

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EVICEL Lösungen für Fibrinkleber

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Das Präparat enthält folgende Wirkstoffe:

Siehe Tabelle

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Lösungen für Fibrinkleber.

Klare oder leicht opalisierende Lösungen.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

EVICEL ist bei Erwachsenen als unterstützende Behandlung zur Verbesserung der Hämostase bei Operationen indiziert, bei denen chirurgische Techniken nicht ausreichend sind (siehe Abschnitt 5.1).

EVICEL ist außerdem bei Erwachsenen als Nahtunterstützung zur Hämostase in der Gefäßchirurgie und für die Abdichtung von Nahtlinien beim Verschluss der Dura mater indiziert.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

EVICEL darf nur von erfahrenen Chirurgen angewendet werden, die auf die Anwendung von EVICEL geschult wurden.

#### Dosierung

Das Anwendungsvolumen und die Anwendungshäufigkeit von EVICEL sollten sich stets nach der klinischen Situation des Patienten richten.

Die zu applizierende Dosis orientiert sich unter anderem an Faktoren wie der Art des chirurgischen Eingriffes, der Größe der behandlungsbedürftigen Fläche, der Art der beabsichtigten Anwendung sowie der Anzahl der Anwendungen.

Die Produktanwendung ist vom behandelnden Arzt individuell auf den Patienten abzustimmen. In kontrollierten gefäßchirurgischen klinischen Studien wurden im Einzelfall Dosen von bis zu 4 ml verwendet, für die Abdichtung von Nahtlinien beim Verschluss der Dura mater Dosen von bis zu 8 ml, in der Retroperitoneal- oder Intraabdominalchirurgie hingegen im Einzelfall Dosen von bis zu 10 ml. Für manche Eingriffe (z.B. bei traumatischen Verletzungen der Leber) werden gegebenenfalls größere Volumen benötigt.

Das auf eine bestimmte anatomische Stelle oder Behandlungsfläche aufzutragende Anfangsvolumen des Produktes sollte ausreichend sein, um den beabsichtigten Anwendungsbereich vollständig zu bedecken. Die Anwendung kann im Bedarfsfall wiederholt werden.

#### Art der Anwendung

Evicel ist zur epiläsionalen Anwendung bestimmt.

Anweisungen zur Vorbereitung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6. Das Produkt darf nur gemäß den Anweisungen und mit den dafür emp-

	1 ml Durchstech- flasche	2 ml Durchstech- flasche	5 ml Durchstech- flasche
<b>Komponente 1</b> Gerinnungsfähiges Human-Protein, das hauptsächlich Fibrinogen und Fibronektin enthält*	50–90 mg	100–180 mg	250–450 mg
<b>Komponente 2</b> Human-Thrombin	800–1200 I.E.	1600–2400 I.E.	4000–6000 I.E.

\* Gesamteinproteinmenge: 80–120 mg/ml

fohlenen Geräten verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

Vor dem Auftragen von EVICEL muss die Wundoberfläche mittels Standardtechniken getrocknet werden (z. B. intermittierende Anwendung von Kompressen, Tupfern, Absauggeräten).

Zur Vermeidung der Gefahr einer lebensbedrohlichen Luft- oder Gasembolie darf EVICEL nur mit unter Druck stehendem CO<sub>2</sub>-Gas aufgesprüht werden. Zur Anwendung des Sprays finden sich in den Abschnitten 4.4 und 6.6 spezielle Empfehlungen in Bezug auf den erforderlichen Druck und Abstand vom Gewebe für das jeweilige chirurgische Verfahren sowie die Länge der Applikationsspitze.

### 4.3 Gegenanzeigen

EVICEL darf nicht intravaskulär angewendet werden.

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Eine Spray-Applikation von EVICEL darf nicht bei endoskopischen Verfahren eingesetzt werden. Für Laparoskopie siehe Abschnitt 4.4.

EVICEL darf nicht für die Abdichtung der Nahtlinie in der Dura mater verwendet werden, wenn nach dem Vernähen Spalten von mehr als 2 mm verbleiben.

EVICEL darf nicht als Kleber für die Fixierung von Dura-Patches verwendet werden.

EVICEL darf nicht als Versiegler verwendet werden, wenn die Dura mater nicht vernäht werden kann.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

EVICEL ist nur zur epiläsionalen Anwendung bestimmt. Es darf nicht intravaskulär angewendet werden.

Eine unbeabsichtigte intravaskuläre Anwendung des Produktes kann lebensbedrohliche Thromboembolien zur Folge haben.

