

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EVICEL liuokset kudossiimaa varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vaikuttavat aineet:

	1 ml injektiopullo	2 ml injektiopullo	5 ml injektiopullo
Komponentti 1 Ihmisen koaguloitua proteiini, sisältää pääasiassa fibrinogeenia ja fibronektiinia*	50–90 mg	100–180 mg	250–450 mg
Komponentti 2 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 tukihoitona kirurgisissa leikkauksissa parantamaan hemostaasia silloin, kun tavalliset kirurgiset menetelmät eivät ole riittäviä (ks. kohta 5.1).

EVICELia voidaan käyttää myös ompeleiden tukena parantamaan hemostaasia verisuonikirurgiassa.

4.2 Annostus ja antotapa

Vain kokeneet kirurgit 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. Kliinisissä tutkimuksissa verisuonikirurgiassa yksilöllinen annostus oli korkeintaan 4 ml, 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 ja -reitti

Kudosvaurion päälle.

Valmista liuos kohdassa 6.6 kuvatulla tavalla.

Ennen liuoksen käyttöä haavan tulisi olla mahdollisimman kuiva. Katso yksityiskohtaisemmat ohjeet kohdasta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

EVICELia ei saa antaa suonensisäisesti.

Yliherkkyys jollekin valmisteen vaikuttavalle aineelle tai apuaineelle.

4.4 Erityisvaroitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kudosvaurion päälle. Ei saa antaa suonensisäisesti.

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

EVICEL on levitettävä ohuena kerroksena. Liian paksulla kerroksella voi olla negatiivinen vaikutus tuotteen tehokkuuteen ja haavan paranemisprosessiin.

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

Kun EVICELia annostellaan sumutuslaitetta käyttäen, käytetyn paineen on oltava sumutuslaitteen valmistajan suositteleman alueen sisällä. Jos suositusta ei ole annettu, 1,4–1,7 baaria korkeampaa painetta ei saa käyttää. EVICELia ei saa sumuttaa laitteen valmistajan suosittelemaa etäisyyttä lähempää. Jos suositusta ei ole annettu, EVICELia ei saa sumuttaa lähempää kuin 10–15 cm kudospinnasta. EVICELia sumutettaessa verenpaineen muutoksia, sykkettä, happisaturaatiota ja uloshengityksen hiilidioksidipitoisuutta on tarkkailtava ilma- tai kaasuembolian esiintymismahdollisuuden vuoksi.

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

Tämän tuotteen käytöstä kudosliimauksessa, neurokirurgiassa, sen käytöstä endoskoopin avulla verenvuodon hoidossa tai hoidettaessa ruansulatuskanavan anastomooseja ei ole riittävästi kattavaa tietoa.

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

Kuten kaikilla proteiinivalmisteilla, allergiatyypiset yliherkkyysreaktiot ovat mahdollisia. Yliherkkyysreaktioiden merkkejä ovat urtikaria eli nokkosihottuma, yleistynyt urtikaria, puristava tunne rinnassa, hengityksen vinkuminen, hypotensio ja anafylaksia. Jos näitä oireita ilmenee, valmisteen käyttö on lopetettava välittömästi. Jos potilas joutuu sokkiin, tulee noudattaa voimassa olevia sokin hoitotoimenpiteitä.

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 patogeeneja.

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 immuunivajavuustila tai lisääntynyt punasolujen tuotanto (esim. hemolyyttinen 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

Virallisia 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 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 asiaankuuluva.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavassa on haitallisia reaktioita, joista saatetaan ilmoittaa kudosliimojen käytön yhteydessä. Koska EVICELin kliinisten kokeiden aikana ei ole ilmoitettu tällaisista reaktioista, niiden esiintymistiheydestä ei ole tietoa.

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) potilaille, joiden hoidossa on käytetty fibriiniliimoja/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. Lievät reaktiot voidaan hoitaa antihistamiineilla. Vakavat yliherkkyyksireaktiot on hoidettava välittömästi vallitsevien sokinhoitoperiaatteiden mukaisesti.

