

I PRIEDAS



PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EVICEL tirpalai audinių kljams.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Veikliosios medžiagos yra šios:

	1 ml flakonas	2 ml flakonas	5 ml flakonas
1 sudedamoji dalis Krešėjimą skatinantis žmogaus baltymas, kurio sudėtyje yra daugiausia fibrinogeno ir fibronektino*	50–90 mg	100–180 mg	250–450 mg
2 sudedamoji dalis Žmogaus trombinas	800–1 200 TV	1 600–2 400 TV	4 000–6 000 TV

* Bendras baltymo kiekis yra 80–120 mg/ml.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tirpalai audinių kljams.

Skaidrūs arba šiek tiek opalescuojantys tirpalai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

EVICEL naudojamas chirurgijoje kaip pagalbinis gydymo metodas kraujavimui stabdyti, kai nepakanka standartinių chirurginių metodų (žr. 5.1 skyrių).

EVICEL galima naudoti ir kaip papildomą siūlės sutvirtinimo priemonę kraujavimui stabdyti atliekant kraujagyslių operacijas ir siūlės sandarinimui uždarant kietąjį smegenų dangalą.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

EVICEL gali naudoti tik patyrę chirurgai, kurie buvo apmokyti naudoti EVICEL.

Dozavimas

EVICEL kiekis ir naudojimo dažnis visada turi būti nustatomas pagal paciento klinikinius poreikius.

Taikytina dozė priklauso nuo įvairių kintamųjų, taip pat, bet ne tik nuo chirurginės intervencijos rūšies, ploto, kuriame reikia skirti vaistinį preparatą, vaistinio preparato vartojimo būdo bei skyrimo skaičiaus. Kaip naudoti vaistinį preparatą konkrečiu atveju turi spręsti gydantis gydytojas. Kraujagyslių chirurgijos klinikiniuose tyrimuose buvo naudota ne didesnė nei 4 ml individuali dozė, siūlės sandarinimui uždarant kietąjį smegenų dangalą buvo naudojamos iki 8 ml dozės, o retroperitoninio tarpo ar intraabdominalinėje chirurgijoje – ne didesnė nei 10 ml dozė. Kita vertus, tam tikrų procedūrų metu (pvz., esant kepenų traumoms) gali prireikti didesnio vaistinio preparato kiekio.

Vaistinio preparato, skiriamo į pasirinktą anatomicinę vietą arba tikslinio paviršiaus sritį, pradinės dozės kiekio turėtų pakakti visam numatomam plotui padengti. Prireikus, vaistinio preparato skyrimą galima kartoti.

Vartojimo metodas

Vartoti ant pažeistos vietos.

Siekiant išvengti gyvybei pavojingos oro embolijos pavojaus, EVICEL reikia purkšti tik naudojant suslėgtas CO₂ dujas.

Prieš užpurškiant EVICEL, žaizdos paviršiaus plotą reikia standartiniais metodais nusausti (pvz., uždedant ir keičiant kompresus, tamponus, naudojant siurbimo prietaisus).

Preparatą paruošti ir vartoti reikia tik pagal instrukcijas ir su šiam preparatui rekomenduojamais prietaisais.

Žr. 4.4 ir 6.6 skyrius dėl specifinių purškalo rekomendacijų būtinam slėgiui, atstumui nuo audinių per chirurginę procedūrą ir aplikatoriaus antgalio ilgiui.

4.3 Kontraindikacijos

EVICEL negalima skirti į kraujagysles.

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

EVICEL negalima purkšti endoskopinių procedūrų metu. Apie laparoskopiją žr. 4.4 skyrių.

EVICEL negalima naudoti kietojo smegenų dangalo siūlei sandarinti, jeigu susiuvus yra didesni nei 2 mm tarpai.

EVICEL negalima naudoti kaip klijų kietojo smegenų dangalo lopams fiksuoti.

EVICEL negalima naudoti kaip audinių klijų, kai kietojo smegenų dangalo negalima susiūti.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Vartoti tik ant pažeistos vietos. Neskirti į kraujagysles.

Vaistiniam preparatui netyčia patekus į kraujagysles, gali pasireikšti gyvybei pavojų keliančių tromboembolinių komplikacijų.

EVICEL purškimui naudojant purkštuvus su slėgio reguliatoriumi pasitaikė gyvybei pavojų keliančių oro ar dujų embolijų.

Nustatyta, kad šis reiškinys yra susijęs su purkštuvo naudojimu, taikant didesnę už rekomenduojamą slėgį ir (arba) purškiant arti audinių paviršiaus.

EVICEL galima purkšti tik jeigu galima tiksliai nustatyti purškimo atstumą, ypač laparoskopijų metu. Purškimo atstumas nuo audinių ir spaudimas turi būti gamintojo rekomenduojamose ribose (slėgį ir atstumą žr. 6.6 skyriuje esančioje lentelėje).

Purškiant EVICEL, reikia stebėti kraujospūdžio, pulso, prisotinimo deguonimi ir CO₂ kiekio iškvėpimo pabaigoje pokyčius, nes gali pasireikšti oro arba dujų embolija.

Naudojant su šiuo produktu papildomus antgalius, reikia laikytis antgalių naudojimo instrukcijos.

Reikia vartoti EVICEL plonu sluoksniu. Per didelis krešulio storis gali turėti neigiamos įtakos preparato veiksmingumui ir žaizdų gijimo procesui.

Duomenų, patvirtinančių, kad ši vaistinių preparatų galima naudoti audiniams klijuoti, per endoskopą kraujavimui stabdyti ar gastrointestinalinėms anastomozėms, nepakanka.

EVICEL naudojimas kietojo smegenų dangalo siūlės sandarinimui kartu su implantais iš sintetinių medžiagų ar kietojo dangalo lopais nebuvo vertintas klinikiniuose tyrimuose.

EVICEL naudojimas pacientams, kuriems per 7 dienas po operacijos bus taikoma spindulinė terapija, neištirtas. Nežinoma, ar spindulinė terapija gali turėti įtakos fibrino audinių klijų veiksmingumui, kai naudojama siūlės sandarinimui uždariant kietąjį smegenų dangalą.

Prieš naudojant EVICEL kietojo smegenų dangalo siūlės sandarinimui, būtina visiškai sustabdyti kraujavimą.

EVICEL, kaip audinių klijų, naudojimas transfenoidalinių ir otoneurochirurginių procedūrų metu neištirtas.

Prieš naudojant EVICEL, būtina pasirūpinti, kad kūno dalys, ant kurių nereikia skirti vaistinio preparato, būtų pakankamai apsaugotos (pridengtos) ir būtų išvengta audinių sulipimo nepageidaujamose vietose.

Kaip ir naudojant bet kurį kitą baltyminių preparatų, gali pasireikšti alerginio pobūdžio padidėjusio jautrumo reakcijų. Padidėjusio jautrumo reakcijų požymiai yra dilgėlinė, generalizuota dilgėlinė, veržimo pojūtis krūtinės srityje, švokštimas, hipotenzija ir anafilaksija. Pasireiškus šiems simptomams, vaistinio preparato naudojimą būtina nedelsiant nutraukti. Šoko atveju taikomas standartinis šoko gydymas.