Bei der Verwendung von Spraygeräten mit Druckreglern zur Verabreichung von EVICEL sind lebensbedrohliche Luft- oder Gasembolien aufgetreten. Diese Zwischenfälle stehen offensichtlich in Zusammenhang mit der Anwendung des Spraygeräts bei höheren als den empfohlenen Drücken und/oder zu geringem Abstand von der Gewebeoberfläche.

Die Spray-Applikation von EVICEL darf nur verwendet werden, wenn der Sprayabstand exakt beurteilt werden kann, besonders während einer Laparoskopie. Der Sprayabstand vom Gewebe und der CO<sub>2</sub>-Druck müssen innerhalb der vom Hersteller empfohlenen Bereiche liegen (siehe Tabelle in Abschnitt 6.6 mit den Angaben zu Druck und Abstand).

Beim Aufsprühen von EVICEL sollten Veränderungen von Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung und endexpiratorischem CO<sub>2</sub> wegen der Gefahr einer möglichen Gasembolie überwacht werden.

Bei der Verwendung von Zubehörspitzen mit diesem Produkt sollte die Gebrauchsanweisung der Spitzen befolgt werden.

Vor der Anwendung von EVICEL ist darauf zu achten, dass Körperteile außerhalb des gewünschten Anwendungsbereiches ausreichend geschützt (abgedeckt) sind, um eine Anhaftung von Gewebe an unerwünschten Stellen zu verhindern.

EVICEL sollte als dünne Schicht aufgetragen werden. Eine zu dicke Schicht kann die Wirksamkeit des Produktes und den Wundheilungsprozess negativ beeinflussen.

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Unterstützung der Anwendung dieses Produktes als Gewebekleber, bei der Anwendung durch ein flexibles Endoskop zur Behandlung von Blutungen oder bei Anastomosen im Magendarmtrakt vor.

Wie bei jedem Proteinprodukt können Überempfindlichkeitsreaktionen vom Allergietyp auftreten. Überempfindlichkeitsreaktionen können sich unter anderem durch Nesselausschlag, generalisierte Urtikaria, Engegefühl im Brustkorb, Giemen, Hypotonie und Anaphylaxie äußern. Sollten diese Symptome auftreten, muss die Anwendung sofort abgebrochen werden.

Im Falle eines Schocks ist die medizinische Standardbehandlung anzuwenden.

Die gleichzeitige Verwendung von EVICEL zur Abdichtung von Dura-Nahtlinien mit Implantaten aus synthetischen Materialien oder Dura-Patches wurde bislang nicht in klinischen Studien untersucht.

Die Verwendung von EVICEL bei Patienten, die sich innerhalb von 7 Tagen nach der Operation einer Strahlentherapie unterziehen, wurde nicht untersucht. Es ist nicht bekannt, ob eine Strahlentherapie die Wirksamkeit von Fibrinklebern beeinträchtigen könnte, wenn sie für die Abdichtung von Nahtlinien beim Verschluss der Dura mater verwendet werden.

Vor der Applikation von EVICEL zur Abdichtung der Dura-Nahtlinie sollte eine vollständige Blutstillung erreicht werden. Die Verwendung von EVICEL als Versiegler bei transphenoidalen oder otoneurochirurgischen Verfahren wurde bislang nicht untersucht.

Zu den Standardmaßnahmen zur Prävention von Infektionen infolge der Verwendung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt sind, gehören die Auswahl der Spender, die Untersuchung der einzelnen Blutspenden und der Plasmapools hinsichtlich spezifischer Infektionsmarker und die Durchführung wirksamer Schritte während der Herstellung zur Inaktivierung/Entfernung von Viren. Dessen ungeachtet kann die Möglichkeit der Übertragung infektiöser Erreger bei Verabreichung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt sind, nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für unbekannte oder neu auftretende Viren und sonstige Pathogene.

Die getroffenen Maßnahmen gelten als wirksam gegen umhüllte Viren wie HIV, Hepatitis-C-Virus und Hepatitis-B-Virus sowie gegen das unbehüllte Hepatitis-A-Virus. Die getroffenen Maßnahmen sind gegen unbehüllte Viren wie beispielsweise Parvovirus B19 unter Umständen nur begrenzt wirksam. Eine Infektion mit Parvovirus B19 kann bei Schwangeren (Infektion des Fetus) und bei Personen mit Immunschwäche oder erhöhter Erythropoese (z. B. bei hämolytischer Anämie) schwerwiegend sein.

