

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EVICEL soluzioni per adesivo tissutale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

I principi attivi sono:

	Flaconcino da 1 ml	Flaconcino da 2 ml	Flaconcino da 5 ml
Componente 1 Proteina coagulabile umana che contiene principalmente fibrinogeno e fibronectina:*	50 - 90 mg	100 - 180 mg	250 - 450 mg
Componente 2 Trombina umana	800 - 1200 UI	1600 - 2400 UI	4000 - 6000 UI

* La quantità totale di proteina è pari a 80- 120 mg/ml.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzioni per adesivo tissutale.

Soluzioni limpide o leggermente opalescenti.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

EVICEL è indicato negli adulti quale trattamento di supporto negli interventi chirurgici per migliorare l'emostasi nei casi in cui le tecniche chirurgiche standard risultino insufficienti (vedere paragrafo 5.1).

EVICEL è inoltre indicato negli adulti come supporto alle suture per ottenere l'emostasi negli interventi di chirurgia vascolare e per la sigillatura della linea di sutura nella chiusura della dura madre.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

EVICEL deve essere usato esclusivamente da chirurghi esperti che abbiano ricevuto una formazione specifica sull'uso del prodotto.

Posologia

La quantità di EVICEL da applicare e la frequenza di applicazione devono essere sempre stabilite in base alle esigenze cliniche di base del paziente.

La dose applicabile dipende da una serie di variabili tra le quali tipo di intervento chirurgico, estensione dell'area di applicazione, modalità prevista di applicazione e numero di applicazioni.

L'applicazione del prodotto va personalizzata caso per caso dal medico. Negli studi clinici controllati sull'impiego in chirurgia vascolare la dose individuale massima è stata di 4 ml; per la sigillatura della linea di sutura della dura madre sono state impiegate dosi fino a 8 ml, mentre negli interventi retroperitoneali e intraddominali la dose massima è stata di 10 ml. È possibile tuttavia che per determinati interventi (ad es. quelli per traumi epatici) siano necessarie quantità maggiori.

La quantità iniziale di prodotto da applicare nel punto anatomico prescelto o sulla superficie da trattare deve essere sufficiente a ricoprire interamente l'area di applicazione designata. Se necessario, l'applicazione può essere ripetuta.

Modo di somministrazione

Evicel è per uso epilesionale.

Per le istruzioni sulla preparazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6. Il prodotto deve essere somministrato solo in base a quanto descritto nelle istruzioni e con i dispositivi raccomandati per questo prodotto (vedere paragrafo 6.6).

Prima di applicare EVICEL, l'area superficiale della ferita deve essere asciugata usando tecniche standard (ad es., applicazione intermittente di compresse, tamponi, uso di dispositivi di aspirazione).

Per evitare il rischio di embolia gassosa o di aria potenzialmente fatale, EVICEL deve essere nebulizzato esclusivamente mediante CO₂ pressurizzata. Per l'applicazione mediante nebulizzazione vedere i paragrafi 4.4 e 6.6 in cui sono riportate raccomandazioni specifiche sulla pressione e sulla distanza dal tessuto richieste in base alla procedura chirurgica e al tipo di punta dell'applicatore.

Popolazione pediatrica

I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8 e 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

4.3 Controindicazioni

EVICEL non va usato in sede intravascolare.

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

L'applicazione di EVICEL per nebulizzazione non deve essere impiegata nelle procedure endoscopiche. Per quanto riguarda la laparoscopia, vedere paragrafo 4.4.

EVICEL non deve essere usato per sigillare la linea di sutura della dura madre se sono presenti interruzioni superiori a 2 mm dopo la sutura.

EVICEL non deve essere utilizzato come collante per la fissazione dei patch per la dura madre.

EVICEL non deve essere utilizzato come sigillante nei casi in cui non è possibile suturare la dura madre.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

EVICEL è solo per uso epilesionale. Non deve essere applicato in sede intravascolare.

Se il prodotto viene involontariamente usato in sede intravascolare possono verificarsi complicazioni tromboemboliche potenzialmente fatali.

Si è verificata embolia di aria o gas potenzialmente fatale con l'utilizzo di dispositivi di nebulizzazione che adottano un regolatore di pressione per somministrare EVICEL.

Questo evento sembra connesso all'utilizzo del dispositivo di nebulizzazione a pressioni superiori a quelle raccomandate e/o molto vicino alla superficie del tessuto.