Infekcijų, kurias sukelia iš žmogaus kraujo ar plazmos paruošti medicininiai preparatai, tipinės prevencijos priemonės – tai donorų atranka, atskirų donorų kraujo ir plazmos bankų patikrinimas, siekiant nustatyti, ar juose nėra specifinių infekcijos žymenų bei veiksmingi gamybos etapai virusams nukenksminti ir (arba) panaikinti. Nepaisant šių priemonių, skiriant vaistinius preparatus, pagamintus iš žmogaus kraujo ar plazmos, negalima visiškai atmesti infekcijų sukėlėjų perdavimo galimybių. Tai taikytina ir visiems nežinomiems ar naujai atsiradusiems virusams ar kitiems sukėlėjams.

Taikomos priemonės laikomos veiksmingomis tokiems apvaskalą turintiems virusams kaip ŽIV, hepatito C ir hepatito B virusams bei neturinčiam apvaskalo hepatito A virusui. Taikomos priemonės gali būti nepakankamai veiksmingos prieš tokius neturinčius apvaskalo virusus kaip parvovirusas B19. Parvoviruso B19 infekcija gali būti pavojinga nėščiosioms (vaisiaus infekcija) ir asmenims, sergantiems imunodeficitu ar padidėjusia eritropoeze (pvz., hemolizine anemija).

Primygtinai rekomenduojama kiekvieną kartą skiriant EVICEL užrašyti preparato pavadinimą ir serijos numerį, kad visuomet būtų galima nustatyti, kurios serijos preparatas buvo vartojamas kiekvienam pacientui.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Kaip ir kiti panašūs preparatai ar trombino tirpalai, tirpalų, kurių sudėtyje yra alkoholio, jodo ar sunkiųjų metalų (pvz., antiseptiniai tirpalai), paveiktas šis preparatas gali denatūruotis. Prieš skiriant vaistinio preparato šios medžiagos turi būti kuo uoliau pašalintos.

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Fibrino audinių klijų ir (arba) hemostatikų saugumas nėščiosioms ir žindyvėms nėra patvirtintas kontroliuojamais klinikiniais tyrimais. Eksperimentinių tyrimų su gyvūnais atlikta nepakankami, kad būtų galima nustatyti preparato saugumą reprodukciniu, embriono ar vaisiaus vystymosi, nėštumo eigos ir perinatalinio bei postnatalinio vystymosi atžvilgiu. Todėl nėščiosioms ir žindyvėms šio preparato turi būti skiriama tik tada, jei tai neabejotinai būtina.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Duomenys neaktualūs.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Galimos pasireikšti nepageidaujamos reakcijos, susijusios su fibrino audinių klijų naudojimu, išvardytos toliau. Kadangi klinikinių EVICEL tyrimų metu nepasireiškė nė viena šių reakcijų, jų dažnis naudojant EVICEL nėra žinomas.

Fibrino audinių kliais arba hemostatikais gydomiems pacientams retais atvejais gali pasireikšti padidėjusio jautrumo ar alerginės reakcijos (angioedema, deginimas ir graužimas aplikacijos vietoje, bronchų spazmai, šaltkrėtis, veido paraudimas, generalizuota dilgėlinė, galvos skausmas, dilgėlinė, hipotenzija, mieguistumas, pykinimas, nerimastingumas, tachikardija, veržimo pojūtis krūtinės srityje, dilgčiojimas, vėmimas, švokštimas). Pavieniais atvejais šios reakcijos išsivystė į sunkią anafilaksiją. Tokios reakcijos ypač gali pasireikšti preparato skiriant pakartotinai arba preparato sudedamosioms dalims alergiškiems pacientams. Lengvos reakcijos gali būti nuslopintos antihistamininiais preparatais. Jei pasireiškia sunki hipotenzinė reakcija, ją būtina nedelsiant gydyti taikant dabartinius šoko gydymo metodus.

Retais atvejais gali atsirasti antikūnų prieš fibrino klijų (hemostatinių) preparatų sudedamąsias dalis.

Atsitiktinė vaistinio preparato injekcija į kraujagyslę gali sukelti tromboembolinį reiškinį ir diseminuotą intravaskulinę koaguliaciją, taip pat anafilaksinę reakciją (žr. 4.4 skyrių).

Gyvybei pavojinga oro ar dujų embolija įvyko EVICEL purškimui naudojant purkštuvus, kuriuose įmontuotas slėgio reguliatorius. Manoma, kad šis reiškinys susijęs su purkštuvo naudojimu esant didesniai, nei rekomenduojamas, slėgiui ir (arba) naudojimui per arti audinių paviršiaus.

Dėl infekcijų sukėlėjų perdavimo žr. 4.4 skyrių.

Toliau pateiktoje lentelėje nurodyti klinikinių tyrimų metu stebėti nepageidaujami reiškiniai, kurių priežastinis ryšys su gydymu vaistiniu preparatu EVICEL įvertintas kaip galimas. Visų išvardytų reiškinų dažnis buvo dažnas ($>1/100$, $<1/10$).

MedDRA organų sistemų klasė	Pageidautinas terminas
<i>Nepageidaujamos reakcijos retroperitoninio tarpo ar intraabdominalinės chirurgijos tyrimuose</i>	
Infekcijos ir infestacijos	Pilvo abscesas
<i>Nepageidaujamos reakcijos kraujagyslių chirurgijos tyrime</i>	
Infekcijos ir infestacijos	Transplantato infekcija, stafilokokinė infekcija
Kraujagyslių sutrikimai	Hematoma
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Periferinė edema
Tyrimai	Hemoglobino koncentracijos sumažėjimas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Kraujavimas pjūvio vietoje Kraujagyslės transplantato okliuzija Žaizda Poprocedūrinė hematoma Pooperacinė žaizdos komplikacija
<i>Nepageidaujamos reakcijos neurochirurginiame tyrime</i>	
Infekcijos ir infestacijos	Meningitas
Nervų sistemos sutrikimai	Intrakranijinė hipotenzija (smegenų skysčio nutekėjimas) Smegenų skysčio tekėjimas pro nosį Galvos skausmas Hidrocefalija Subduralinė higroma
Kraujagyslių sutrikimai	Hematoma

Nepageidaujamų reakcijų dažnis retroperitoninio tarpo ar intraabdominalinės chirurgijos tyrimuose

Tarp 135 pacientų (67 pacientai buvo gydomi vaistiniu preparatu EVICEL ir 68 – kontroliniu preparatu), kuriems buvo atliktos retroperitoninės ir intraabdominalinės operacijos, tyrėjo vertinimu, nė vienas nepageidaujamas reiškinys nebuvo pripažintas priežastiniu ryšiu susijęs su tiriamuoju gydymu. Tačiau 3 sunkūs nepageidaujami reiškiniai (vienas pilvo abscesas EVICEL grupėje ir vienas pilvo ir vienas dubens abscesas kontrolinėje grupėje), užsakovo manymu, gali būti susiję su tiriamuoju gydymu.

Nepageidaujamos reakcijos – kraujagyslių chirurgija

Kontroliuojamame tyrime su 147 pacientais (75 pacientai buvo gydomi vaistiniu preparatu EVICEL, 72 – kontroliniu preparatu), kuriems atlikta kraujagyslių transplantavimo procedūra, iš viso 16 tiriamųjų tyrimo metu nustatyta transplantanto trombozė / okliuzija. Šie reiškiniai tolygiai pasiskirstė tarp gydymo grupių – po 8 EVICEL ir kontrolinėje grupėje.