Es wird dringend empfohlen, dass bei jeder Verabreichung von EVICEL an einen Patienten der Name und die Chargenbezeichnung des Produktes protokolliert werden, um nachverfolgen zu können, welche Charge bei welchem Patienten angewendet wurde.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Ähnlich wie vergleichbare Produkte bzw. Thrombinlösungen könnte das Produkt nach Kontakt mit alkohol-, jod- oder schwermetallhaltigen Lösungen (z. B. Antiseptika) denaturiert werden. Solche Substanzen sollten vor Anwendung des Produktes weitestgehend entfernt werden.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Zur Sicherheit von Fibrinklebern/Hämostatika bei der Anwendung während der Schwangerschaft beim Menschen oder in der Stillzeit liegen keine kontrollierten klinischen Studien vor. Tierexperimentelle Untersuchungen liefern keine ausreichenden Angaben zur Abschätzung der Sicherheit im Hinblick auf die Fortpflanzung, die embryonale bzw. fetale Entwicklung, den Verlauf der Schwangerschaft und die peri- und postnatale Entwicklung. Das Produkt darf daher bei Schwangeren und stillenden Frauen nur bei strenger Indikationsstellung angewendet werden.

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Nicht zutreffend.

**4.8 Nebenwirkungen**

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils  
Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen (z. B. Angioödem, Brennen und Stechen an der Anwendungsstelle, Bronchospasmus, Schüttelfrost, Gesichtsrötung (Flush), generalisierte Urtikaria, Kopfschmerz, Nesselausschlag, Blutdruckabfall, Lethargie, Übelkeit, Ruhelosigkeit, Tachykardie, Enggeföhl im Brustkorb, Kribbeln, Erbrechen, Pfeifatmung) können in seltenen Fällen bei Patienten auftreten, die mit Fibrinklebern/Hämostatika behandelt wurden. In vereinzelten Fällen entwickelten sich diese Reaktionen bis zu einem anaphylaktischen Schock. Solche Reaktionen können insbesondere dann auftreten, wenn das Präparat wiederholt angewendet wird, oder bei Patienten, von denen eine Überempfindlichkeit gegen Bestandteile des Präparats bekannt ist.

In seltenen Fällen kann es zur Bildung von Antikörpern gegen Bestandteile von Fibrinklebern/Hämostatika kommen.

Bei versehentlicher intravaskulärer Injektion kann es zu einem thromboembolischen Ereignis und zu disseminierter intravaskulärer Gerinnung (disseminated intravascular coagulation, DIC) kommen, und es besteht auch das Risiko einer anaphylaktischen Reaktion (siehe Abschnitt 4.4).

Bei der Verwendung von Spraygeräten mit Druckreglern zur Verabreichung von EVICEL ist in einem Fall eine lebensbedrohliche Luft- oder Gasembolie aufgetreten. Dieser Zwischenfall steht offensichtlich in Zusammenhang mit der Anwendung des Spraygeräts bei höheren als den empfohlenen Drücken und/oder zu geringem Abstand von der Gewebeoberfläche.

Zur Sicherheit im Hinblick auf übertragbare Erreger, siehe Abschnitt 4.4.

Tabelle der Nebenwirkungen

Die untenstehende Tabelle entspricht der Systemorganklassifizierung der MedDRA-Terminologie (SOC und Bevorzugte Begriffe).

Die Häufigkeiten wurden nach der folgenden Regel beurteilt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

**Nebenwirkungen in Studien zur Retroperitoneal- oder Intraabdominalchirurgie**

Bei den 135 Patienten, die sich einer retroperitonealen oder intraabdominalen Operation unterzogen (67 Patienten wurden mit EVICEL und 68 Patienten mit einem Kontrollpräparat behandelt), stand nach Einschätzung der Prüfer keine Nebenwirkung in ursächlichem Zusammenhang mit der Studienbehandlung. Der Sponsor beurteilte jedoch drei (3) schwerwiegende Nebenwirkungen (ein abdominaler Abszess in der