L'applicazione di EVICEL per nebulizzazione deve essere impiegata solo quando è possibile valutare accuratamente la distanza di nebulizzazione, specialmente durante la laparoscopia. La distanza dal tessuto e la pressione della CO₂ devono ricadere entro gli intervalli raccomandati dal produttore (per le pressioni e le distanze raccomandate, vedere tabella al paragrafo 6.6).

Data la possibilità che si verifichi embolia gassosa, quando si nebulizza EVICEL devono essere monitorati i cambiamenti della pressione sanguigna, del battito cardiaco, della saturazione dell'ossigeno e della CO₂ espirata.

Quando si utilizzano delle punte accessorie con questo prodotto, si devono seguire le istruzioni per l'uso delle punte.

Prima della somministrazione di EVICEL, occorre provvedere affinché le parti del corpo al di fuori della superficie di applicazione designata siano sufficientemente protette (coperte) onde evitare l'adesione tissutale nei punti non desiderati.

EVICEL deve essere applicato in uno strato sottile. Un eccessivo spessore del coagulo può interferire negativamente con l'efficacia del prodotto e con il processo di cicatrizzazione della ferita.

Non sono disponibili dati adeguati a sostegno dell'impiego di questo prodotto per incollare tessuti, per l'applicazione attraverso un endoscopio flessibile per il trattamento di emorragie o nelle anastomosi gastrointestinali.

Come per qualsiasi derivato proteico, sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico. Segni di reazioni di ipersensibilità includono orticaria, orticaria generalizzata, senso di costrizione toracica, sibilo, ipotensione e anafilassi. Se si manifestano questi sintomi, la somministrazione deve essere interrotta immediatamente.

In caso di shock, dovrà essere attuato il trattamento medico standard per lo shock.

L'uso concomitante di EVICEL per la sigillatura della linea di sutura della dura madre tramite impianti in materiali sintetici o patch durali non è stato valutato mediante studi clinici.

L'uso di EVICEL nei pazienti sottoposti a radioterapia nei 7 giorni successivi all'intervento chirurgico non è stato valutato. Non è noto se la radioterapia possa condizionare l'efficacia del sigillante di fibrina quando viene usato per la sigillatura della linea di sutura nella chiusura della dura madre.

È necessario ottenere la completa emostasi prima di applicare EVICEL per sigillare la linea di sutura della dura madre.

L'uso di EVICEL come sigillante nelle procedure transfenoidali e otoneurochirurgiche non è stato studiato.

Le precauzioni standard per evitare infezioni derivanti dall'uso di medicinali ottenuti da sangue o plasma umano includono la selezione dei donatori, lo screening delle singole donazioni e dei pool di plasma per specifici marker d'infezione e l'adozione di misure efficaci in fase di produzione per l'inattivazione/rimozione dei virus. Nonostante ciò, con la somministrazione di medicinali ottenuti da plasma o sangue umano non si può escludere totalmente la possibilità di trasmissione di agenti infettivi, ivi inclusi virus e altri patogeni emergenti o di natura sconosciuta.

Le misure poste in atto sono considerate efficaci per i virus con involucro come il virus dell'HIV e i virus dell'epatite B e C e il virus senza involucro dell'epatite A. Queste misure possono avere valore limitato con virus senza involucro come il parvovirus B19. L'infezione da parvovirus B19 può essere grave per le donne in stato di gravidanza (infezione fetale) e per i soggetti che presentano immunodeficienza o aumento dell'eritropoiesi (ad esempio, anemia emolitica).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

Come i prodotti analoghi o le soluzioni di trombina, il prodotto può denaturarsi con l'esposizione a soluzioni contenenti alcool, iodio o metalli pesanti (ad esempio, soluzioni antisettiche). Tali sostanze devono essere rimosse il più possibile prima di applicare il prodotto.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

La sicurezza dell'uso di sigillanti/emostatici a base di fibrina in gravidanza o durante l'allattamento al seno non è stata accertata mediante studi clinici controllati. Gli studi sperimentali condotti sugli animali non sono sufficienti a valutarne la sicurezza in relazione a riproduzione, sviluppo dell'embrione o del feto, corso della gestazione e sviluppo perinatale e postnatale. Pertanto, il prodotto deve essere somministrato alle donne in gravidanza e che allattano al seno soltanto in caso di effettiva necessità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In rari casi si possono verificare reazioni allergiche o di ipersensibilità (che possono includere angioedema, bruciore e dolore pungente nel sito di applicazione, broncospasmo, brividi, vampate, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, senso di costrizione toracica, formicolio, vomito, sibilo) in pazienti trattati con sigillanti/emostatici a base di fibrina. In casi isolati, dette reazioni sono degenerate in severe anafilassi. Tali reazioni possono essere riscontrate in particolare in caso di ripetuta applicazione della preparazione o di somministrazione a pazienti ipersensibili ai componenti del prodotto.