Nepageidaujamos reakcijos – neurochirurgija

Kontroliuojamame tyrime, į kurį įtrauktiems 139 pacientams atliktos planinės neurochirurginės procedūros (89 pacientams EVICEL ir 50 – kontrolinėje grupėje), iš viso 7 tiriamiesiems, gydytiems EVICEL, pasireiškė devyni nepageidaujami reiškiniai, kurie buvo laikomi galimai susiję su tiriamuoju vaistiniu preparatu. Tai buvo intrakranijinė hipotenzija (smegenų skysčio nutekėjimas), smegenų skysčio tekėjimas pro nosį, meningitas, galvos skausmas, hidrocefalija, subduralinė higroma ir hematoma.

Smegenų skysčio nutekėjimo ir operacijos vietos infekcijos atvejai tyrimo metu buvo stebimi kaip saugumo vertinamosios baigtys. Praėjus 30 parų po operacijos, operacijos vietos infekcijos atvejų skaičius abiejose

gydymo grupėse buvo panašus. Smegenų skysčio nutekėjimas per 30 parų po operacijos pasireiškė 4 iš 89 (4,5 %) tiriamųjų, gydytų EVICEL (du smegenų skysčio nutekėjimo atvejai su sutrikusiu žaizdų gijimu ir du atvejai su tekėjimu pro nosį) bei 1 iš 50 (2,0 %) tiriamųjų, gydytų papildomomis siūlėmis.

Pranešimai apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokią įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi **nacionaline pranešimo sistema**:

VVKT prie LR SAM

Žirmūnų g. 139A

LT 09120, Vilnius

Tel: 8 800 73568

Faksas: 8 800 20131

El. paštas: NepageidaujamaR@vvkt.lt

Interneto svetainė: www.vvkt.lt

4.9 Perdozavimas

Pranešimų apie perdozavimą negauta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vietiniai hemostatikai, ATC kodas – B02BC

Fibrino adhezijos sistema pradeda paskutinę fiziologinio kraujo krešėjimo fazę. Fibrinogeno virtimas fibrinu pasireiškia fibrinogeno skilimu į fibrino monomerus ir fibrino peptidus. Fibrino monomerai sukimba ir sudaro fibrino krešulį. XIIIa krešėjimo faktorius, kuris yra trombino suaktyvintas iš XIII krešėjimo faktoriaus, prisijungia prie fibrino. Kalcio jonai reikalingi ir fibrinogeno virtimui, ir fibrino jungtims. Progresuojant žaizdos gijimui, plazminas sukelia padidėjusį fibrinolitinį aktyvumą – prasideda fibrino skilimas į fibrino skilimo produktus.

Atlikti klinikiniai tyrimai, kurių metu vaistinis preparatas tirtas kaip kraujavimą stabdanti priemonė ir kaip papildoma siūlės sutvirtinimo priemonė. Juose dalyvavo 147 tiriamieji (75 pacientai EVICEL grupėje, 72 – kontrolinėje grupėje), kuriems atlikta kraujagyslių protezavimo (PTFE protezu) operacija, ir 135 tiriamieji (66 tiriamieji EVICEL grupėje, 69 – kontrolinėje grupėje), kuriems atlikta retroperitoninio tarpo arba intraabdominalinė operacija.

EVICEL veiksmingumas siūlės sandarinimui uždarant kietąjį smegenų dangalą buvo įrodytas 139 pacientams (89 pacientams EVICEL grupėje ir 50 – kontrolinėje grupėje), kuriems buvo atliktos kraniotomijos / kraniektomijos procedūros.

Duomenų per mažai, kad galima būtų patvirtinti EVICEL naudojimo vaikams saugumą ir veiksmingumą. Iš 135 tiriamųjų, kuriems atlikta retroperitoninio tarpo arba intraabdominalinė operacija ir kurie dalyvavo kontroliuojamame EVICEL preparato tyrime, 4 tiriamieji, gydyti EVICEL, buvo 16 metų ar jaunesni. Iš jų 2 buvo 2 ir 5 metų vaikai, o kiti 2 buvo 16 metų paaugliai. Šiuo metu duomenų apie poveikį jaunesniems nei 2 metų vaikams neturima.

5.2 Farmakokinetinės savybės

EVICEL skirtas vartoti tik ant pažeistos vietos. Intravaskulinis skyrimas yra kontraindikuotinas. Todėl intravaskuliniai farmakokinetikos tyrimai su žmonėmis nebuvo atlikti.

Trombino absorbcijai ir eliminacijai įvertinti, atlikti tyrimai su triušiais, uždėjus trombiną ant dėl dalinės hepatektomijos perpjauto kepenų paviršiaus. Naudojant ^{125}I -trombiną, įrodyta, kad lėta biologiškai neaktyvių peptidų, atsiradusių dėl trombino irimo, absorbcija įvyko, pasiekusi $C_{\max}$ plazmoje per 6–8 valandas. $C_{\max}$ plazmos koncentracija sudarė tik 1–2 % pavartotos dozės.

Fibrino klijai ir (arba) hemostatikai yra metabolizuojami tuo pačiu būdu kaip ir endogeninis fibrinas – fibrinolize ir fagocitoze.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Bakterijų mutageniškumo tyrimai buvo neigiami atskirai trombinui, biologiškai aktyviai sudedamajai daliai (kurios sudėtyje yra fibrinogeno, citrato, glicino, traneksaminės rūgšties ir arginino hidrochlorido), atskirai TnBP ir atskirai Triton X-100, visoms tirtoms koncentracijoms. Žinduolių ląstelės mutageniškumui, chromosomų aberacijoms ir branduolėlių indukcijai nustatyti atlikti tyrimai su visų koncentracijų TnBP ir Triton X-100 deriniu taip pat buvo neigiami.

Vietišškai pavartojus trombiną, jo absorbcija į plazmą yra lėta ir susideda daugiausia iš trombino skilimo produktų, kurie yra pašalinami.

Toksikologinis poveikis dėl tirpiklio detergento reagentų (TnBP ir Triton X-100), naudojamų virusų nukenksminimo procedūros metu, nėra tikėtinas, nes liekamieji jų kiekiai sudaro mažiau nei 5 µg/ml.

Neurotoksiškumo tyrimai, atlikti su EVICEL, patvirtino, kad triušiams į subduralinę ertmę paskirtas vaistinis preparatas nesukėlė jokių neurotoksiškumo reiškinių. Neurobihevioristinio stebėjimų metu per 14 ± 1 dieną nepasireiškė jokių neįprastų reiškinių. Nepasireiškė jokių makroskopinių vietinio netoleravimo požymių ir jokių su gydymu susijusių makroskopinių radinių. Smegenų skysčio analizės metu didesnių uždegimo požymių nerasta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Žmogaus fibrinogeno flakonas:

Arginino hidrochloridas

Glicinas

Natrio chloridas

Natrio citratas

Kalcio chloridas

Injekcinis vanduo

Žmogaus trombino flakonas:

Kalcio chloridas

Žmogaus albuminas

Manitolis

Natrio acetatas

Injekcinis vanduo

Kiekviename mililitre yra 11,6–12,9 mg natrio.

