

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EVICEL liuokset kudossiimaa varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vaikuttavat aineet:

	<b>1 ml injektiopullo</b>	<b>2 ml injektiopullo</b>	<b>5 ml injektiopullo</b>
<b>Komponentti 1</b> Ihmisen koaguloituva proteiini, sisältää pääasiassa fibrinogeenia ja fibronektiinia*	50–90 mg	100–180 mg	250–450 mg
<b>Komponentti 2</b> Ihmisen trombiini	800–1 200 IU	1 600–2 400 IU	4 000–6 000 IU

\* Kokonaisproteiinimäärä on 80–120 mg/ml

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Liuokset kudossiimaa varten.

Kirkkaat tai hieman opaalinhoitoiset liuokset.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

EVICELia käytetään aikuisilla tukihoitona kirurgisissa leikkauksissa parantamaan hemostaasia silloin, kun tavalliset kirurgiset menetelmät eivät ole riittäviä (ks. kohta 5.1).

EVICELia voidaan käyttää aikuisilla myös ompeleiden tukena parantamaan hemostaasia verisuonikirurgiassa ja ommelrivin liimaamiseen kovakalvon sulkutoimenpiteessä.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Vain kokeneet kirurgit, jotka ovat saaneet EVICELin käyttökoulutusta, saavat käyttää EVICELia.

*Annostus*

Käytettävän EVICEL-annoksen tilavuus ja käyttötiheys tulisi aina määrittää potilaan hoidollisten tarpeiden mukaan.

Käytettävän annoksen määräävät mm. sellaiset muuttujat, kuten leikkaustyyppi, hoidettavan alueen koko, käyttötapa ja käyttökertojen määrä. Hoitavan lääkärin tulee päättää tuotteen käytöstä yksilöllisesti. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa verisuonikirurgiassa yksilöllinen annostus oli korkeintaan 4 ml; ommelrivin liimaamiseen kovakalvon sulkutoimenpiteissä käytettiin enintään 8 ml:n annoksia, kun taas vatsakalvon takaisessa tai vatsansisäisessä kirurgiassa yksilöllinen annostus oli korkeintaan 10 ml. Joihinkin toimenpiteisiin (esimerkiksi maksatraumat) voidaan tarvita suurempiakin annostilavuuksia.

Valitulle anatomiselle kohdalle tai kohdealueelle käytettävän aloitustilavuuden on peitettävä koko aiottu käyttöalue. Käyttö voidaan tarvittaessa toistaa.

#### *Antotapa*

EVICELia käytetään kudosisvaurion päälle.

Katso lääkevalmisteen valmisteluohjeet kohdasta 6.6 ennen lääkevalmisteen käyttöä. Tuotetta tulee käyttää vain käyttöohjeiden mukaisesti ja tuotteelle suositeltuja välineitä käyttäen (ks. kohta 6.6).

Ennen EVICELin käyttöä haavan pinta-alue kuivataan vakiomenetelmin (esim. käyttämällä ajoittain harsotaitoksia tai vanutuppoja tai imulaitteita).

Mahdollisesti hengenvaarallisen ilma- tai kaasuembolian välttämiseksi EVICELia saa sumuttaa käyttämällä vain paineistettua hiilidioksidia. Katso kohdista 4.4 ja 6.6 yksityiskohtaiset sumutussuositukset, joissa kerrotaan vaadittu paine ja etäisyys kudoksesta kirurgisen toimenpiteen ja annostelukärjen pituuden mukaan.

### **4.3 Vasta-aiheet**

EVICELia ei saa antaa suonensisäisesti.

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineelle.

EVICELia ei saa antaa sumuttamalla tähyystoimenpiteessä. Katso laparoskopiaa koskevia tietoja kohdasta 4.4.

EVICELia ei saa käyttää kovakalvon ommelrivin liimaamiseen, jos ompeleiden sitomisen jälkeen niiden välillä on yli 2 mm:n rakoja.

EVICELia ei saa käyttää liimana kovakalvon paikkojen kiinnittämiseen.

EVICELia ei saa käyttää liima-aineena, kun kovakalvoa ei voi ommella.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

EVICELia käytetään vain kudosisvaurion päälle. Sitä ei saa antaa suonensisäisesti.