MedDRA-Systemorganklasse	Bevorzugter Begriff	Häufigkeit
<b>Nebenwirkungen in Studien zur Retroperitoneal- oder Intraabdominalchirurgie</b>		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Abdominaler Abszess Pyrexie	Häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Koagulopathie	Häufig
<b>Nebenwirkungen in der Studie zur Gefäßchirurgie</b>		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Transplantatinfektion, Staphylokokken-Infektion	Gelegentlich
Gefäßkrankungen	Hämatome	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Periphere Ödeme	Gelegentlich
Untersuchungen	Erniedrigte Hämoglobinwerte	Gelegentlich
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Blutungen an der Einschnittstelle Verschlussereignis bei Gefäßtransplantat Wunde Postoperative Hämatome Postoperative Komplikationen mit der Wunde	Gelegentlich
<b>Nebenwirkungen in der Studie zur Neurochirurgie</b>		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Meningitis	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Intrakranielle Hypotonie (Liquor-Leckage) Liquor-Rhinorrhoe Kopfschmerzen Hydrocephalus Subdurales Hygrom	Häufig
Gefäßkrankungen	Hämatome	Häufig

EVICEL-Gruppe und ein abdominaler und ein Beckenabszess in der Kontrollgruppe) als möglicherweise mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehend. In einer Studie an Kindern und Jugendlichen mit 40 Patienten (20 Patienten wurden mit EVICEL behandelt und 20 waren Kontrollpersonen) wurden zwei Nebenwirkungen (Pyrexie und Koagulopathie) vom Prüfer als möglicherweise in ursächlichem Zusammenhang mit EVICEL stehend angesehen.

**Nebenwirkungen – Gefäßchirurgie**

In einer kontrollierten Studie mit 147 Patienten, die ein Gefäßtransplantat erhielten (75 Patienten in der EVICEL- und 72 Patienten in der Kontrollgruppe), trat bei insgesamt 16 Patienten während der Beobachtungsdauer eine Transplantatthrombose/ ein Verschlussereignis auf. Die Ereignisse waren in beiden Behandlungsarmen gleich verteilt mit jeweils 8 Ereignissen in der EVICEL- und der Kontrollgruppe.

Es wurde nach Zulassung eine nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsstudie mit 300 Patienten durchgeführt, die sich einer Gefäßoperation unter Verwendung von EVICEL unterzogen. Die Überwachung der Sicherheit konzentrierte sich auf spezifische Nebenwirkungen der Transplantatdurchgängigkeit, thrombotische Ereignisse und Blutungen. Während der Studie wurden keine Nebenwirkungen berichtet.

**Nebenwirkungen – Neurochirurgie**

In einer kontrollierten Studie mit 139 Patienten, die sich einem neurochirurgischen Wahleingriff unterzogen (89 Patienten in der EVICEL- und 50 in der Kontrollgruppe), traten bei insgesamt 7 mit EVICEL behandelten Patienten neun unerwünschte Ereignisse auf, die möglicherweise mit dem Studienprodukt in Zusammenhang standen. Dazu gehörten intrakranielle Hypotonie (Liquor-Leckage), Liquor-Rhinorrhoe, Meningitis, Kopfschmerzen, Hydrocephalus, subdurales Hygrom und Hämatom.

Die Inzidenz von Liquor-Leckage und die Inzidenz von Infektionen des OP-Situs wurden als Sicherheits-Endpunkte in der Studie überwacht. 30 Tage postoperativ war die Inzidenz von Infektionen des OP-Situs bei beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Eine postoperative Liquor-Leckage trat innerhalb von 30 Tagen nach OP bei 4/89 (4,5%) der mit EVICEL behandelten Patienten (zwei Fälle von Liquor-Leckage mit gestörter Wundheilung und zwei Fälle von Rhinorrhoe) und bei 1/50 (2,0%) der mit zusätzlichen Nähten behandelten Patienten auf.

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung der zuständigen Behörde anzuzeigen:

**Deutschland**

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel  
Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Str. 51-59  
63225 Langen  
Tel: +49 6103 77 0  
Fax: +49 6103 77 1234  
Website: www.pei.de

**Österreich**

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Inst. Pharmakovigilanz  
Traisengasse 5  
A-1200 WIEN

Fax: +43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

**4.9 Überdosierung**

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lokale Hämostatika, Kombinationen, ATC-Code: B02BC30