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais.

6.3 Tinkamumo laikas

Patvirtintas EVICEL tinkamumo laikas yra 24 mėnesių, laikant $\leq -18^{\circ}\text{C}$ temperatūroje.

Atšildytus neatidarytus flakonus galima laikyti $2-8^{\circ}\text{C}$ temperatūroje saugant nuo šviesos ne ilgiau kaip 30 dienas. Fibrinogeno ir trombino sudedamosios dalys kambario temperatūroje išlieka stabilios ne ilgiau kaip 24 val.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Flakonai turi būti laikomi vertikaliaje padėtyje.

Laikyti šaldiklyje -18°C ar žemesnėje temperatūroje. Flakonus laikykite išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos. Preparatą atšildžius, jo negalima pakartotinai užšaldyti.

Atšildytus neatidarytus flakonus galima laikyti $2-8^{\circ}\text{C}$ temperatūroje saugant nuo šviesos ne ilgiau kaip 30 dienas, daugiau jų nebeužšaldant. Naujasis tinkamumo laikas laikant $2-8^{\circ}\text{C}$ temperatūroje turi būti užrašomas ant kartoninės dėžutės. Pasibaigus šiam laikotarpiui, vaistinį preparatą reikia sunaudoti arba išmesti.

Fibrinogeno ir trombino sudedamosios dalys kambario temperatūroje išlieka stabilios ne ilgiau kaip 24 val., bet įtrauktos į aplikatorių, turi būti nedelsiant sunaudotos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

EVICEL tiekiamas pakuotėje, kurioje yra du guminiams kamšteliais (I tipo) užkimšti flakonai (iš I tipo stiklo), kurių viename yra 1 ml, 2 ml arba 5 ml žmogaus fibrinogeno, o kitame – 1 ml, 2 ml arba 5 ml žmogaus trombino tirpalo.

Aplikatorius ir atitinkami papildomi antgaliai tiekiami atskirai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Naudojimo reikalavimai aprašomi sveikatos priežiūros specialistams skirtoje pakuotės lapelio dalyje.

- **Atšildymas:**

Flakonai atšildomi taip:

$2-8^{\circ}\text{C}$ (šaldytuve): flakonai atšyla per 1 dieną, arba

$20-25^{\circ}\text{C}$ (esant kambario temperatūrai): flakonai atšyla per 1 valandą, arba

37°C (pvz., vandens vonelėje naudojant aseptinę techniką arba flakonus atšildant rankoje): flakonai turėtų atšilti per 10 minučių, šioje temperatūroje jų negalima palikti ilgiau nei 10 minučių ar iki jie visiškai atšyla. Temperatūra negali viršyti 37°C .

Prieš naudojant, vaistinio preparato temperatūra turi siekti $20-30^{\circ}\text{C}$.

- **Ruošimas**

Tirpalai yra skaidrūs arba šiek tiek opalescuojantys. Nenaudoti drumsto ar nuosėdų turinčio tirpalo.

EVICEL skiriama tik naudojant CE ženklą pažymėtą EVICEL aplikatorių. Papildomo aplikatoriaus antgalio naudoti nebūtina. Lapelis, kuriame pateikiami išsamesni vaistinio preparato EVICEL naudojimo su aplikatoriumi ir papildomais antgaliais nurodymai, yra aplikatoriaus ir jo papildomų antgalių pakuotėje. Papildomus antgalius gali naudoti tik asmenys, specialiai apmokyti atlikti laparoskopines, iš dalies laparoskopines arba atviras chirurgines procedūras.

Abiejų flakonų turinį įtraukite į aplikatorių, kaip nurodyta aplikatoriaus pakuotėje pateiktoje naudojimo instrukcijoje. Abu švirkštai užpildomi vienodu vaistinio preparato kiekiu, juose neturi būti oro burbuliukų. EVICEL paruošti naudojimui nereikia adatų.

- **Lašinimas**

Laikydami aplikatoriaus antgalį kuo arčiau audinio paviršiaus, bet neliesdami jo, ant gydomos vietos užlašinkite reikiamą skaičių lašų. Jei aplikatoriaus antgalis užsikemša, kateterio galiuką galima nukirpti 0,5 cm atstumu nuo jo galo.

- **Purškimas**

Siekiant išvengti gyvybei pavojingos oro embolijos, EVICEL reikia purkšti tik naudojant suslėgtas CO₂ (žr. lentelę žemiau).

Trumpąjį aplikatoriaus vamzdelį sujunkite su ilgojo dujų vamzdelio kištukine Luerio jungtimi (angl. *luer-lock*). Prijunkite dujų vamzdelio lizdinę Luer jungtį (su 0,2 µm bakteriostatiniu filtru) prie slėgio reguliatoriaus. Slėgio reguliatorius turi būti naudojamas pagal gamintojo nurodymus.

Kai EVICEL purškiamas purkštuvu, būtinai įsitikinkite, jog naudojamas slėgis ir atstumas nuo audinių yra gamintojo rekomenduojamose ribose:

Operacija	Naudotinas purkštuvus	Naudotini aplikatoriaus antgaliai	Naudotinas slėgio reguliatorius	Rekomenduoja mas atstumas nuo tikslinių audinių	Rekomenduojamas purškimo slėgis
Atviroji operacija	EVICEL aplikatorius	6 cm geltonas lankstus antgalis	Omrix slėgio reguliatorius	10-15 cm (4 – 6 coliai)	20-25 psi/ 1,4-1,7 bar
		35 cm juodas standus antgalis			
Laparoskopinės procedūros		35 cm juodas standus antgalis		4 – 10 cm (1,6 – 4 coliai)	15 – 20 psi/ 1,0 – 1,4 bar

Ant audinio paviršiaus trumpais pliūpsniais (po 0,1–0,2 ml) užpurškite vaistinio preparato EVICEL, kad susidarytų plonas lygus jo sluoksnis. Aplikacijos vieta apsitraukia skaidria EVICEL plėvele.

Purškiant EVICEL, reikia stebėti kraujospūdžio, pulso, prisotinimo deguonimi ir CO₂ kiekio iškvėpimo pabaigoje pokyčius, nes gali pasireikšti oro arba dujų embolija.

Naudojant su šiuo produktu papildomus antgalius, reikia laikytis antgalių naudojimo instrukcijos.