Hengenvaarallisia tromboembolisia komplikaatioita voi ilmetä, jos valmistetta annetaan epähuomiossa suonensisäisesti.

Hengenvaarallista ilma- tai kaasuemboliaa on esiintynyt EVICELin annosteluun käytettyjen, painesäätimellä varustettujen sumutuslaitteiden kanssa. Tämä tapahtuma näyttää liittyvän sumutuslaitteen käyttöön suositeltua korkeammilla paineilla ja/tai lähellä kudospintaa.

EVICELin sumutusta saa käyttää vain, jos sumutusetäisyyden tarkka arviointi on mahdollista, etenkin laparoskopian aikana. Kudoksesta mitatun sumutusetäisyyden ja hiilidioksidipaineen on oltava valmistajan suosittelujen vaihteluvälien sisällä (katso paine ja etäisyys kohdassa 6.6. olevasta taulukosta).

EVICELia sumutettaessa verenpaineen muutoksia, sykettä, happisaturaatiota ja uloshengityksen hiilidioksidipitoisuutta on tarkkailtava kaasuembolian esiintymismahdollisuuden vuoksi.

Kun tämän tuotteen kanssa käytetään lisätarvikekärkiä, kärkien käyttöohjeita on noudatettava.

Ennen EVICELin käyttöä on varmistettava, että halutun käyttökohdan viereiset alueet on riittävästi suojattu (peitetty) estämään kudossiimautumista ei-toivotuissa kohdissa.

EVICELia on annosteltava ohuena kerroksena. Liian paksu kerros voi haitata tuotteen tehokkuutta ja haavan paranemisprosessia.

Tämän tuotteen käytöstä kudossiimauksessa, sen käytöstä joustavan endoskoopin avulla verenvuodon hoidossa tai hoidettaessa ruuansulatuskanavan anastomooseja ei ole riittävästi kattavaa tietoa.

Kuten kaikilla proteiiniainvalmisteilla, allergiatyyppiset yliherkkyysoireet ovat mahdollisia. Yliherkkyysoireiden merkkejä ovat urtikaria eli nokkosihottuma, yleistynyt urtikaria, puristava tunne rinnassa, hengityksen vinkuminen, hypotensio ja anafylaksi. Jos näitä oireita ilmenee, valmisteen käyttö on lopetettava välittömästi.

Jos potilas joutuu sokkiin, tulee noudattaa voimassa olevia sokin hoitotoimenpiteitä.

EVICELin samanaikaista käyttöä kovakalvon ommelrivin liimaukseen synteettisestä materiaalista valmistettujen implanttien tai kovakalvon paikkojen kanssa ei ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa.

EVICELin käyttöä sädehoitoa saavilla potilailla 7 päivän sisällä leikkauksesta ei ole arvioitu. Ei tiedetä, voiko sädehoito vaikuttaa fibriiniliiman tehokkuuteen, kun sitä käytetään ommelrivin liimaamiseen kovakalvon sulkutoimenpiteissä.

Hemostaasi on saavutettava kokonaan ennen EVICELin käyttämistä kovakalvon ommelrivin liimaamiseen.

EVICELin käyttöä liimana transfenoidaalisissa ja otoneurokirurgisissa toimenpiteissä ei ole tutkittu.

Tavanomaisia menetelmiä, joilla ehkäistään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettujen lääkevalmisteiden aiheuttamat infektiot, ovat luovuttajien valinta, tulehdusmerkkiaineiden seulonta yksittäisistä luovutuksista ja kerätyistä plasmapooleista sekä virusten inaktivointi/poistaminen tehokkaiden valmistusvaiheiden avulla. Tästä huolimatta, käytettäessä ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkevalmisteita ei voida kokonaan sulkea pois infektionaiheuttajien välittymisen mahdollisuutta. Tämä koskee myös tuntemattomia tai uusia viruksia ja muita patogeneja.

