

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Questo medicinale è soggetto a monitoraggio addizionale, che consentirà un'identificazione rapida delle nuove informazioni sulla sicurezza. Si chiede ai professionisti sanitari di segnalare eventuali reazioni avverse sospette. Per informazioni su come segnalare le reazioni avverse, consultare il paragrafo 4.8.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EVARREST Matrice sigillante

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Componente 1:

Fibrinogeno umano 8,1 mg/cm<sup>2</sup>

Componente 2:

Trombina umana 40 UI/cm<sup>2</sup>

### Eccipiente(i) con effetti noti:

**Contiene fino a 3,0 mmol (68,8 mg) di sodio per matrice sigillante.**

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Matrice sigillante.

EVARREST è un prodotto combinato bioassorbibile di colore bianco tendente al giallo, composto da una matrice composita flessibile rivestita di fibrinogeno umano e trombina umana. Il lato attivo della matrice sigillante si presenta sotto forma di polvere e il lato non attivo presenta un motivo a forma di onda in rilievo.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di sostegno negli adulti laddove le tecniche chirurgiche standard sono insufficienti (vedere il paragrafo 5.1):

- per il miglioramento dell'emostasi.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

L'impiego di EVARREST è destinato esclusivamente a chirurghi esperti.

#### Posologia

La quantità di EVARREST da applicare e la frequenza di applicazione devono essere sempre dettate dalle esigenze cliniche del paziente.

La dose da applicare dipende da diversi fattori, inclusi, ma non solo, tipo di intervento chirurgico, dimensione dell'area e del modo di applicazione prevista, oltre che dal numero di applicazioni.

La quantità di EVARREST da applicare dipende dalla superficie e dalla posizione dell'area sanguinante da trattare. EVARREST deve essere applicato in modo che si estenda di 1-2 cm circa oltre

i margini dell'area target sanguinante. Può essere tagliato in base alla misura e alla forma necessarie per adattarlo alle dimensioni dell'area sanguinante.

Negli studi clinici non sono state condotte indagini sulle aree sanguinanti di dimensioni maggiori rispetto a quelle che possono essere coperte da una singola unità di EVARREST. Si deve applicare solo un singolo strato di EVARREST, sovrapponendolo di 1-2 cm sul tessuto non sanguinante o sulla matrice sigillante EVARREST adiacente.

È possibile trattare contemporaneamente molteplici siti soggetti a sanguinamento. In totale, nel corpo deve restare una quantità non superiore all'equivalente di due unità da 10,2 cm x 10,2 cm o quattro unità da 5,1 cm x 10,2 cm, poiché con quantità maggiori è disponibile solo un'esperienza a lungo termine limitata. Non sono stati condotti studi sull'uso di più di quattro unità da 10,2 cm x 10,2 cm o di quattro unità da 5,1 cm x 10,2 cm in pazienti che sono stati precedentemente esposti a EVARREST.

Se non si ottiene l'emostasi con un'applicazione di EVARREST, è possibile eseguire di nuovo il trattamento.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di EVARREST nei bambini di età compresa tra 0 mesi e 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Esclusivamente per uso epilezionale.

Per istruzioni sulla preparazione del prodotto medico prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6. Il prodotto deve essere somministrato solo seguendo le istruzioni consigliate (vedere il paragrafo 6.6).

### **4.3 Controindicazioni**

- Non si deve applicare EVARREST in maniera intravascolare.
- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- EVARREST non deve essere utilizzato per trattare sanguinamenti gravi dovuti a grandi difetti nelle grandi arterie o vene in cui la parete vascolare lesa necessita la riparazione con il mantenimento della pervietà del vaso e che potrebbero determinare l'esposizione permanente di EVARREST al flusso di sangue e/o la compressione durante la guarigione e l'assorbimento del prodotto.
- Non si deve utilizzare EVARREST in spazi chiusi (ad esempio, all'interno, attorno o in prossimità di fori nell'osso o aree al confine dell'osso) poiché il rigonfiamento potrebbe causare la compressione dei nervi o dei vasi sanguigni.
- Non si deve utilizzare EVARREST in presenza di un'infezione attiva o in parti contaminate del corpo, in quanto potrebbe sopraggiungere un'infezione.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Esclusivamente per uso epilezionale. Non applicare in maniera intravascolare.