In rari casi si possono sviluppare anticorpi contro i componenti dei prodotti sigillanti/emostatici a base di fibrina.

L'accidentale iniezione in sede intravascolare può causare eventi tromboembolici e una coagulazione intravascolare disseminata (DIC) e c'è anche un rischio di reazione anafilattica (vedere paragrafo 4.4).

Si è verificata embolia di aria o gas potenzialmente fatale con l'utilizzo di dispositivi di nebulizzazione che adottano un regolatore di pressione per somministrare EVICEL. Questo evento sembra connesso all'utilizzo del dispositivo di nebulizzazione a pressioni maggiori di quelle raccomandate e/o molto vicino alla superficie del tessuto.

Per quanto riguarda la sicurezza in relazione agli agenti trasmissibili, vedere paragrafo 4.4.

Tabella delle reazioni avverse

La tabella riportata di seguito è conforme alla classificazione MedDRA per sistemi e organi (a livello di SOC [System Organ Classification] e Termine Preferito [Preferred Term]) secondo la frequenza è stata valutata secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune

($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto rara ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Termine preferito	Frequenza
<i>Reazioni avverse negli studi sugli interventi chirurgici retroperitoneali o intraddominali</i>		
Infezioni ed infestazioni	Ascesso addominale	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Coagulopatia	Comune
<i>Reazioni avverse nello studio di chirurgia vascolare</i>		
Infezioni ed infestazioni	Infezione da innesto, infezione da stafilococco	Non comune
Patologie vascolari	Ematoma	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema periferico	Non comune
Esami diagnostici	Emoglobina ridotta	Non comune
Traumatismo, avvelenamento e complicanze da procedura	Emorragia in sede di incisione Occlusione dell'innesto vascolare Ferita Ematoma post-procedurale Complicazione di ferita postoperatoria	Non comune Non comune Non comune Non comune Non comune
<i>Reazioni avverse negli studi di neurochirurgia</i>		
Infezioni ed infestazioni	Meningite	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Pseudomeningocele Ipotensione endocranica (fuoriuscita di liquido cefalorachidiano, LCR) Rinorrea di LCR Cefalea Idrocefalo Igroma subdurale	Non comune Comune Comune Non comune Non comune Non comune
Patologie vascolari	Ematoma	Non comune

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Tassi di reazioni avverse in studi sugli interventi retroperitoneali o intraddominali

In base alle valutazioni dello sperimentatore, tra i 135 pazienti sottoposti a intervento chirurgico retroperitoneale e intraddominale (67 pazienti trattati con EVICEL e 68 con prodotti di controllo) nessun evento avverso è stato ritenuto avere una relazione causale con il trattamento oggetto di studio. Tuttavia, lo sponsor ha ritenuto gravi tre eventi avversi (un ascesso addominale nel gruppo con EVICEL, un ascesso addominale e uno pelvico nel gruppo di controllo) possibilmente correlati al trattamento oggetto di studio.

In uno studio condotto in una popolazione pediatrica che coinvolgeva 40 pazienti (20 pazienti trattati con EVICEL e 20 controlli), due eventi avversi (piressia e coagulopatia) sono stati considerati dallo sperimentatore possibilmente correlati a EVICEL.

Reazioni avverse - chirurgia vascolare

In uno studio controllato su 147 pazienti sottoposti a procedure di innesto vascolare (75 trattati con EVICEL e 72 con prodotti di controllo), sono stati segnalati in totale 16 pazienti con evento avverso di trombosi/occlusione dell'innesto nel corso dello studio. Gli eventi sono risultati distribuiti uniformemente tra i bracci di trattamento, con 8 eventi ciascuno nel gruppo trattato con EVICEL e nel gruppo di controllo.