Käytettyjä toimenpiteitä pidetään tehokkaina vaipallisten virusten, kuten HIV:n, HCV:n ja HBV:n sekä vaipattoman viruksen HAV:n kohdalla. Käytettävät toimenpiteet tehoavat mahdollisesti vain osittain vaipattomiin viruksiin, kuten parvovirus B19:ään. Parvovirus B19:n aiheuttama infektio voi olla vakava raskaana oleville naisille (sikiöinfektio) ja potilaille, joilla on immuunivajavuus tai lisääntynyt punasolujen tuotanto (esim. hemolyttinen anemia).

On erittäin suositeltavaa, että joka kerta kun EVICELia käytetään potilaan hoidossa, valmisteen nimi ja eränumero merkitään muistiin, jotta potilaan ja käytetyn tuote-erän yhteys säilyy.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Muiden vastaavien tuotteiden tai trombiiniliuosten tavoin tuote saattaa denaturoitua joutuessaan kosketuksiin alkoholia, jodia tai raskasmetalleja sisältävien liuosten kanssa (esim. antiseptiset liuokset). Tällaiset aineet tulee poistaa mahdollisimman tarkasti ennen valmisteen käyttöä.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Fibriiniliimojen/hemostaattien turvallisuutta raskaana oleville tai imettäville naisille ei ole osoitettu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Koe-eläintutkimukset eivät riitä arvioimaan turvallisuutta suhteessa lisääntymiseen, alkion tai sikiön kehitykseen, raskauden kulkuun ja peri- ja

postnataalikehitykseen. Tästä syystä valmistetta tulisi käyttää raskaana oleville ja imettäville naisille vain, jos se on selvästi tarpeen.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Ei merkityksellinen.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Joissakin harvoissa tapauksissa on havaittu yliherkkyyttä tai allergisia reaktioita (angioedeema, polte ja kirvely antokohdassa, bronkospasmi, vilunväristykset, punoitus, laajalle levinnyt urtikaria, päänsärky, nokkosihottuma, hypotensio (matala verenpaine), letargia, pahoinvointi, levottomuus, takykardia, rinnanahdistus, pistely, oksentelu, vinkuva hengitys) potilailla, joiden hoidossa on käytetty fibriiniiliimoja/hemostaatteja. Yksittäisissä tapauksissa reaktioista on kehittynyt vakava anafylaksi. Kyseisiä reaktioita voidaan havaita erityisesti, jos valmistetta käytetään toistuvasti tai annetaan potilaille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä tuotteen aineosille.

Vasta-aineita kudossiima-/hemostaattituotteiden komponenteille voi esiintyä harvoin.

Tahaton intravaskulaarinen injektio voi johtaa tromboemboliatapahtumaan ja disseminoituneeseen intravaskulaariseen koagulaatioon (DIC-oireyhtymään); myös anafylaktisen reaktion riski on olemassa (ks. kohta 4.4).

Hengenvaarallista ilma- tai kaasuemboliaa on esiintynyt EVICELin annosteluun käytettyjen, painesäätimellä varustettujen sumutuslaitteiden kanssa. Tämä tapahtuma näyttää liittyvän sumutuslaitteen käyttöön suositeltua korkeammilla paineilla ja/tai lähellä kudospintaa.

Taudinaiheuttajia koskeva turvallisuus, ks. kohta 4.4.

##### Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Jäljempänä esitetty taulukko on MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukainen (elinjärjestelmäluokat ja haittavaikutukset Preferred term -luokituksen mukaan). Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRA-elinjärjestelmäloukat	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
<i>Haittavaikutukset vatsakalvon takaisesta tai vatsansisäisestä kirurgiasta tehdyissä tutkimuksissa</i>		
Infektiot	Abdominaalinen märkäpesäke Pyreksia	Yleinen
Veri ja imukudos	Koagulopatia	Yleinen
<i>Haittavaikutukset verisuonikirurgiasta tehdyssä tutkimuksessa</i>		
Infektiot	Siirreinfektio, stafylokokki-infektio	Melko harvinainen
Verisuonisto	Verenpurkauma	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Perifeerinen edeema	Melko harvinainen
Tutkimukset	Hemoglobiinipitoisuuden lasku	Melko harvinainen
Vammat ja myrkytykset	Leikkauksen viiltokohdan verenvuoto Verisuonisiirteen tukkeuma Haava Postproseduraalinen verenpurkauma Leikkauksenjälkeinen haavakomplikaatio	Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen
<i>Haittavaikutukset neurokirurgiatutkimuksessa</i>		
Infektiot	Aivokalvontulehdus	Yleinen
Hermosto	Kallonsisäinen hypotensio (aivoselkäydinnesteen vuoto) Aivoselkäydinnesteen vuoto nenästä Päänsärky Vesipää Kovakalvonalainen nestepussi	Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen
Verisuonisto	Hematooma	Yleinen

#### Valittujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Haittavaikutusten määrä vatsakalvon takaisesta tai vatsansisäisestä kirurgiasta tehdyissä tutkimuksissa*

Tutkijan arviointien mukaan 135 (67 EVICELia saanutta potilasta ja 68 verrokkia) vatsakalvon takaisen tai vatsansisäisen kirurgian potilaalla minkään haittavaikutuksen ei katsottu olevan kausaalisesti yhteydessä tutkimuksen hoitoon. Tutkimuksen rahoittaja katsoi kuitenkin kolmen vakavan haittatapahtuman (SAE) olevan mahdollisesti yhteydessä tutkimuksen hoitoon (yksi abdominaalinen märkäpesäke EVICEL-ryhmässä sekä yksi abdominaalinen ja yksi lantion märkäpesäke verrokkiryhmässä).

Pediatriisilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa, jossa oli 40 potilasta (20 potilasta sai EVICEL-hoitoa, 20 toimi kontrolleina), havaittiin kaksi haittavaikutusta (pyreksia ja koagulopatia), jotka liittyivät tutkijan mukaan mahdollisesti EVICELiin.

#### *Haittavaikutukset – verisuonikirurgia*

Kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa oli 147 verisuonisiirännäispotilasta (75 EVICELia saanutta potilasta ja 72 verrokkia), ilmoitettiin yhteensä 16 potilaan saaneen haittavaikutuksena siirännäistromboosin/-tukkeuman tutkimusjakson kuluessa. Tapahtumat jakautuivat tasaisesti molempiin hoitoryhmiin; 8 sekä EVICEL-ryhmään että verrokkiryhmään.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehtiin ei-interventionaalinen turvallisuustutkimus, johon osallistuneille 300 potilaalle tehtiin verisuonikirurginen toimenpide, jossa käytettiin EVICELia. Turvallisuusmonitoroinnissa keskityttiin tiettyihin haittavaikutuksiin: siirännäisen avoimuus, tromboottiset tapahtumat ja verenvuototapahtumat. Tutkimuksen aikana ei raportoitu haittavaikutuksia.

#### Haittavaikutukset – hermokirurgia

Kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa 139 potilaalle tehtiin valinnaisia hermokirurgisia toimenpiteitä (89 hoidettiin EVICELilla ja 50 kontrollivalmisteella), yhteensä 7 tutkittavalla, jotka hoidettiin EVICELilla, esiintyi yhdeksän mahdollisesti tutkimustuotteeseen liittyvää haittavaikutusta. Näitä olivat kallonsisäinen hypotensio (aivoselkäydinnesteen vuoto), aivoselkäydinnesteen vuoto nenän kautta, aivokalvontulehdus, päänsärky, vesipää, kovakalvonalainen nestepussi ja hematooma.

Aivoselkäydinnesteen vuodon esiintyvyyttä ja kirurgisen alueen infektioiden esiintyvyyttä tarkkailtiin tutkimuksen turvallisuuden tulomuuttujina. 30 päivän kuluttua toimenpiteestä kirurgisen alueen infektioprosentit olivat samat kahden hoitoryhmän välillä. Toimenpiteenjälkeistä aivoselkäydinnesteen vuotoa esiintyi 30 päivän sisällä hoidosta 4 tutkittavalla 89 tutkittavasta (4,5 %), jotka hoidettiin EVICELilla (kaksi tapausta aivoselkäydinnesteen vuotoa yhdessä heikentyneen haavanparanemisen kanssa ja kaksi tapausta vuotoa nenän kautta) ja 1 tutkittavalla 50 tutkittavasta (2,0 %), jotka hoidettiin lisäompeleilla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Paikallisesti käytettävät hemostaatit, yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: B02BC30