Possono sopraggiungere complicanze tromboemboliche mortali se il preparato viene applicato involontariamente in maniera intravascolare.

Come con ogni prodotto proteico, sono possibili reazioni da ipersensibilità di tipo allergico. Segni di reazioni da ipersensibilità comprendono orticaria, orticaria generalizzata, oppressione al torace,

rantolo, ipotensione e anafilassi. Se sopraggiungono tali sintomi, sospendere immediatamente la somministrazione. In caso di shock, seguire il trattamento medico standard per gli shock.

EVARREST non deve essere usato in sostituzione di suture o altre forme di legatura meccanica per il trattamento di una forte emorragia arteriosa.

#### Applicazioni per cui non sono disponibili dati adeguati

Non sono disponibili dati adeguati per sostenere l'uso del presente prodotto in neurochirurgia o l'applicazione tramite endoscopio flessibile per il trattamento di sanguinamento, nella chirurgia vascolare o nelle anastomosi gastrointestinali.

Come con ogni prodotto impiantabile, possono verificarsi reazioni a corpi estranei.

Si deve applicare solo uno strato singolo di EVARREST sovrapponendolo di 1-2 cm sul tessuto non sanguinante in modo da facilitare l'adesione al sito della ferita. Si devono limitare le dimensioni di EVARREST a quanto necessario per l'emostasi.

EVARREST contiene fino a 3,0 mmol (68,8 mg) di sodio per matrice sigillante. Questo aspetto va tenuto in considerazione per i pazienti che seguono una dieta iposodica.

Tra le misure standard per evitare infezioni derivanti dall'uso di medicinali preparati con sangue umano o plasma si annoverano la selezione di donatori di sangue, lo screening delle singole donazioni e dei pool di plasma per specifici marker di infezione e l'inclusione di efficaci fasi di produzione per l'inattivazione e rimozione di virus. Nonostante ciò, quando vengono somministrati medicinali preparati con plasma o sangue umano, non è possibile escludere completamente la possibilità di trasmissione di agenti infettivi. Lo stesso vale per virus e altri patogeni sconosciuti o appena scoperti.

Le misure intraprese sono considerate efficaci per virus con envelope, quali il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B (HBV) e il virus dell'epatite C (HCV) e per il virus sprovvisto di envelope dell'epatite A (HAV). Le misure poste in atto possono avere un valore limitato contro i virus sprovvisti di envelope, quale il parvovirus B19. L'infezione da parvovirus B19 può essere grave per donne in stato di gravidanza (infezione del feto) e per individui con immunodeficienza o eritropoiesi anomala (ad es., anemia emolitica).

Ogni volta che si utilizza EVARREST per il trattamento, si **raccomanda** vivamente di registrare il nome e il numero di lotto del prodotto per mantenere un collegamento tra il paziente e il lotto del prodotto.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati condotti studi sulle interazioni.

Come i prodotti equivalenti o le soluzioni di trombina, il prodotto può essere denaturato dopo l'esposizione a soluzioni contenenti alcol, iodio o metalli pesanti (le soluzioni antisettiche, ad esempio). Tali sostanze devono essere rimosse nella massima misura possibile prima di applicare il prodotto.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Nelle sperimentazioni cliniche controllate, non è stata stabilita la sicurezza dei sigillanti/emostatici composti da fibrina per l'uso durante la gravidanza o l'allattamento. Gli studi sperimentali condotti sugli animali sono insufficienti per valutare la sicurezza relativamente alla riproduzione, allo sviluppo dell'embrione o del feto, al percorso di gestazione e allo sviluppo pre- e post-natale.

Pertanto, si deve somministrare il prodotto a donne in stato di gravidanza o in fase di allattamento solo se è clinicamente indicato.

#### **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 nei pazienti trattati con sigillanti/emostatici composti da fibrina possono verificarsi ipersensibilità o reazioni allergiche (che possono includere angioedema, bruciore e irritazione in corrispondenza del sito di applicazione, broncospasmo, brividi, rossore, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, oppressione al torace, formicolio, vomito, rantolo). In casi isolati, queste reazioni sono progredite fino ad una grave anafilassi. In particolare, tali reazioni possono essere viste se il preparato viene applicato ripetutamente o se somministrato a pazienti noti per l'ipersensibilità ai componenti del prodotto.