- **Atliekų tvarkymas**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

Tel: + 32 2 746 30 00
Faksas: + 32 2 746 30 01

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

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

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2008 m. spalio mėn. 06 d.
Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta 2013 m. spalio mėn. 06 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA
23/01/2014

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Omrix Biopharmaceuticals Ltd.
MDA Blood Bank
Sheba Hospital
Ramat Gan 5262000
POB 888
Kiryat Ono 5510801
Izraelis

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

- **Oficialus serijų išleidimas**

Pagal direktyvos 2001/83/EB 114 straipsnio reikalavimus, oficialiai serijas išleis valstybinė arba tam skirta laboratorija.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Rinkodaros teisės turėtojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos orientacinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų interneto portale, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Rinkodaros teisės turėtojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

RTT pateiks atnaujintą RVP iki 2013-12-16.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Rinkodaros teisės turėtojas turi užtikrinti, kad nuo tada, kai Europos Komisija priima sprendimą dėl šios procedūros (EMA/H/C/000898/A20/0018), mokomoji medžiaga bus pateikta visiems naudotojams, kurie šį preparatą naudoja purškimui. Šioje medžiagoje turi būti informacija apie

- gyvybei pavojingos dujų embolijos pavojų, jei preparatas buvo neteisingai purškiamas,
- tik suspaustų CO₂ dujų naudojimą,
- apribojimus atviroms chirurginėms operacijoms ir, jei galima tiksliai nustatyti mažiausią 4 cm purškimo atstumą, – laparoskopijai,
- teisingą spaudimą ir atstumą nuo audinių, priklausomai nuo operacijos pobūdžio (atvira arba laparoskopinė),
- reikalavimus nusausti žaizdą taikant standartinius metodus (pvz., uždėti ir keisti kompresus, tamponus, naudoti siurbimo prietaisus) prieš naudojant šį preparatą,
- reikalavimus atidžiai stebėti kraujospūdį, pulso dažnį, prisotinimą deguonimi ir CO₂ kiekį iškvėpimo pabaigoje purškiant šį preparatą, nes gali pasireikšti dujų embolija,
- tai, kokius reikia naudoti slėgio reguliatorius pagal gamintojo rekomendacijas ir pagal preparato charakteristikų santraukos naudojimo instrukciją.

Medžiagoje turi būti naujausia preparato charakteristikų santrauka ir naujausio pakuotės lapelio skyrius „Toliau pateikta informacija skirta tik medicinos ar sveikatos priežiūros specialistams“.

Rinkodaros teisės turėtojas turi pasiūlyti mokymo programą visiems naudotojams, kurie šį preparatą naudoja purškimui. Programoje turi būti mokymai pagal minėtos mokomosios medžiagos turinį.

Rinkodaros teisės turėtojas turi suderinti mokomosios medžiagos tikslų turinį ir formą bei mokymo programą su nacionaline kompetentinga institucija.

Rinkodaros teisės turėtojas turi užtikrinti, kad pagal Europos Komisijos sprendimą dėl šios procedūros EMA/H/C/000898/A20/0018 visiems naudotojams, kurie šį preparatą naudoja purškimui, bus pateikta

- slėgio regulatoriaus etiketės, kuriose yra informacija apie teisingą slėgį ir atstumus atliekant atviras ir laparoskopines procedūras,
- įspėjamoji kortelė, kurioje pateikiama informacija apie teisingą slėgį ir atstumus purškiant atliekant atviras ir laparoskopines procedūras,
- geltona etiketė, kuri tvirtinama prie prietaiso oro vamzdžio; etiketėje turi būti naudojimo instrukcija. Jei etiketė pateikiama kartu su medicininiu prietaisu, tai joje esanti informacija pakeitimo procedūros metu turi būti įtraukiama į informaciją apie preparatą.

Rinkodaros teisės turėtojas turi pranešti apie šių priemonių įgyvendinimą iki 2013 m. gruodžio 16 d. PASP kontekste.

Rinkodaros teisės turėtojas turi užtikrinti, kad per 2 metų laikotarpį po Europos Komisijos sprendimo dėl šios procedūros (EMA/H/C/000898/A20/0018), preparatas gali būti naudojamas tik su slėgio reguliatoriumi, kuris nustato didžiausią 1,7 barų slėgį.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Kartono dėžutė su 2 flakonais

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EVICEL tirpalai audinių klėjams

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Tirpalai audinių klėjams

Preparato veikliosios medžiagos yra:

- 1 sudedamoji dalis – 1 flakonas, kuriame yra 1 ml krešėjimą skatinančio žmogaus baltymo (50–90 mg/ml)
- 2 sudedamoji dalis – 1 flakonas, kuriame yra 1 ml žmogaus trombino (800–1 200 TV/ml).

Preparato veikliosios medžiagos yra:

- 1 sudedamoji dalis – 1 flakonas, kuriame yra 2 ml krešėjimą skatinančio žmogaus baltymo (50–90 mg/ml)
- 2 sudedamoji dalis – 1 flakonas, kuriame yra 2 ml žmogaus trombino (800–1 200 TV/ml).

Preparato veikliosios medžiagos yra:

- 1 sudedamoji dalis – 1 flakonas, kuriame yra 5 ml krešėjimą skatinančio žmogaus baltymo (50–90 mg/ml)
- 2 sudedamoji dalis – 1 flakonas, kuriame yra 5 ml žmogaus trombino (800–1 200 TV/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Žmogaus fibrinogenas: arginino hidrochloridas, glicinas, natrio chloridas, natrio citratas, kalcio chloridas, injekcinis vanduo.

Žmogaus trombinas: kalcio chloridas, žmogaus albuminas, manitolis, natrio acetatas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tirpalai audinių klėjams

Preparato veikliosios medžiagos yra:

- 1 sudedamoji dalis – 1 flakonas, kuriame yra 1 ml krešėjimą skatinančio žmogaus baltymo (50–90 mg/ml)
- 2 sudedamoji dalis – 1 flakonas, kuriame yra 1 ml žmogaus trombino (800–1 200 TV/ml).

Preparato veikliosios medžiagos yra:

- 1 sudedamoji dalis – 1 flakonas, kuriame yra 2 ml krešėjimą skatinančio žmogaus baltymo (50–90 mg/ml)
- 2 sudedamoji dalis – 1 flakonas, kuriame yra 2 ml žmogaus trombino (800–1 200 TV/ml).

Preparato veikliosios medžiagos yra:

- 1 sudedamoji dalis – 1 flakonas, kuriame yra 5 ml krešėjimą skatinančio žmogaus baltymo (50–90 mg/ml)
- 2 sudedamoji dalis – 1 flakonas, kuriame yra 5 ml žmogaus trombino (800–1 200 TV/ml).

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti ant pažeistos vietos.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Neskirti į kraujagyslę.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti vertikaliai.
Kartą atšildžius, nebeužšaldyti.
Laikyti išorinėje dėžutėje -18 °C ar žemesnėje temperatūroje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Atšildytus neatidarytus flakonus laikyti išorinėje dėžutėje 2–8 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 30 dienas, pradedant nuo:

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą preparatą šalinti laikantis vietinių reikalavimų.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**Flakono etiketė****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Žmogaus fibrinogenas:

EVICEL tirpalai audinių klijams

1 sudedamoji dalis – krešėjimą skatinantis žmogaus baltymas 50–90 mg/ml

2. VARTOJIMO METODAS

Vartoti ant pažeistos vietos.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 ml

2 ml

5 ml

6. KITA

Vartoti kaip dviejų sudedamųjų dalių preparatą naudojantis aplikatoriumi.

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

Flakono etiketė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Žmogaus trombinas:

EVICEL tirpalai klijams

2 sudedamoji dalis – žmogaus trombinas 800–1 200 TV/ml

2. VARTOJIMO METODAS

Vartoti ant pažeistos vietos.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 ml

2 ml

5 ml

6. KITA

Vartoti kaip dviejų sudedamųjų dalių preparatą naudojantis aplikatoriumi.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

EVICEL tirpalai audinių klėjams

Žmogaus fibrinogenas, žmogaus trombinas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra EVICEL ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant EVICEL
3. Kaip vartoti EVICEL
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti EVICEL
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra EVICEL ir kam jis vartojamas

EVICEL yra žmogaus fibrino audinių klėjai, tiekiami pakuotėje, kurioje yra du atskiri flakonai: kiekviename jų yra atitinkamai 1 ml, 2 ml arba 5 ml žmogaus fibrinogeno ir žmogaus trombino tirpalo.