#### Vaikutusmekanismi

Fibriiniikiinnitysjärjestelmä aloittaa fysiologisen verenhiyytymisen viimeisen vaiheen. Fibrinogeeni muuttuu fibriiniksi sen pilkkoutuessa fibriinimonomeereiksi ja fibrinopeptideiksi. Fibriinimonomeerit aggregoituvat ja muodostavat fibriinihiyytymän. Hyytymistekijä XIII:sta trombiini aktivoi hyytymistekijä XIIIa:ta, jonka ansiosta tapahtuu fibriinin ristiinsitoutuminen. Kalsiumioneja tarvitaan

sekä fibrinogeenin muuttumiseen että fibriinin ristiinsitoutumiseen. Haavan paranemisen edistyessä plasmiini saa aikaan kasvavaa fibrinolyttistä aktiivisuutta ja fibriinin hajoaminen fibriinin hajoamistuotteiksi alkaa.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Hemostaasin ja ommelten tukemisen osoittavat kliiniset tutkimukset suoritettiin yhteensä 147 verisuonikirurgian PTFE-siirrepotilaalla (75 sai EVICELia ja 72 oli kontrollipotilaita) ja 135 vatsakalvon takaisen tai vatsansisäisen kirurgian potilaalla (66 sai EVICELia, 69 hoidettiin kontrollimenetelmällä).

EVICELin tehokkuus ommelrivin liimaamiseen kovakalvon sulkutoimenpiteissä osoitettiin 139 potilaalla (89 hoidettiin EVICELilla ja 50 kontrollimenetelmällä), joille suoritettiin kraniotomia-/kraniektomiatoimenpiteitä.

#### Pediatriset potilaat

Tietoa pediatrisista potilaista on rajoitetusti saatavilla osoittamaan EVICELin käytön turvallisuus ja tehokkuus näillä potilailla. Kontrolloituun EVICEL-tutkimukseen osallistuneista 135 vatsakalvontakaisen tai vatsansisäisen kirurgian potilaasta EVICELilla hoidettujen ryhmässä oli neljä pediatria potilasta. Näistä kaksi oli 2- ja 5-vuotiaita lapsia ja kaksi 16-vuotiasta. Lisäksi pediatriasilla potilailla toteutettiin kontrolloitu tutkimus, jossa tutkittiin EVICELin turvallisuutta ja tehokkuutta hemostaasin adjunktina pehmytkudosten tai elinten parenkyymin verenvuodon yhteydessä. Tutkimukseen osallistui 40 potilasta, joista 20 sai EVICEL-hoitoa ja 20 toimi kontrolliryhmänä. Potilaiden ikä vaihteli 11 kuukaudesta 17 vuoteen. Tästä tutkimuksesta saadut tiedot ovat yhteneväisiä aiemman tutkimuksen kanssa, jossa tutkittiin retroperitoneaalista ja vatsan alueen sisäisiä leikkauksia, joissa EVICELin noninferiorinen hemostaattinen tehokkuus osoitettiin.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

EVICEL on tarkoitettu vain paikalliseen käyttöön. Verisuonensisäinen käyttö ei ole mahdollista. Tämän vuoksi suonensisäistä käyttöä koskevia farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty ihmisillä.

Trombiinin imeytymistä ja poistumista elimistöstä on arvioitu kaniineilla tehdyissä tutkimuksissa, joissa trombiinia laitettiin osittaisessa maksanpoistossa muodostuneelle leikkauspinnalle. Käytettäessä <sup>125</sup>I-trombiinia osoitettiin, että trombiinin hajoamisen seurauksena tapahtuu biologisesti epäaktiivisten peptidien hidasta imeytymistä; plasman huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) saavutettiin 6-8 tunnin kuluttua. Huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) plasmassa oli vain 1-2 % käytetystä annoksesta.