Raramente possono svilupparsi anticorpi contro i componenti dei prodotti sigillanti/emostatici composti da fibrina.

Possono intervenire complicanze tromboemboliche se il preparato viene applicato involontariamente in maniera intravascolare (vedere il paragrafo 4.4).

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

##### Reazioni avverse

I dati relativi alla sicurezza di EVARREST evidenziano tipi di complicanze post-operatorie solitamente correlate agli ambienti chirurgici in cui vengono condotti i test clinici e alla malattia dei pazienti. Nelle sperimentazioni cliniche, le reazioni avverse segnalate più di frequente sono state emorragia e incremento del fibrinogeno e le reazioni avverse più gravi sono state aspirazione, embolia polmonare ed emorragia.

In tutte le sperimentazioni cliniche, con 381 pazienti trattati con EVARREST e 272 controlli, EVARREST è stato usato per il trattamento di emorragie dei tessuti molli in interventi chirurgici retroperitoneali, intraddominali, pelvici o toracici, sanguinamento dai fori delle suture in interventi di cardiocirurgia e sanguinamento parenchimale in interventi chirurgici sul fegato o sui reni. Dei pazienti arruolati, il 4,7 % di quelli trattati con EVARREST (18 pazienti su 381) e il 2,6 % dei controlli (7 controlli su 272) hanno manifestato una o più reazioni avverse.

EVARREST è stato usato in uno studio di sicurezza post-marketing in cui sono stati arruolati 150 pazienti. Si trattava di uno studio prospettico, randomizzato, controllato, condotto in un unico centro, per l'osservazione dell'utilità dell'uso di EVARREST rispetto allo standard di cura (SoC) nelle emorragie dei tessuti molli, in interventi di chirurgia intraddominale, retroperitoneale, pelvica e toracica, non cardiaca. Lo standard di cura era la compressione manuale (MC) con o senza emostatico topico assorbibile (TAH) o qualsiasi altra tecnica di emostasi aggiuntiva, ritenuta standard di cura dal chirurgo.

I pazienti dello studio sono stati seguiti da dopo l'intervento fino alla dimissione e al giorno 30 (+/-14 giorni) dopo la dimissione. L'incidenza di eventi tromboembolici, sanguinamenti post-operatori specificatamente correlati al sito emorragico target e di aumento dei livelli di fibrinogeno ematico sono stati valutati e registrati fino al periodo di follow-up a 30 giorni.

Un caso (1/75) di trombosi venosa profonda è stato segnalato come evento avverso nel gruppo EVARREST.

L'immunogenicità è stata valutata in studi clinici sui tessuti molli, mediante analisi di campioni ematici raccolti al basale, da 4 a 6 settimane e da 8 a 10 settimane dopo l'intervento, per la ricerca di anticorpi antitrombina e antifibrinogeno umana/o mediante esami enzimatici immunoassorbenti. Tre pazienti su 145 (~2 %) del gruppo trattato con EVARREST ha manifestato un aumento del titolo di anticorpi antitrombina dopo il trattamento. Due pazienti su 145 (~1 %) del gruppo trattato con

EVARREST ha manifestato un aumento transitorio dei titoli degli anticorpi antifibrinogeno, con ritorno al livello di base ai timepoint di 8 e 10 settimane.

#### Tabella delle reazioni avverse

I dati provenienti da otto sperimentazioni cliniche con EVARREST sono stati raccolti in un set di dati integrati e le frequenze di occorrenza descritte nella tabella sotto derivano da questo set di dati integrati. Nelle analisi integrate, 381 pazienti sono stati trattati con EVARREST e 272 pazienti sono stati sottoposti al trattamento di controllo.