Uno studio di sicurezza non interventistico, post-autorizzazione è stato condotto su 300 pazienti sottoposti a chirurgia vascolare con uso di EVICEL. Il monitoraggio della sicurezza si è concentrato sulle specifiche reazioni avverse: riguardanti la pervietà dell'innesto, gli eventi trombotici ed emorragici. Durante lo studio non sono state segnalate reazioni avverse.

Reazioni avverse - neurochirurgia

In uno studio controllato su 139 pazienti sottoposti a procedure di neurochirurgia elettiva (89 trattati con EVICEL e 50 con prodotti di controllo), 7 pazienti trattati con EVICEL hanno manifestato nove eventi avversi considerati possibilmente correlati al prodotto dello studio. Questi includevano ipotensione endocranica (fuoriuscita di LCR), rinorrea di LCR (rinoliquorrea), meningite, cefalea, idrocefalo, igroma subdurale ed ematomi.

L'incidenza di fuoriuscita di LCR e l'incidenza di infezioni nel sito chirurgico (surgical site infections, SSI) sono state monitorate come endpoint associati alla sicurezza nello studio. Trenta giorni dopo l'intervento l'incidenza di SSI è risultata essere simile tra i due gruppi di trattamento. La fuoriuscita di LCR post-operatoria si è verificata entro 30 giorni dal trattamento in 4/89 (4,5%) soggetti trattati con EVICEL (due casi di fuoriuscita di LCR con mancata guarigione della ferita e due casi di rinorrea) e in 1/50 (2,0%) soggetti trattati con ulteriori suture.

Nei pazienti pediatrici, 1 paziente su 26 (3,8%) trattati con EVICEL ha manifestato un evento avverso grave di pseudomeningocele che è stato valutato dallo sponsor come possibilmente correlato a EVICEL. Nel gruppo di controllo, 4 pazienti su 14 (28,6%) hanno manifestato un pseudomeningocele (fare riferimento a 5.1 per la descrizione dello studio).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: emostatici locali, associazioni, codice ATC: B02BC30

Meccanismo d'azione

Il sistema di adesione della fibrina avvia l'ultima fase della coagulazione fisiologica del sangue. La conversione del fibrinogeno in fibrina si verifica attraverso la scissione del fibrinogeno in monomeri di fibrina e fibrinopeptidi. I monomeri di fibrina si aggregano formando un coagulo di fibrina. Il Fattore XIIIa,

che è il Fattore XIII attivato dalla trombina, lega la fibrina formando un reticolo. Ioni di calcio sono necessari sia per la conversione del fibrinogeno che per la reticolazione della fibrina. Col progredire della cicatrizzazione della ferita, la plasmina induce un'accresciuta attività fibrinolitica e ha inizio la decomposizione della fibrina in prodotti di degradazione della medesima.

Efficacia e sicurezza clinica

Studi clinici che dimostrano l'azione di sostegno all'emostasi e alla suturazione sono stati condotti su un totale di 147 pazienti (75 con EVICEL, 72 con il controllo) sottoposti a chirurgia vascolare con innesto in PTFE e su un totale di 135 pazienti (66 con EVICEL, 69 con il controllo) sottoposti a chirurgia retroperitoneale e intraddominale.

L'efficacia di EVICEL nella sigillatura della linea di sutura nella chiusura della dura madre è stata dimostrata in 139 pazienti (89 trattati con EVICEL e 50 con prodotti di controllo) sottoposti a procedure di craniotomia/craniectomia.

Popolazione pediatrica

Sono disponibili i seguenti dati pediatrici per supportare l'efficacia e la sicurezza di EVICEL in questa popolazione: su 135 pazienti sottoposti ad intervento retroperitoneale e intraddominale inseriti nello studio controllato su EVICEL, 4 pazienti pediatrici sono stati trattati con EVICEL. Di questi, due avevano 2 e 5 anni e due avevano 16 anni.

È stato condotto uno studio clinico pediatrico randomizzato controllato su 40 pazienti (20 trattati con EVICEL e 20 controlli) allo scopo di valutare la sicurezza e l'efficacia di EVICEL in aggiunta all'emostasi nel sanguinamento di tessuti molli od organi parenchimali. L'età dei pazienti variava da 11 mesi a 17 anni. I dati provenienti da questo studio erano coerenti con i risultati dello studio precedente sulla chirurgia retroperitoneale intra-addominale, dove era stata dimostrata l'efficacia emostatica non inferiore di EVICEL.