Fibriiniliimat/hemostaatit metaboloituvat elimistön oman fibriinin tavoin fibrinolyysin ja fagosytoosin kautta.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Bakteereilla suoritetuissa tutkimuksissa ei todettu mutageenisuutta millään testatulla pitoisuudella, kun käytettiin trombiinia, biologisesti aktiivista komponenttia (joka sisältää fibrinogeeniä, sitraattia, glysiiniä, traneksaamihappoa ja arginiinihydrokloridia), tri-n-butyylifosfaattia (TnBP) ja Triton X-100:a, jokaista näistä yksinään. Myös TnBP:tä ja Triton X-100:a yhdessä käytettäessä tulokset olivat negatiivisia nisäkäsolujen mutageenisuus-, kromosomiberraatio- ja mikrotuma-analyyseissä.

Kun valmistetta käytetään paikallisesti, trombiinin imeytyminen plasmaan on hidasta, ja imeytyvät osat ovat pääosin trombiinin hajoamistuotteita, jotka poistuvat elimistöstä.

Virusten inaktivaatiokäsittelyssä käytettävistä liuotinreagensseista (TnBP ja Triton X-100) toksikologisia vaikutuksia ei ole odotettavissa, koska jäämaliuotinpitoisuudet ovat alle 5 µg/ml.

EVICELin neurotoksiset tutkimukset osoittivat, että kovakalvonalainen annostus kaniineilla ei aiheuttanut todistettavaa neurotoksisuutta. Neurologista käyttäytymistä seurattaessa 14±1 päivän ajan

mitään normaalista poikkeavaa ei havaittu. Tutkimuksessa ei havaittu mitään merkkejä paikallisista ärsytysoireista eikä makroskooppisia hoitoon liittyviä löydöksiä. Aivoselkäydinnesteen analyysissä ei paljastunut tärkeimpiä tulehduksen merkkejä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Ihmisen fibrinogeeni, injektiopullo

Arginiinihydrokloridi

Glysiini

Natriumkloridi

Natriumsitraatti

Kalsiumkloridi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

#### Ihmisen trombiini, injektiopullo

Kalsiumkloridi

Ihmisen albumiini

Mannitoli

Natriumasetaatti

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kestoaika**

2 vuotta.

Kahden vuoden kestoajan aikana sulatettuja injektiopulloja voidaan säilyttää avaamattomina 2 °C – 8 °C:ssa valolta suojattuna korkeintaan 30 päivää. Injektiopulloja voidaan säilyttää huoneenlämmössä korkeintaan 24 tuntia. Tämän ajan päättymiseen mennessä tuote on käytettävä tai hävitettävä.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä pakastettuna  $\leq -18$  °C. Älä pakasta uudelleen.

Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Injektiopullot on säilytettävä pystyasennossa.

Lääkevalmisteen säilytysolosuhteet sulattamisen jälkeen, katso kohta 6.3. Tuotteen uusi viimeinen käyttöpäivä (säilytys 2 °C -8 °C:ssa) on merkittävä ulkopakkaukseen, mutta se ei saa ylittää viimeistä käyttöpäivämäärää, jonka valmistaja on merkinnyt pakkaukseen ja etikettiin. Tämän ajan päättymiseen mennessä tuote on käytettävä tai hävitettävä.

Annostelulaitteeseen vedetty valmiste on käytettävä heti.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

EVICEL toimitetaan pakkauksessa, joka sisältää kaksi erillistä injektiopulloa (lasityyppi I), joissa on kumitulppa (tyyppi I). Yhdessä injektiopullossa on 1 ml, 2 ml tai 5 ml ihmisen fibrinogeenia tai ihmisen trombiinia liuoksena.

Applikaattori ja tuotteen käyttöön tarkoitetut lisätarvikekärjet toimitetaan erillisessä pakkauksessa.



Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole saatavilla.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttöohjeet on kuvattu myös terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettussa pakkausselosteessa. Liuokset ovat kirkkaita tai hieman opaalinhohtoisia. Älä käytä valmistetta, jos se on sameaa tai jos siinä on sakkaa.

### Sulatus

Injektiopullot tulee sulattaa jotakin seuraavista menetelmistä käyttäen:  
2 °C–8 °C (jääkaappi): injektiopullot sulavat vuorokauden kuluessa, tai  
20 °C–25 °C (huoneenlämpö): injektiopullot sulavat tunnin kuluessa, tai  
37 °C (esim. vesihauteessa aseptista menetelmää käyttäen tai lämmittämällä pulloja käsissä):  
injektiopullojen pitäisi sulaa 10 minuutissa, enimmäisaika tässä lämpötilassa on 10 minuuttia, tai kunnes sulaminen on tapahtunut. Lämpötila ei saa olla yli 37 °C.