Tutte le reazioni avverse segnalate durante le sperimentazioni cliniche si sono manifestate con una frequenza inferiore al 1 % (non comune). La maggior parte delle reazioni avverse è stata segnalata come evento singolo: emorragia intraddominale, distensione addominale, anemia, drenaggio della cavità toracica, effusione pleurica, trombosi venosa profonda, raccolta di liquido intraddominale localizzata, emorragia durante l'intervento, embolia ischemica intestinale e polmonare, eccetto aumento del fibrinogeno ematico (3 eventi, 0,8 %), emorragia anastomotica (3 eventi, 0,8 %) ed emorragia post intervento (2 eventi, 0,5 %).

Per classificare le reazioni avverse per frequenza di ricorrenza, sono state usate le seguenti categorie: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); e molto rara ( $< 1/10.000$ ), non nota (non può essere stimata con i dati disponibili).

**Tabella 1 Riassunto delle reazioni avverse a EVARREST**

<b>Classe di organi del sistema MedDRA</b>	<b>Termine preferito</b>	<b>Frequenza</b>
Disturbi vascolari	Trombosi venosa profonda	Non comune
Disturbi respiratori, toracici e mediastinici	Aspirazione	Non comune
	Versamento pleurico	Non comune
	Embolia polmonare	Non comune
Disturbi gastrointestinali	Distensione addominale	Non comune
	Ascite	Non comune
	Emorragia	Non comune
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Emorragia gastrointestinale</li> <li>● Emorragia intra-addominale</li> </ul>	
	Raccolta localizzata di liquido intra-addominale	Non comune
	Raccolta di liquido peripancreatico	Non comune
Indagini	Aumento di fibrinogeno nel sangue	Non comune
Lesioni, avvelenamento e complicanze procedurali	Emorragia post-intervento	Non comune
	Emorragia intraoperatorie	Non comune
	Emorragie anastomotiche	Non comune

Descrizione di reazioni avverse selezionate

#### Embolia polmonare

Dopo interventi chirurgici maggiori possono formarsi coaguli sanguigni, inclusi quelli che attraverso i vasi sanguigni possono raggiungere altre parti del corpo, in particolare i polmoni (embolia polmonare). Nelle sperimentazioni cliniche su EVARREST non è stata osservata alcuna differenza fra il gruppo EVARREST e quello di controllo in relazione all'incidenza di eventi trombotici, suggerendo che attualmente non esiste un aumento del rischio conseguente all'uso di EVARREST. A causa della natura delle procedure chirurgiche e della risposta fisiologica al trauma chirurgico, tutti i pazienti sottoposti a intervento chirurgico sono a rischio tromboembolico.

### Trombosi venosa profonda

L'incidenza generale di trombosi venosa profonda osservata nelle sperimentazioni cliniche era coerente con i dati pubblicati e non suggerisce un aumento del rischio di eventi trombotici nei pazienti trattati con EVARREST. Tuttavia, in base ai dati disponibili, questo rischio non può essere completamente escluso.

### Anticorpi antitrombina

In tre pazienti su 145 (~2 %) di un gruppo di una sperimentazione clinica trattato con EVARREST è stato segnalato un aumento del titolo di anticorpi antitrombina dopo il trattamento. In nessuno dei pazienti e in nessuno dei gruppi di trattamento è stata evidenziata un'alterazione significativa del titolo degli anticorpi antitrombina o antifibrinogeno.

### Segnalazione di reazioni avverse sospette

La segnalazione di reazioni avverse sospette dopo l'autorizzazione del medicinale è estremamente importante, poiché consente il continuo monitoraggio dell'equilibrio beneficio-rischio del medicinale. Si chiede ai professionisti sanitari di segnalare ogni reazione avversa sospetta attraverso il sistema nazionale di farmacovigilanza indicato nell'[Appendice V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Non è stato riportato alcun caso di sovradosaggio.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragico, emostatico locale, codice ATC: B02BC30

#### Meccanismo d'azione

EVARREST contiene fibrinogeno umano e trombina umana come rivestimento secco sulla superficie di una matrice composita assorbibile. A contatto con i liquidi fisiologici, ad esempio sangue, linfa o soluzione fisiologica, i componenti del rivestimento si attivano e la reazione di fibrinogeno e trombina avvia l'ultima fase di coagulazione fisiologica del sangue. Il fibrinogeno viene convertito in monomeri di fibrina che si polimerizzano spontaneamente formando un coagulo di fibrina che mantiene ben salda la matrice alla superficie della ferita. Il fattore XIII endogeno catalizza quindi i legami a ponte tra i monomeri di fibrina, creando una solida rete di fibrina meccanicamente stabile con ottime proprietà adesive.