Inoltre è stato condotto uno studio clinico pediatrico randomizzato controllato su 40 pazienti (26 trattati con EVICEL e 14 controlli) sottoposti a craniotomia o craniectomia allo scopo di valutare la sicurezza e l'efficacia di EVICEL utilizzato in aggiunta per la sigillatura della linea di sutura nella chiusura della dura madre allo scopo di fornire una chiusura intraoperatoria a tenuta di liquidi. L'età dei pazienti nello studio variava da 7 mesi a 17 anni. I dati provenienti da questo studio sono in linea con il profilo di sicurezza noto di EVICEL nei pazienti adulti (vedere anche il paragrafo 4.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

EVICEL è destinato esclusivamente all'uso epilezionale; la somministrazione in sede intravascolare è controindicata. Pertanto, non sono stati eseguiti sull'uomo studi sulla farmacocinetica intravascolare.

Studi condotti sui conigli hanno permesso di valutare l'assorbimento e l'eliminazione della trombina in seguito alla sua applicazione sulla superficie di sezione chirurgica del fegato nel corso di interventi di epatectomia parziale. L'uso della ¹²⁵I-trombina ha evidenziato un lento assorbimento dei peptidi biologicamente inattivi risultanti dalla scissione della trombina e il raggiungimento di una C_{max} nel plasma dopo un periodo variabile da 6 a 8 ore, con una concentrazione plasmatica che, al livello di C_{max}, non superava l'1-2% della dose applicata.

I sigillanti/emostatici a base di fibrina vengono metabolizzati allo stesso modo della fibrina endogena, mediante fibrinolisi e fagocitosi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi condotti sui batteri per stabilirne la mutagenicità sono risultati negativi per la trombina da sola, per il componente biologicamente attivo (contenente fibrinogeno, citrato, glicina, acido tranexamico e arginina-cloridrato), per TnBP da solo e per Triton X-100 da solo a tutte le concentrazioni testate. Anche tutte le concentrazioni della combinazione di TnBP e Triton X-100 sono risultate negative nei test eseguiti per determinare la mutagenicità cellulare dei mammiferi, aberrazioni cromosomiche e induzione di micronuclei.

Dopo un'applicazione locale, l'assorbimento della trombina nel plasma è lento e principalmente costituito dai prodotti di degradazione della trombina che vengono eliminati.

Non sono da attendersi effetti tossicologici dovuti ai reagenti detergenti/solventi utilizzati nella procedura di inattivazione dei virus (TnBP e Triton X-100), in quanto i livelli residui sono inferiori a 5 µg/ml.

Gli studi condotti sulla neurotossicità di EVICEL hanno confermato che la somministrazione sottodurale nel coniglio non era associata a segni di neurotossicità. Osservazioni neurocomportamentali per 14±1 giorni non hanno evidenziato anomalie. Non sono stati osservati segni macroscopici di intolleranza locale o risultanze macroscopiche correlate al trattamento. L'analisi del liquido cerebrospinale non ha rivelato segni importanti di flogosi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Flaconcino di fibrinogeno umano

Arginina cloridrato

Glicina

Sodio cloruro

Sodio citrato

Calcio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

Flaconcino di trombina umana

Calcio cloruro

Albumina umana

Mannitolo

Sodio acetato

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Entro il periodo di validità di 2 anni, dopo lo scongelamento, i flaconcini non aperti possono essere conservati a 2 °C-8 °C, al riparo dalla luce, per un massimo di 30 giorni. I flaconcini possono essere conservati a temperatura ambiente per un massimo di 24 ore. Trascorso tale periodo il prodotto, se non utilizzato, deve essere smaltito.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in congelatore a temperatura di -18 °C o inferiore. Non ricongelare.

Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

I flaconcini devono essere conservati in posizione verticale.

Per le condizioni di conservazione dopo lo scongelamento del medicinale, vedere paragrafo 6.3. La nuova data di scadenza, ad una temperatura di 2 °C-8 °C, deve essere segnata sulla confezione di cartone ma non deve superare la data di scadenza stampata dal produttore sulla confezione e sull'etichetta. Trascorso tale periodo il prodotto, se non utilizzato, deve essere smaltito.

Una volta aspirato nell'applicatore, il prodotto deve essere usato immediatamente.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

EVICEL viene fornito in una confezione contenente due flaconcini separati (vetro di tipo I) con tappi in gomma (tipo I), contenenti ciascuno 1 ml, 2 ml o 5 ml soluzione di fibrinogeno umano e di trombina umana rispettivamente.