Aplikatorius ir atitinkami papildomi antgaliai tiekiami atskirai.

Fibrinogenas yra krešėjimą skatinančio baltymo koncentratas, o trombinas – fermentas, skatinantis krešėjimą skatinančio baltymo jungimąsi. Sumaišytos abi sudedamosios dalys akimirksniu sutirštėja.

EVICEL naudojamas chirurginėms reikmėms kraujavimui ir kraujo sunkimuisi slopinti operacijos metu ir po jos.

EVICEL gali būti naudojamas kraujagyslių chirurgijoje ir ant užpakalinės pilvo sienelės esančių organų chirurgijoje. EVICEL taip pat galima naudoti smegenų apvaskalams (kietajam dangalui) sandarinti neurochirurginių operacijų metu, kai kiti chirurginiai būdai nėra pakankamai veiksmingi.

Preparato lašinama arba purškiama ant įpjauto audinio. Ant audinio susidaręs plonas preparato sluoksnis užklijuoja audinį ir (arba) sustabdo kraujavimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant EVICEL

EVICEL vartoti negalima

- Jeigu yra padidėjęs jautrumas (alergija) preparatams, pagamintiems iš žmogaus kraujo, arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Tokių reakcijų požymiai yra dilgėlinė, išbėrimas, veržimo pojūtis krūtinės srityje, švokštimas, kraujospūdžio sumažėjimas ir sunkus kvėpavimas. Pasireiškus šiems simptomams, reikia nedelsiant nutraukti preparato skyrimą.
- EVICEL negalima naudoti endoskopinėms operacijoms. Dėl laparoskopijos žr. rekomendacijas toliau.

- EVICEL negalima naudoti kietojo smegenų dangalo siūlės sandarinimui, jeigu susiuvus yra didesni nei 2 mm tarpai.
- EVICEL negalima naudoti kaip klijų kietojo smegenų dangalo lopams fiksuoti.
- EVICEL negalima naudoti kaip sandariklio, kai kietojo smegenų dangalo negalima susiūti.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

- Siekiant išvengti gyvybei pavojingos oro embolijos pavojaus, EVICEL reikia purkšti tik naudojant suslėgtas CO₂ dujas.
- Prieš užpurškiant EVICEL, žaizdos paviršiaus plotą reikia standartiniais metodais nusausinti (pvz. uždedant ir keičiant kompresus, tamponus, naudojant siurbimo prietaisus).
- Kai EVICEL naudojamas operacijos metu; chirurgas turi užtikrinti, kad preparatas naudojamas tik ant audinio paviršiaus. EVICEL negalima leisti į audinį ar kraujagysles, nes tai gali paskatinti mirtinų kraujo krešulių susidarymą.
- EVICEL netirtas šiose procedūrose, todėl neturima duomenų, patvirtinančių kad jis veiksmingas šių procedūrų metu:
 - klijuojant audinius;
 - atliekant galvos ir stuburo smegenų operacijas, išskyrus smegenų apvalkalams (kietajam dangalui) sandarinti;
 - stabdant kraujavimą skrandyje arba žarnyne preparato leidžiant per endoskopą (vamzdelio pavidalo prietaisą);
 - sandarinant žarnų operacijų pjūvius;
 - sandarinimui transsfenoidalinių ir otoneurochirurginių procedūrų metu.
- Nežinoma, ar spindulinė terapija gali turėti įtakos fibrino audinių klijų veiksmingumui, kai naudojama siūlės sandarinimui neurochirurginių operacijų metu.
- EVICEL naudojimas neurochirurginių operacijų metu pacientams, kurie taip pat buvo gydyti implantais arba kietojo smegenų dangalo lopais, nebuvo vertintas klinikiniuose tyrimuose.
- Prieš naudojant EVICEL kietojo smegenų dangalo siūlės sandarinimui, turi būti sustabdytas kraujavimas.
- EVICEL vartojamas plonu sluoksniu. Per didelis krešulio storis gali turėti neigiamos įtakos preparato veiksmingumui ir žaizdų gijimo procesui.

EVICEL užpurkšti naudojant purkštuvus su slėgio reguliatoriumi, pasireiškė gyvybei pavojinga oro arba dujų embolija. Manoma, kad šis reiškinys yra susijęs su purkštuvo naudojimu esant didesniau už rekomenduojamą slėgiui ir (arba) naudojimui arti audinių paviršiaus. EVICEL galima purkšti, tik jeigu galima tiksliai nustatyti purškimo atstumą, ypač laparoskopijos metu. Purškimo atstumas nuo audinių ir slėgis turi būti gamintojo rekomenduojamose ribose (žr. naudojimo nurodymų skyriaus lentelę). Purškiant EVICEL, reikia stebėti kraujospūdžio, pulso, prisotinimo deguonimi ir CO₂ kiekio iškvėpimo pabaigoje pokyčius, nes gali pasireikšti oro arba dujų embolija. Purškiklių ir priedų naudojimo instrukcijose yra pateiktos slėgio ribų ir atstumo nuo audinių paviršiaus rekomendacijos, kurių reikia kruopščiai laikytis.

- Aplinkiniai audiniai turi būti apsaugoti užtikrinant, kad EVICEL lašinama ar užpurškiama tik ant gydytinių audinių.
- Kaip ir kitų baltyminių preparatų atveju, gali pasireikšti alerginio pobūdžio padidėjusio jautrumo reakcijų. Tokių reakcijų požymiai yra dilgėlinė, bėrimas, veržimo pojūtis krūtinės srityje, švokštimas, kraujo spaudimo sumažėjimas ir anafilaksija. Šiems simptomams pasireiškus preparato skyrimas nedelsiant nutraukiamas.
- Kai vaistai yra gaminami iš žmogaus kraujo ar plazmos, imamasi tam tikrų priemonių pacientams nuo infekcijų apsaugoti. Tarp šių priemonių – kruopšti kraujo ar plazmos donorų atranka, siekiant, kad

nebūtų atrinkti infekcijų nešiotojų rizikos grupei priskiriami asmenys, atskirų donorų kraujo ir plazmos bankų patikrinimas, siekiant nustatyti, ar juose nėra virusų / infekcijų žymenų. Šių preparatų gamintojai į kraujo ir plazmos perdirbimo procesą įtraukė gamybos etapus virusams nukenksminti ar pašalinti. Nepaisant šių priemonių, skiriant preparatus, pagamintus iš žmogaus kraujo ar plazmos, negalima visiškai atmesti infekcijų sukėlėjų perdavimo galimybių. Tai taikytina ir visiems nežinomiems ar naujai atsiradusiems virusams ar kitiems sukėlėjams.