La matrice composita è costituita da poliglactina 910 e cellulosa rigenerata ossidata, un mezzo emostatico comunemente usato. La matrice fornisce sostegno fisico e una grande superficie per i componenti biologici, conferisce integrità meccanica intrinseca al prodotto e favorisce la formazione del coagulo. Il coagulo formatosi grazie a EVARREST si integra nella matrice; tale coagulo forma una barriera meccanica al sanguinamento e rinforza il sito della ferita. La normale guarigione sopravviene mentre la fibrina si degrada e il prodotto viene assorbito dal corpo; per l'assorbimento occorrono circa 8 settimane, come dimostrato nei modelli animali di roditori e suini.

#### Efficacia e sicurezza clinica

Sono stati condotti studi clinici a dimostrazione dell'emostasi nel sanguinamento leggero-moderato di tessuti molli su 141 soggetti (111 trattati con EVARREST e 30 con il controllo) sottoposti a intervento chirurgico addominale, retroperitoneale, pelvico e toracico (non cardiaco). Una successiva sperimentazione su 91 pazienti sottoposti a intervento addominale, retroperitoneale, pelvico e toracico (non cardiaco) (59 trattati con EVARREST e 32 con il controllo) ha dimostrato l'emostasi nei forti sanguinamenti dei tessuti molli. Due studi clinici con 206 pazienti sottoposti a chirurgia epatica (110 trattati con EVARREST e 96 con il controllo) hanno dimostrato l'efficacia emostatica nelle emorragie parenchimali persistenti.

È stato condotto uno studio clinico prospettico, randomizzato, controllato, con arruolamento di 156 pazienti (76 EVARREST, 80 pezzi emostatiche) che ha dimostrato la sicurezza e l'efficacia emostatica di EVARREST come coadiuvante per il controllo del sanguinamento durante interventi di cardiocirurgia.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentazione dei risultati degli studi con EVARREST in una o più serie di dati della popolazione pediatrica per il trattamento dell'emorragia derivante da un intervento chirurgico (per informazioni sull'uso pediatrico, vedere il paragrafo 4.2).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

EVARREST è destinato esclusivamente ad uso epilesionale. È controindicata la somministrazione intravascolare. Pertanto, sull'uomo non sono stati condotti studi farmacocinetici intravascolari.

Sono stati condotti studi sui conigli per valutare l'assorbimento e l'eliminazione della trombina quando applicata alla superficie recisa del fegato derivante da epatectomia parziale. Utilizzando <sup>125</sup>I-trombina è stato dimostrato che si verifica un lento assorbimento di peptidi biologicamente inattivi causato dalla demolizione della trombina, raggiungendo un C<sub>max</sub> nel plasma dopo 6-8 ore. Alla C<sub>max</sub>, la concentrazione plasmatica ha rappresentato solo l'1-2 % della dose applicata.

I sigillanti/ emostatici composti da fibrina si metabolizzano nello stesso modo della fibrina endogena, tramite fibrinolisi e fagocitosi.

Dopo l'assorbimento dei componenti biologici, anche i componenti della matrice (poliglactina 910 e cellulosa rigenerata ossidata) vengono completamente assorbiti. Negli studi condotti su animali, EVARREST è stato assorbito entro 56 giorni quando usato alla dose clinica prevista.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

L'efficacia emostatica di EVARREST è stata dimostrata in svariati modelli di animali determinando il tempo di emostasi e perdita di sangue post-trattamento, tra gli altri end point.

I dati non clinici sul componente della matrice non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di citotossicità, sensibilizzazione, reattività intracutanea, tossicità sistemica acuta, pirogenicità mediata dal materiale, tossicità subcronica, genotossicità, impianto ed emocompatibilità.