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

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

Taudinaiheuttajia koskeva turvallisuus, ks. kohta 4.4.

Seuraavilla haittatapahtumilla, joita esiintyi kliinisten kokeiden aikana, arvioitiin olevan mahdollinen kausaalinen suhde EVICEL-hoitoon. Kaikkien seuraavassa lueteltujen tapahtumien esiintymistiheys oli yleinen (määrittystapa: >1/100, <1/10)

MedDRA-järjestelmän elinluokka	Ensisijainen termi
<i>Haitalliset reaktiot vatsakalvon takaisesta tai vatsansisäisestä kirurgiasta tehdyssä tutkimuksessa</i>	
Infektiot ja tartunnat	Abdominaalinen märkäpesäke

<i>Haitalliset reaktiot verisuonikirurgiasta tehdyssä tutkimuksessa</i>	
Infektiot ja tartunnat	Siirreinfektio, stafylokokki-infektio
Verisuonten häiriöt	Verenpurkauma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Perifeerinen edeema
Tutkimukset	Hemoglobiinipitoisuuden lasku
Vammat, myrkytykset ja proseduraaliset komplikaatiot	Leikkauksen viiltokohdan verenvuoto Verisuonisiirteen tukkeuma Haava Postproseduraalinen verenpurkauma Leikkauksenjälkeinen haavakomplikaatio

Haitallisten reaktioiden määrä vatsakalvon takaisesta tai vatsansisäisestä kirurgiasta tehdyssä tutkimuksessa

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).

Haitalliset reaktiot – 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.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Paikalliset hemostaatit, ATC-koodi: B02BC

Fibriini kiinnitysjärjestelmä aloittaa fysiologisen verenhiyytymisen viimeisen vaiheen. Fibrinogeeni muuttuu fibriniiniksi sen pilkkoutuessa fibriniinimonomeereiksi ja fibrinopeptideiksi. Fibriniinimonomeerit aggregoituvat ja muodostavat fibrinihiyytymän. Hyytymistekijä XIII:sta trombiini aktivoi hyytymistekijä XIIIa:ta, jonka ansiosta tapahtuu fibriniin ristiinsitoutuminen. Kalsiumioneja tarvitaan sekä fibrinogeenin muuttumiseen että fibriniin ristiinsitoutumiseen.

Haavan paranemisen edistyessä plasmiini saa aikaan kasvavaa fibrinolyttistä aktiivisuutta ja fibriniin hajoaminen fibriniin hajoamistuotteiksi alkaa.

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, 72 hoidettiin kontrollimenetelmällä).

Tietoa on liian rajoitetusti osoittamaan EVICELin käytön turvallisuus ja tehokkuus lapsille. Kontrolloituun EVICEL-tutkimukseen osallistuneista 135 vatsakalvontakaisen tai vatsansisäisen kirurgian potilaasta

EVICELilla hoidettujen ryhmässä oli neljä alle 16-vuotiaista. Näistä kaksi oli 2-5-vuotiaita lapsia ja kaksi 16-vuotiaista. Tällä hetkellä ei ole olemassa tietoa valmisteen käytöstä alle 2-vuotiailla lapsilla.

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 ¹²⁵I-trombiinia osoitettiin, että trombiinin hajoamisen seurauksena tapahtuu biologisesti epäaktiivisten peptidien hidasta imeytymistä; plasman huippupitoisuus (C_{max}) saavutettiin 6-8 tunnin kuluttua. Huippupitoisuus 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 nisäkässolujen mutageenisuus-, kromosomiaberraatio- 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 jäämäliuotinpitoisuudet 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

Millilitraa kohti on 11,6–12,9 mg natriumia.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

EVICELin hyväksytty kestoaika on 16 kuukautta säilytettynä ≤ -18 °C:ssa.

Sulattamisen jälkeen avaamattomia pulloja voidaan säilyttää 2–8 °C:ssa valolta suojattuna korkeintaan 25 päivää. Fibrinogeeni- ja trombiinikomponentit ovat stabiileja huoneenlämpötilassa korkeintaan 24 tuntia.