L'applicatore e le apposite punte accessorie vengono forniti a parte.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Le istruzioni per l'uso sono riportate anche nel foglio contenuto nella confezione e destinato al personale sanitario.

Le soluzioni sono limpide o leggermente opalescenti. Non utilizzare soluzioni che si presentano torbide o con sedimento.

▪ Scongelamento

Scongelare i flaconcini in uno dei seguenti modi:

2 °C-8 °C (frigorifero): i flaconcini si scongelano in 1 giorno, oppure

20 °C-25 °C (temperatura ambiente): i flaconcini si scongelano in 1 ora, oppure

37 °C (ad es. bagnomaria, secondo tecniche asettiche, o riscaldando i flaconcini con le mani): i flaconcini devono essere scongelati entro 10 minuti e non vanno lasciati a questa temperatura per oltre 10 minuti o oltre il completo scongelamento. La temperatura non deve superare i 37 °C.

Prima dell'uso il prodotto deve raggiungere i 20-30 °C

Preparazione del dispositivo

EVICEL deve essere applicato esclusivamente utilizzando l'applicatore per EVICEL con marcatura CE e, facoltativamente, con punte accessorie. Le confezioni dell'applicatore e delle punte accessorie contengono i foglietti con le istruzioni dettagliate per l'uso di EVICEL con l'applicatore e le punte accessorie opzionali. Le punte accessorie devono essere utilizzate esclusivamente da personale adeguatamente addestrato alle procedure chirurgiche laparoscopiche, laparo-assistite o a cielo aperto.

Aspirare il contenuto dei due flaconcini nell'applicatore seguendo le istruzioni contenute nella confezione dell'applicatore. Entrambe le siringhe devono essere riempite con la stessa quantità e non devono contenere bolle d'aria. Nella preparazione di EVICEL per la somministrazione non si utilizzano aghi.

Applicazione goccia a goccia

Mantenendo la punta dell'applicatore il più vicino possibile alla superficie tissutale ma senza toccarla, applicare le gocce una ad una alla zona da trattare. Se la punta dell'applicatore dovesse otturarsi, la punta del catetere può essere tagliata di 0,5 cm alla volta.

Nebulizzazione

Per evitare il rischio di embolia gassosa o di aria potenzialmente fatale, EVICEL deve essere nebulizzato esclusivamente mediante CO₂ pressurizzata (vedere tabella sottostante).

Il regolatore di pressione deve essere utilizzato in conformità alle istruzioni del produttore.

Collegare il tubo corto presente sull'applicatore al raccordo maschio luer-lock che si trova all'estremità del tubo lungo di alimentazione del gas. Collegare il luer-lock femmina del tubo di alimentazione (dotato di filtro batteriostatico da 0,2 µm) ad un regolatore di pressione.

Quando si applica EVICEL utilizzando un dispositivo di nebulizzazione, è necessario accertarsi che la pressione e la distanza dal tessuto ricadano entro gli intervalli raccomandati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di questo prodotto, come riportato nella tabella seguente:

Procedura chirurgica	Nebulizzatore da utilizzare	Punte applicatrici da utilizzare	Regolatore di pressione da utilizzare	Distanza raccomandata dal tessuto da trattare	Pressione di nebulizzazione raccomandata
Chirurgia a cielo aperto	Dispositivo applicatore di EVICEL	Punta flessibile da 6 cm	Regolatore di pressione Omrix	10 - 15 cm	20 - 25 psi (1,4 - 1,7 bar)
		Punta rigida da 35 cm			
		Punta flessibile da 45 cm			
Procedure laparoscopiche		Punta rigida da 35 cm		4 - 10 cm	15 - 20 psi (1,0 - 1,4 bar)
		Punta flessibile da 45 cm			20 psi (1,4 bar)

Il prodotto deve essere nebulizzato sulla superficie del tessuto in piccoli getti (da 0,1 a 0,2 ml), in modo da formare uno strato sottile e uniforme. EVICEL forma una pellicola trasparente sull'area.

Data la possibilità che si verifichi un'embolia gassosa quando si nebulizza EVICEL devono essere monitorati i cambiamenti della pressione sanguigna, del battito cardiaco, della saturazione dell'ossigeno e della CO₂ espirata.