Uno studio durato 90 giorni, condotto su dei ratti per valutare la tossicità sistemica subcronica e l'immunogenicità di EVARREST dopo l'impianto subcutaneo, ha dimostrato che non esistono segni di effetti tossici e non vi è alcuna evidenza di aumento dell'immunogenicità in relazione ai prodotti sigillanti composti da fibrina.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Matrice composita (Poliglactina 910 e cellulosa rigenerata ossidata) 20 mg/cm<sup>2</sup>

Arginina cloridrato

Glicina

Cloruro di sodio

Citrato di sodio

Cloruro di calcio

Albumina umana

Mannitolo

Acetato di sodio



## **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

Una volta aperta la bustina in alluminio, EVARREST può rimanere nel campo sterile per essere pronta per l'uso nel corso dell'intervento.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare oltre i 25 °C. Non congelare.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Matrice sigillante da 10,2 cm x 10,2 cm in un vassoio (di poliestere). Il vassoio è inserito in una bustina (foglio di alluminio laminato poliestere) con chiusura. Dimensioni della confezione da 1, matrice sigillante da 10,2 cm x 10,2 cm.

Matrice sigillante da 5,1 cm x 10,2 cm in un vassoio (di poliestere). Il vassoio è inserito in una bustina (foglio di alluminio laminato poliestere) con chiusura. Dimensioni della confezione da 2, matrici sigillanti da 5,1 cm x 10,2 cm.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Le istruzioni per l'uso sono descritte anche nel foglio illustrativo destinato ai medici.

- EVARREST viene fornito pronto per l'uso in confezioni sterili e deve essere manipolato utilizzando una tecnica sterile in condizioni asettiche. Smaltire le confezioni danneggiate.
- Per aprire il prodotto, rimuovere la bustina dalla confezione, aprire con cura la bustina evitando di toccare il contenuto o il vassoio sterile bianco contenente EVARREST.
- Rimuovere il vassoio sterile bianco dalla busta e sistemarlo sul campo sterile.
- Tenere saldamente il vassoio nel palmo della mano, assicurandosi che il lato con i fori sia rivolto verso l'alto e utilizzare le linguette presenti sul lato del vassoio per rimuovere la parte superiore del vassoio con l'altra mano.
- La parte inferiore del vassoio contiene EVARREST con il lato attivo rivolto verso il basso. Il lato attivo si presenta sotto forma di polvere. Il lato non attivo presenta un motivo a forma di onda in rilievo.
- Dopo l'apertura, mantenere asciutto EVARREST. Il prodotto può rimanere nel campo sterile per essere pronto per l'uso nel corso dell'intervento. EVARREST non aderisce ai guanti, alle pinze o agli strumenti chirurgici.

Applicazione di EVARREST

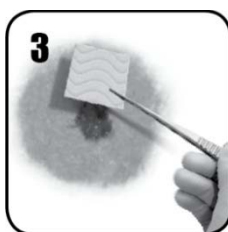
Applicare EVARREST esercitando una salda compressione manuale per circa 3 minuti.

1. Con l'ausilio di forbici sterili, tagliare con cura EVARREST in base alle dimensioni e alla forma necessarie per l'applicazione e mantenere il contatto con l'area sanguinante con una

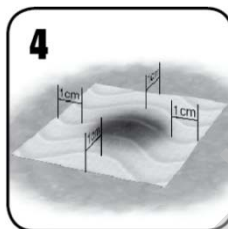
sovrapposizione di circa 1-2 cm. Quando EVARREST si trova nel vassoio, tenere il lato attivo in polvere di colore bianco che vira al giallo rivolto verso il basso.



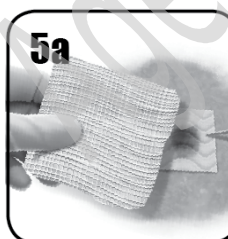
2. Se necessario, rimuovere sangue o liquido in eccesso dal sito di applicazione per migliorare la visibilità. La fonte sanguinante deve essere identificata in modo chiaro; è indispensabile applicare EVARREST direttamente sulla fonte sanguinante coprendola completamente. È possibile utilizzare EVARREST in un campo sanguinante attivo.
3. Applicare il lato attivo di EVARREST sull'area sanguinante in modo da essere completamente a contatto con il tessuto. Il prodotto viene attivato al contatto con il liquido, aderendo e conformandosi al tessuto.