6.4 Säilytys

Säilytä valmiste pakastimessa tai < -18 °C:ssa valolta suojattuna. Säilytä pullo ulkopakkauksessa niiden suojaamiseksi valolta. Älä pakasta uudelleen.

Sulattamisen jälkeen avaamattomia pulloja voidaan säilyttää 2–8 °C:ssa valolta suojattuna korkeintaan 25 päivää, eikä niitä saa pakastaa uudelleen tänä aikana. Tuotteen uusi viimeinen käyttöpäivä (säilytys 2–8 °C:ssa) on merkittävä ulkopakkaukseen. Tämän ajan päättymiseen mennessä tuote on käytettävä tai hävitettävä.

Fibrinogeeni- ja trombiinikomponentit ovat stabiileja huoneenlämpötilassa korkeintaan 24 tuntia, mutta annostelulaitteeseen vedettynä ne on käytettävä heti.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

EVICEL toimitetaan pakkauksessa, joka sisältää kaksi erillistä injektio-pulloa (lasityyppi I), joissa on kumitulppa (tyyppi I) ja kussakin 1 ml, 2 ml tai 5 ml ihmisen fibrinogeenia ja ihmisen trombiinia liuoksena molempaa erikseen.

Applikaattori ja tuotteen käyttöön tarkoitetut lisätarvikekärjet toimitetaan erillisessä pakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole saatavilla.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Käyttöohjeet on kuvattu myös terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettussa pakkausselosteessa.

▪ Sulatus:

Injektio-pullo tulee sulattaa jotakin seuraavista menetelmistä käyttäen:

2–8 °C (jääkaappi): injektio-pullo sulavat vuorokauden kuluessa, tai

20–25 °C (huoneenlämpö): injektio-pullo sulavat tunnin kuluessa, tai

37 °C (esim. vesihauteessa aseptista menetelmää käyttäen tai lämmittämällä pulloja käsissä): injektio-pullojen 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 20–30 °C.

▪ Valmistus

Liuokset ovat kirkkaita tai hieman opaalinhohtoisia. Älä käytä valmistetta, jos se on sameaa tai jos siinä on sakkaa.

EVICELia tulee käyttää CE-merkityllä EVICEL-applikaattorilla, tarvittaessa sen lisätarvikekärkeä käyttäen. Sekä applikaattori- että lisätarvikepakkauksen sisällä on pakkausseloste, jossa kerrotaan yksityiskohtaisesti miten EVICELin käyttö tapahtuu applikaattoria ja sen lisätarviketta käyttäen. Lisäkärkiä saavat käyttää vain henkilöt, joilla on riittävä koulutus laparoskooppisiin, laparoskopia-avusteisiin, torakoskooppisiin 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**

EVICEL voidaan sumuttaa käyttäen paineistettua hiilidioksidia tai paineilmaa.

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. Paineilman säätölaitetta tulee käyttää valmistajan ohjeiden mukaisesti. Tietoa käytettävästä etäisyydestä ja paineesta annetaan laitteen ja kärjen kokoamisohjeissa.

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

Kun EVICELia annostellaan sumutuslaitetta käyttäen, käytetyn paineen on oltava sumutuslaitteen valmistajan suositteleman alueen sisällä. EVICELia ei saa sumuttaa laitteen valmistajan suosittelemaa etäisyyttä lähempää. EVICELia sumutettaessa verenpaineen muutoksia, sykettä, happisaturaatiota ja uloshengityksen hiilidioksidipitoisuutta on tarkkailtava ilma- tai kaasuembolian esiintymismahdollisuuden vuoksi.

- **Hävittäminen**

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Omrix Biopharmaceuticals S.A.
200 Chaussée de Waterloo
B-1640 Rhode-St-Genèse
Belgia
Puh: +32 2 359 91 23
Faksi: +32 2 359 91 27

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ 06/10/08

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06/08/10

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