Quando si utilizzano delle punte accessorie con questo prodotto, si devono seguire le istruzioni per l'uso delle punte.

▪ Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 06 ottobre 2008

Data del rinnovo più recente: 23 agosto 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Fibrinogeno umano e trombina umana:
Omrix Biopharmaceuticals Ltd.
Plasma Fractionation Institute (Omrix-PFI)
MDA Blood Bank
Sheba Hospital
Ramat Gan 5262000
POB 888
Kiryat Ono 5510801
Israele

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

• **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità con l'Articolo 114 della direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti è effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio destinato a tale scopo.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

* **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, par. 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell’Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l’aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

In conformità con la decisione della Commissione Europea in merito alla procedura (EMA/H/C/000898/A20/0018) volta a minimizzare il rischio di embolia gassosa potenzialmente fatale quando il prodotto viene nebulizzato a pressioni superiori a quella raccomandata e/o in prossimità della superficie tissutale, il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio garantirà che:

- se EVICEL viene nebulizzato mediante gas pressurizzato, il gas deve essere diossido di carbonio, perché la maggiore solubilità del diossido di carbonio nel sangue riduce il rischio di embolia;
- EVICEL non venga nebulizzato attraverso un endoscopio quando la distanza di sicurezza minima raccomandata dal tessuto non possa essere rispettata;
- i regolatori di pressione per la nebulizzazione di EVICEL non superino la pressione massima di 1,7 bar e siano provvisti di etichette che indichino pressione e distanza raccomandate.

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio si assicurerà che tutti gli utenti che intendono applicare questo prodotto utilizzando un dispositivo di nebulizzazione dispongano di:

- etichette per il regolatore di pressione che indichino la pressione e la distanza corrette nell’ambito di procedure a cielo aperto e per via laparoscopica;
- una scheda di avvertenza che indichi la pressione e la distanza corrette della nebulizzazione nell’ambito di procedure a cielo aperto e per via laparoscopica;
- una targhetta da apporre sul tubo dell’aria del dispositivo, contenente le istruzioni per l’uso. Se la targhetta viene fornita come parte del medicinale, deve essere incorporata nelle informazioni sul prodotto mediante una procedura di variazione.

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio si assicurerà che in ogni Stato membro in cui viene commercializzato Evicel tutti gli operatori sanitari che utilizzano Evicel ricevano un pacchetto educativo mirato ad aumentare la consapevolezza sul rischio di embolia gassosa potenzialmente fatale nel caso in cui il prodotto venga nebulizzato in modo non corretto e contenente orientamenti sul modo in cui gestire tale rischio:

- Il **pacchetto educativo** deve contenere:
 - il Riassunto delle caratteristiche del prodotto
 - la sezione intitolata “Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai professionisti medici o operatori sanitari” del più recente foglio illustrativo
 - materiale per la formazione degli operatori sanitari
- Il **materiale per la formazione degli operatori sanitari** conterrà informazioni su
 - il rischio di embolia gassosa potenzialmente fatale se il prodotto viene nebulizzato in modo non corretto
 - la necessità di usare solo CO₂ pressurizzata
 - il fatto che l’uso è limitato alla chirurgia a cielo aperto e laparoscopica e che devono essere rispettate le distanze di nebulizzazione minime:
 - chirurgia a cielo aperto - minimo 10 cm
 - chirurgia laparoscopica - minimo 4 cm qualora fosse possibile giudicare con precisione la distanza minima di nebulizzazione

- il fatto che la corretta pressione di nebulizzazione e la corretta distanza dal tessuto dipendono dal tipo di intervento chirurgico (a cielo aperto o laparoscopico);
- la necessità di asciugare la ferita tramite tecniche standard (ad es., applicazione intermittente di compresse, tamponi, uso di dispositivi di aspirazione) prima di utilizzare il prodotto;
- la necessità di monitorare attentamente la pressione sanguigna, il battito cardiaco, la saturazione dell'ossigeno e la CO₂ espirata quando si nebulizza il prodotto, data la possibilità che si verifichi embolia gassosa;
- quale/i regolatore/i utilizzare, in linea con le raccomandazioni del produttore e con le istruzioni per l'uso contenute nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Gli esatti contenuti e il formato del materiale educativo e del programma educativo, compresi mezzi di comunicazione, modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma, saranno concordati con l'Autorità nazionale competente.

Agenzia Italiana del Farmaco