Taikomos priemonės gaminant fibrinogeną ir trombiną yra laikomos veiksmingomis tokiems lipidinį apvalkalą turintiems virusams kaip žmogaus imunodeficito virusas (ŽIV), hepatito B virusas ir hepatito C virusas, ir neturinčiam apvalkalo virusui – hepatito A virusui. Taikomos priemonės gali būti nepakankamai veiksmingos prieš parvovirusą B19. Parvoviruso B19 infekcija gali būti pavojinga nėščiosioms (vaisiaus infekcija) ir asmenims, kurių imuninė sistema yra nusilpusi arba kurie serga tam tikrų formų mažakraujyste (pvz., pjautuvo pavidalo ląstelių liga ar hemolizine anemija).

Sveikatos priežiūros specialistai turi užsirašyti vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį, kad galėtų atsekti galimos infekcijos šaltinį.

Kiti vaistai ir EVICEL

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėra pakankamai duomenų apie tai, ar EVICEL yra kuo nors konkrečiai pavojingas nėščiosioms ar žindymams. Kadangi EVICEL naudojamas chirurginės operacijos metu, jei laukiatės ar maitinate krūtimi, visus galimus operacijos pavojus turėtumėte aptarti su savo gydytoju.

Naudojimas vaikams

Duomenų per mažai, kad būtų galima patvirtinti EVICEL naudojimo vaikams saugumą ir veiksmingumą.

3. Kaip vartoti EVICEL

Jus operuojantis gydytojas skirs Jums EVICEL operacijos metu. Naudodamasis aplikatoriumi gydytojas užlašins arba užpurkš EVICEL ant žaizdos. Šiuo aplikatoriumi galima vienu metu užlašinti arba užpurkšti po lygiai abiejų EVICEL sudedamųjų medžiagų ir užtikrinti, kad jos tolygiai susimaišytų, – tai labai svarbu optimaliam audinių klijų poveikiui užtikrinti.

Naudojamo EVICEL kiekis, priklauso nuo operuojamo audinio paviršiaus ploto. Preparato lašinama labai mažais kiekiais arba purškama trumpais pliūpsniais (0,1–0,2 ml), kad susidarytų plonas tolygus sluoksnis. Jei vienas EVICEL sluoksnis nesustabdo kraujavimo, preparato galima lašinti arba purkšti dar kartą.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Šie nepageidaujami reiškiniai, įvykę klinikinių tyrimų metu, yra laikomi susijusiais su EVICEL naudojimu.

Sunkiausias šalutinis poveikis

- vandeningo skysčio tekėjimas iš žaizdos ar nosies (smegenų skysčio tekėjimas / smegenų skysčio tekėjimas iš nosies);
 - dusulys, apsinkintas kvėpavimas (kvėpavimo nepakankamumas);
 - galūnių nutirpimas ar skausmas, odos spalvos pasikeitimas (transplantato užsikimšimas arba trombozė);
 - galvos skausmas, pykinimas ir vėmimas (dėl subduralinės higromos);
 - karščiavimas arba užsitęsęs vidurių užkietėjimas, pilvo pūtimas (pilvo pūlinys).
- Pirmiau išvardytas poveikis buvo dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių).

Jeigu pasireiškė bet kuris iš pirmiau paminėtų simptomų arba kiti su Jūsų operacija susiję simptomai, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją arba chirurgą. Jeigu jaučiatės blogai, nedelsdami informuokite gydytoją, net jeigu Jūsų simptomai yra kitokie, nei aprašytieji.

Kitas šalutinis poveikis

Kitas šalutinis poveikis, nustatytas EVICEL klinikiniuose tyrimuose, buvo infekcija, meningitas, kraujo susikaupimas (hematoma), patinimas, sumažėjęs hemoglobino kiekis, pooperacinės žaizdos komplikacijos (įskaitant kraujavimą ar infekciją) ir smegenų skysčio susikaupimas smegenų ertmėse (hidrocefalija). Visi šio šalutinio poveikio atvejai buvo dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių).

EVICEL yra fibrino audinių klėjai. Apskritai, fibrino audinių klėjai retais atvejais (ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių), gali sukelti alerginę reakciją. Jei patyrėte alerginę reakciją, Jums galėjo pasireikšti vienas ar daugiau šių simptomų: odos išbėrimas, dilgėlinė ar ruplės (dilgėlinis išbėrimas), veržimo pojūtis krūtinės srityje, drebulys, veido paraudimas, galvos skausmas, kraujo spaudimo sumažėjimas, mieguistumas, pykinimas, padidėjęs širdies susitraukimų dažnis, dilgčiojimas, vėmimas ar švokštimas. Iki šiol nėra gauta pranešimų apie alergines reakcijas, pasireiškusias EVICEL gydytiems pacientams.

Taip pat yra teorinė galimybė, kad Jums gali susidaryti antikūnų prieš EVICEL baltymus, kurie potencialiai galėtų sutrikdyti kraujo krešėjimą. Šio poveikio dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **nacionaline pranešimo sistema**:

VVKT prie LR SAM

Žirmūnų g. 139A

LT 09120, Vilnius

Tel: 8 800 73568

Faksas: 8 800 20131

El. paštas: NepageidaujamaR@vvkt.lt

Interneto svetainė: www.vvkt.lt

Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti EVICEL

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir ant dėžutės po užrašu „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Flakonai turi būti laikomi vertikaliajoje padėtyje.

Laikyti šaldiklyje -18 °C ar žemesnėje temperatūroje.

Flakonus laikykite išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos. Neužšaldykite antrą kart. Atšildytus neatidarytus flakonus galima laikyti 2–8°C temperatūroje saugant nuo šviesos ne ilgiau kaip 30 paras.

Fibrinogeno ir trombino sudedamosios dalys išlieka stabilios kambario temperatūroje ne ilgiau nei 24 val., bet įtrauktos į aplikatorių turi būti nedelsiant sunaudotos.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

EVICEL sudėtis

Veikliosios medžiagos yra šios:

1 sudedamoji dalis – krešėjimą skatinantis žmogaus baltymas (50–90 mg/ml)

2 sudedamoji dalis – žmogaus trombinas (800–1 200 TV/ml).

Pagalbinės medžiagos yra:

1 sudedamoji dalis: arginino hidrochloridas, glicinas, natrio chloridas, natrio citratas, kalcio chloridas ir injekcinis vanduo.

2 sudedamoji dalis: kalcio chloridas, žmogaus albuminas, manitolis, natrio acetatas ir injekcinis vanduo.

Pakuočių dydžiai

EVICEL tiekiamas tokiais kiekiais: 2 x 1 ml, 2 x 2 ml ir 2 x 5 ml.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

EVICEL išvaizda ir kiekis pakuotėje

EVICEL yra žmogaus fibrino audinių klijai, tiekiami pakuotėje, kurioje yra du flakonai: viename jų yra 1 ml, 2 ml arba 5 ml žmogaus fibrinogeno, kitame – 1 ml, 2 ml ar 5 ml žmogaus trombino tirpalo.

Aplikatorius ir papildomi antgaliai tiekiami atskirai.

Fibrinogenas ir trombinas tiekiami kartu supakuotuose dviejuose atskiruose flakonuose, kuriuose yra tas pats tūris (1 ml, 2 ml arba 5 ml) sušaldyto sterilaus tirpalo, kuris atšildžius yra bespalvis arba gelsvas.