**Ennen käyttöä tuotteen lämpötilan on oltava 20 °C–30 °C.**

### Annostelulaite

EVICELia tulee käyttää vain CE-merkityllä EVICEL-applikaattorilla, tarvittaessa sen lisätarvikekärkiä käyttäen. Sekä applikaattorin että lisätarvikekärkien pakkauksen sisällä on pakkausseloste, jossa kerrotaan yksityiskohtaisesti miten EVICELin käyttö tapahtuu applikaattoria ja sen lisätarvikekärkiä käyttäen. Lisäkärkiä saavat käyttää vain henkilöt, joilla on riittävä koulutus laparoskooppisiin, laparoscopia-avusteisiin tai avokirurgisiin toimenpiteisiin.

Vedä kummankin injektiopullon sisältö applikaattoriin laitteen pakkauksessa olevan käyttöohjeen mukaisesti. Molemmat ruiskut tulee täyttää samalla tilavuudella, eikä ruiskuihin saa jäädä ilmakuplia. EVICELin käyttövalmisteluissa ei käytetä neuloja.

### Tiputtaminen

Pidä applikaattorin kärki mahdollisimman lähellä kudospintaa, kuitenkin kudosta koskematta, ja tiputa yksittäisiä tippoja käsiteltävälle alueelle. Jos applikaattorin kärki tukkeutuu, voit lyhentää katettrin päätä 0,5 cm:n osissa.

### Sumuttaminen

Mahdollisesti hengenvaarallisen ilma- tai kaasuembolian riskin välttämiseksi EVICELia saa sumuttaa vain paineistettua hiilidioksidia käyttäen (katso taulukko jäljempänä).

Paineilman säätölaitetta tulee käyttää valmistajan ohjeiden mukaisesti.

Lisää applikaattorin lyhyt ilmaletku pitkän ilmaletkun päähän, jossa on uros-luer-lock-liitin. Yhdistä kaasuletkun naaraspuolinen luer lock -liitin (yhdessä 0,2 µm:n bakteriostaattisen suodattimen kanssa) painesäätimeen.

Kun EVICELia annostellaan sumutuslaitetta käyttäen, on varmistettava, että käytettävä paine ja etäisyys kudoksesta ovat tämän tuotteen myyntiluvan haltijan suositteleman vaihteluvälin (ks. taulukko jäljempänä) sisällä:

Kirurgia	Käytettävä sumutussarja	Käytettävät applikaattorin kärjet	Käytettävä painesäädin	Suosittelun etäisyys kohdekudoksesta	Suosittelun sumutuspain
----------	-------------------------	-----------------------------------	------------------------	--------------------------------------	-------------------------

<b>Avokirurgia</b>	EVICEL- applikaattori	6 cm:n joustava kärki	Omrix- painesäädin	10–15 cm	1,4–1,7 bar (20–25 psi)
		35 cm:n jäykkä kärki			
45 cm:n joustava kärki		4–10 cm		1,0–1,4 bar (15–20 psi)	
35 cm:n jäykkä kärki				1,4 bar (20 psi)	
<b>Laparoskooppiset toimenpiteet</b>		45 cm:n joustava kärki			

Sumuta valmistetta kudospinnalle pieninä suihkeina (0,1–0,2 ml) ohueksi, tasaiseksi kerrokseksi. EVICEL muodostaa kirkkaan kalvon käyttöalueen päälle.

EVICELia sumutettaessa verenpaineen muutoksia, sykettä, happisaturaatiota ja uloshengityksen hiilidioksidipitoisuutta on tarkkailtava kaasuembolian esiintymismahdollisuuden vuoksi.

Kun tämän tuotteen kanssa käytetään lisätarvikekärkiä, kärkien käyttöohjeita on noudatettava.

#### Hävittäminen

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6. lokakuuta 2008  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23. elokuuta 2018

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

04/2020

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilla  
<http://www.ema.europa.eu/>.