za prileganje ter ohranjanje stika s krvavečim mestom in da bo segalo približno 1 do 2 cm prek robov. Ko je zdravilo EVARREST na pladnju, naj bo njegova aktivna, belo do rumena prahasta stran obrnjena navzdol.



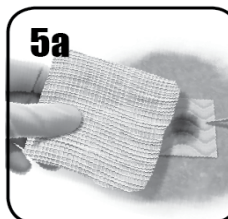
2. Z mesta, kamor boste namestili zdravilo, odstranite odvečno kri ali tekočino, če je to potrebno za izboljšanje vidljivosti. Vir krvavitve je treba jasno določiti in zagotoviti, da je matriks zdravila EVARREST nameščen neposredno na viru krvavitve, tako da ga povsem prekriva. Zdravilo EVARREST je mogoče uporabiti na mestu aktivne krvavitve.
3. Aktivno stran zdravila EVARREST namestite na krvaveče mesto tako, da omogočite popoln stik s tkivom. Matriks se aktivira ob stiku s tekočino in se prilepi ter prilagodi tkivu.



4. Uporabite zdravilo EVARREST ustrezne velikosti, da ustrezno pokrijete celotno krvavečo mesto in da sega približno 1 do 2 cm na nekrvaveče tkivo, kar pripomore k sprijetju na mesto rane.



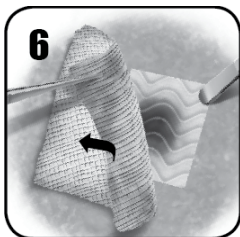
- 5a) Da zagotovite popoln stik zdravila EVARREST s krvavečo površino, nanj pritisnite s suho ali vlažno kirurško gazo ali z blazinicami za laparotomijo.



- 5b) Za zagotavljanje hemostaze z roko nemudoma pritisnite po celotni površini zdravila EVARREST (vključno s področjem prekrivanja) z zadostno silo, da v celoti zaustavite krvavitev. Pritiskajte približno 3 minute, da obvladate krvavitev.



6. Nežno odstranite kirurško gazo ali blazinice za laparotomijo z mesta namestitve, ne da bi pri tem premaknili ali odstranili zdravilo EVARREST ali strdek. Preglejte zdravilo EVARREST in zagotovite, da je hemostaza dosežena in da se na mestu krvavitve matriks ni nagubal. Če niste zadovoljni z namestitvijo zdravila EVARREST, ga odstranite in uporabite novega. Matriks zdravila EVARREST, ki je absorbilen, bo ostal na mestu in se sprijel s tkivom.



7. Mesto namestitve je treba med operacijo pregledovati, da preverite vzdrževanje hemostaze.

#### **Ponovno zdravljenje**

- Če je matriks z lepilom za tkiva EVARREST prepognjen, zmečkan ali zguban, ga bo morda treba ponovno namestiti. Če niste zadovoljni z namestitvijo zdravila EVARREST, uporabljen matriks odstranite in postopek namestitve ponovite z novim matriksom z lepilom za tkiva EVARREST.
- Če je krvavitev še prisotna, ker krvaveči predel ni dovolj prekrit, lahko uporabite dodatne matrikse EVARREST. Nanesite jih v enem sloju; pazite, da se robovi prekrivajo (približno 1 do 2 cm) z obstoječim matriksom EVARREST.
- Če krvavitev ne preneha zaradi nepopolnega sprijetja s tkivom (krvavitev izpod obveze vztraja), odstranite matriks EVARREST in uporabite novega.
- Če krvavitev po določenem času pritiskanja ne preneha, uporabljeno zdravilo EVARREST z lepilom za tkiva odstranite in preglejte mesto krvavitve. Če niso potrebni nobeni drugi primarni hemostatični ukrepi (npr. standardne kirurške tehnike), zgornji postopek namestitve ponovite z novim matriksom EVARREST.

#### **Odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.