Fibrinogenas yra krešėjimą skatinančio baltymo koncentratas, o trombinas – fermentas, skatinantis krešėjimą skatinančio baltymo jungimąsi. Todėl, sumaišius abi sudedamąsias dalis, jos akimirksniu sutirštėja.

Rinkodaros teisės turėtojas:

Omrix Biopharmaceuticals N.V.

Leonardo Da Vinci Laan 15

B-1831 Diegem

Belgija

Tel: + 32 2 746 30 00

Faksas: + 32 2 746 30 01

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į gamintoją:

Farmakologinės priežiūros departamentas

Omrix Biopharmaceuticals Ltd

Plasma Fractionation Institute

Sheba Hospital, Tel Hashomer

Ramat Gan 5262000, Izraelis

Tel: +972-3-5316512

Faksas: +972-3-5316590

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas 2014-01

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

NAUDOJIMO INSTRUKCIJA

Perskaitykite prieš atidarydami pakuotę

EVICEL tiekiamas steriliose pakuotėse, todėl svarbu naudoti *tik* nepažeistas pakuotes, kurios nebuvo atidarytos (iš naujo sterilizuoti negalima).

Ruošimas

EVICEL naudojimui paruošti nereikia jokių adatų. Įtraukite abiejų buteliukų turinį į vartojimo įtaisą taip, kaip nurodyta instrukcijoje, pateiktoje įtaiso pakuotėje. Abu švirkštus reikia užpildyti vienodu vaistinių preparatų kiekiu, juose neturi būti oro burbuliukų. Nesuvarotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų. Tirpalai turi būti skaidrūs arba šiek tiek opalescuojantys. Nenaudoti drumsto ar nuosėdų turinčio tirpalo.

EVICEL LAIKYMAS

Flakonai turi būti laikomi vertikaliajame padėtyje.

Nenaudoti pasibaigus tinkamumo laikui, nurodytam ant kartoninės dėžutės ar etiketės.

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Fibrinogenas ir trombinas:**Ilgalaikis laikymas**

Laikyti šaldiklyje -18 °C ar žemesnėje temperatūroje. Nenaudoti pasibaigus tinkamumo laikui, nurodytam ant kartoninės dėžutės.

Trumpalaikis laikymas

Laikyti 2–8°C temperatūroje (šaldytuve) ne ilgiau kaip 30 paras. Diena, kurią preparatą pradėjote laikyti šaldytuve, turi būti pažymėta numatytoje kartoninės dėžutės vietoje. Atšildžius, nebeužšaldykite.

Fibrinogenas ir trombinas išlieka stabilūs kambario temperatūroje 24 valandas, bet į aplikatorių įtrauktus vaistinius preparatus reikia nedelsiant sunaudoti.

Aplikatorius:

Laikykite atskirai nuo fibrinogeno ir trombino, kambario temperatūroje.

Atšildymas

Flakonai atšildomi taip:

2–8 °C (šaldytuve): flakonai atšyla per 1 dieną, arba

20–25 °C (esant kambario temperatūrai): flakonai atšyla per 1 valandą, arba

37 °C (pvz., vandens vonelėje naudojant aseptinę techniką arba flakonus atšildant rankoje): flakonai turėtų atšilti per 10 minučių, šioje temperatūroje jų negalima palikti ilgiau nei 10 minučių ar iki jie visiškai atšyla. Temperatūra negali viršyti 37°C.

Prieš naudojant, preparato temperatūra turi siekti 20–30 °C.

Ruošimas

Tirpalai yra skaidrūs arba šiek tiek opalescuojantys. Nenaudoti drumsto ar nuosėdų turinčio tirpalo.

EVICEL skiriama tik naudojant CE ženklą pažymėtą EVICEL aplikatorių. Papildomo aplikatoriaus antgalio naudoti nebūtina. Lapelis, kuriame pateikiami išsamesni preparato EVICEL naudojimo su aplikatoriumi ir papildomais antgaliais nurodymai, yra aplikatoriaus ir jo papildomų antgalių pakuotėje.

Papildomus antgalius gali naudoti tik asmenys, specialiai apmokyti atlikti laparoskopines, iš dalies laparoskopines arba atviras chirurgines procedūras. Preparatą ruošti ir skirti reikia pagal instrukcijas ir su šiam preparatui rekomenduojamais prietaisais.

Siekiant išvengti galimos gyvybei pavojingos oro embolijos pavojaus, EVICEL reikia purkšti tik naudojant suslėgtas CO₂ dujas.

Abiejų flakonų turinį įtraukite į aplikatorių, kaip nurodyta aplikatoriaus pakuotėje pateiktoje naudojimo instrukcijoje. Abu švirkštai užpildomi vienodu vaistinio preparato kiekiu, juose neturi būti oro burbuliukų. EVICEL paruošti naudojimui nereikia adatų.

Prieš užpurškiant EVICEL, žaizdos paviršiaus plotą reikia standartiniais metodais nusausti (pvz. uždedant ir keičiant kompresus, tamponus, naudojant siurbimo prietaisus).

■ **Lašinimas**

Laikydami aplikatoriaus antgalį kuo arčiau audinio paviršiaus, bet neliesdami jo, ant gydomos vietos užlašinkite reikiamą skaičių lašų. Jei aplikatoriaus antgalis užsikemša, kateterio galiuką galima nukirpti 0,5 cm atstumu nuo jo galo.

■ **Purškimas**

EVICEL reikia purkšti, tik naudojant suslėgtas CO₂.

Trumpąjį aplikatoriaus vamzdelį sujunkite su ilgojo dujų vamzdelio kištukine Luerio jungtimi (angl. *luer-lock*). Prijunkite dujų vamzdelio lizdinę Luerio jungtį (su 0,2 µm bakteriostatiniu filtru) prie slėgio reguliatoriaus. Slėgio reguliatorius turi būti naudojamas pagal gamintojo nurodymus.

Kai EVICEL purškiamas purkštuvu, būtinai įsitikinkite, jog naudojamas slėgis ir atstumas nuo audinių yra gamintojo rekomenduojamose ribose:

Operacija	Naudotinas purkštuvas	Naudotini aplikatoriaus antgaliai	Naudotinas slėgio reguliatorius	Rekomenduojamas atstumas nuo tikslinių audinių	Rekomenduojamas purškimo slėgis
Atvirosi operacija	EVICEL aplikatorius	6 cm geltonas lankstus antgalis	Omxix slėgio reguliatorius	10-15 cm (4 – 6 coliai)	20-25 psi/ 1,4-1,7 bar
		35 cm juodas standus antgalis			
Laparoskopinės procedūros		35 cm juodas standus antgalis		4 – 10 cm (1,6 – 4 coliai)	15 – 20 psi/ 1,0 – 1,4 bar

Ant audinio paviršiaus trumpais pliūpsniais (po 0,1–0,2 ml) užpurškite preparato EVICEL, kad susidarytų plonas lygus jo sluoksnis. Aplikacijos vieta apsitraukia skaidria EVICEL plėvele.

Purškiant EVICEL, reikia stebėti kraujospūdžio, pulso, prisotinimo deguonimi ir CO₂ kiekio iškvėpimo pabaigoje pokyčius, nes gali pasireikšti oro arba dujų embolija.

■ **Atliekų tvarkymas**

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.