4. Per coprire adeguatamente l'intera area sanguinante, applicare un pezzo di EVARREST di dimensioni appropriate mantenendo una sovrapposizione di 1-2 cm circa sul tessuto non sanguinante in modo da agevolare l'adesione al punto della lesione.



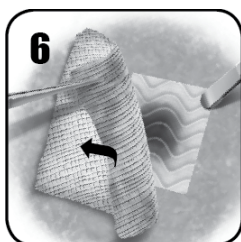
- 5a) Tenere una garza chirurgica asciutta o umida o dei tamponi per laparotomia sopra EVARREST in modo da ottenere il completo contatto con la superficie sanguinante.



- 5b) Per ottenere l'emostasi, eseguire immediatamente una compressione manuale sull'intera superficie di EVARREST (inclusa l'area di sovrapposizione) in modo da fermare il sanguinamento. Per controllare il sanguinamento, mantenere la compressione per 3 minuti circa.



6. Rimuovere delicatamente la garza chirurgica o i tamponi per laparotomia dal sito di applicazione, senza alterare o spostare EVARREST o il coagulo. Ispezionare EVARREST per verificare che l'emostasi sia stata raggiunta e per assicurarsi che non vi siano arricciature sull'area sanguinante. Se non si è soddisfatti del posizionamento, rimuovere EVARREST e utilizzare una nuova matrice sigillante EVARREST. EVARREST è assorbibile, resterà in sede ed aderirà al tessuto.



7. Nel corso dell'intervento, occorre monitorare il sito di applicazione per verificare che l'emostasi venga mantenuta.

#### Ripetizione del trattamento

- Se nella matrice sigillante EVARREST vi sono pieghe, grinze o arricciature, potrebbe essere necessario trattare di nuovo il sito sanguinante. Se non si è soddisfatti del posizionamento della matrice EVARREST, rimuovere la matrice sigillante EVARREST usata e ripetere la procedura di applicazione descritta in precedenza utilizzando una nuova matrice sigillante EVARREST.
- Se il sanguinamento è dovuto ad una copertura insufficiente, è possibile applicare altre matrici sigillanti EVARREST. Applicare uno strato singolo, assicurandosi che i bordi si sovrappongano (di circa 1-2 cm) con la matrice sigillante EVARREST esistente.
- Se il sanguinamento è dovuto ad un'adesione incompleta al tessuto (il sanguinamento persiste da sotto la medicazione), rimuovere la matrice sigillante EVARREST e utilizzare una nuova matrice sigillante EVARREST.
- Se il sanguinamento continua anche durante o dopo il tempo specificato di compressione, rimuovere la matrice sigillante EVARREST utilizzata ed ispezionare il sito sanguinante. Se non occorre adottare ulteriori misure principali di emostasi (ossia tecniche chirurgiche standard), ripetere la procedura di applicazione sopra descritta utilizzando una nuova matrice sigillante EVARREST.

#### Smaltimento

I prodotti inutilizzati o i materiali di scarto vanno smaltiti secondo le normative locali vigenti.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Omrix Biopharmaceuticals NV  
Leonardo Da Vincilaan 15  
1831 Diegem  
Belgio

Telefono: +32 2 746 30 00  
Fax: + 32 2 746 30 01

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

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

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 29 settembre 2013

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, all'indirizzo <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 Services Center  
Sheba Medical Center  
Ramat Gan 5262000  
POB 888  
Kiryat Ono 5510801  
Israele

Fibrinogeno umano:  
Omrix Biopharmaceuticals Ltd.  
Jerusalem Plant (Omrix-JP)  
5 Kiryat Hamada St.,  
Ramot Meir Building  
Har-Hotzvim P.O.B. 45075  
Jerusalem 9777605  
Israele

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

Omrix Biopharmaceuticals N.V.  
Leonardo Da Vincilaan 15  
1831 Diegem  
Belgio

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinali soggetti a prescrizione medica "limitativa", riservati all'uso in determinate aree specialistiche (vedere allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, Paragrafo 4.2).

• **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

**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*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei 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 concordato 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).

Agenzia Italiana del Farmaco

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Agenzia Italiana del Farmaco