Wirkmechanismus

Das Fibrinadhäsionssystem leitet die letzte Phase der physiologischen Blutgerinnung ein. Durch die Spaltung von Fibrinogen zu Fibrinmonomeren und Fibrinopeptiden wird Fibrinogen zu Fibrin umgewandelt. Die Fibrinmonomere lagern sich zusammen und bilden einen Fibrinpfropf. Faktor XIIIa, die durch Thrombin aktivierte Form von Faktor XIII, bewirkt eine Vernetzung von Fibrin. Sowohl für die Umwandlung von Fibrinogen als auch für die Vernetzung von Fibrin werden Calciumionen benötigt. Mit fortschreitender Wundheilung kommt es durch die Einwirkung von Plasmin zu einer gesteigerten fibrinolytischen Aktivität und zum Zerfall von Fibrin zu Fibrinabbauprodukten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Hämostase und Nahtunterstützung wurden in klinischen Studien aufgezeigt mit insgesamt 147 Patienten (von denen 75 mit EVICEL und 72 als Kontrolle behandelt wurden), die sich einer Gefäßoperation mit PTFE-Implantaten unterzogen, und mit insgesamt 135 Patienten (von denen 66 mit EVICEL und 69 mit einem Kontrollpräparat behandelt wurden), die sich einer retroperitonealen oder intraabdominalen Operation unterzogen.

Die Wirksamkeit von EVICEL zur Abdichtung von Nahtlinien beim Verschluss der Dura mater wurde bei 139 Patienten (89 mit EVICEL behandelt und 50 Kontrollen) nachgewiesen, die sich einer Kraniotomie-/Kraniektomie-Eingriffen unterzogen.

Kinder und Jugendliche

Für diese Population liegen nur begrenzt pädiatrische Daten vor, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von EVICEL in dieser Population belegen. Von den 135 Patienten, die sich einer retroperitonealen oder intraabdominalen Operation unterzogen und in der kontrollierten Studie mit EVICEL teilnahmen, waren 4 der mit EVICEL behandelten Patienten Kinder und Jugendliche. Davon waren 2 Kinder im Alter von 2 bzw. 5 Jahren und 2 waren Jugendliche im Alter von 16 Jahren. Zudem

wurde eine kontrollierte klinische Studie an Kindern und Jugendlichen zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von EVICEL als Ergänzung zur Hämostase bei Weichteilblutungen oder Blutungen parenchymatöser Organe an 40 Patienten (20 mit EVICEL behandelt, 20 Kontrollpersonen) durchgeführt. Das Alter der Patienten lag zwischen 11 Monaten und 17 Jahren. Die Daten aus dieser Studie stimmen mit den Ergebnissen der vorherigen Studie zur Retroperitoneal- und Intraabdominalchirurgie überein, welche die Nicht-Unterlegenheit der hämostatischen Wirksamkeit von EVICEL nachwies.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

EVICEL ist nur zur epiläsionalen Anwendung bestimmt. Die intravasculäre Anwendung ist kontraindiziert. Demzufolge wurden keine intravasculären pharmakokinetischen Studien beim Menschen durchgeführt.

Studien an Kaninchen untersuchten die Absorption und Elimination von Thrombin bei Auftragung auf die Schnittfläche der Leber nach einer partiellen Hepatektomie. Mithilfe von <sup>125</sup>I-Thrombin wurde gezeigt, dass als Folge des Thrombinabbaus eine langsame Absorption biologisch inaktiver Peptide stattfand und im Plasma nach 6–8 Stunden eine Maximalkonzentration (C<sub>max</sub>) erreicht wurde. Die Plasmakonzentration bei Erreichen von C<sub>max</sub> entspricht lediglich 1–2% der angewendeten Dosis.

Fibrinkleber/Hämostatika werden auf die gleiche Weise wie endogenes Fibrin durch Fibrinolyse und Phagozytose metabolisiert.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Studien an Bakterien zur Bestimmung der Mutagenität waren negativ für Thrombin allein, den wirksamen Bestandteil biologischen Ursprungs (mit Fibrinogen, Citrat, Glycin, Tranexamsäure und Argininhydrochlorid), TnBP allein und Triton X-100 allein in allen getesteten Konzentrationen. Alle Konzentrationen der Kombination aus TnBP und Triton X-100 ergaben ein negatives Ergebnis in Assays zur Bestimmung der Mutagenität in Säugetierzellen, Chromosomenaberrationen und Induktion von Mikrokernen.

Nach lokaler Anwendung verläuft der Übergang von Thrombin ins Plasma langsam und besteht in der Hauptsache aus Thrombinabbauprodukten, die eliminiert werden.

Es sind keine toxischen Effekte aufgrund der bei der Virusinaktivierung verwendeten Detergenzien im Lösungsmittel (TnBP und Triton X-100) zu erwarten, weil die Restkonzentrationen unter 5 µg/ml liegen.

In Neurotoxizitätsstudien mit EVICEL bestätigte sich, dass die subdurale Anwendung bei Kaninchen nicht mit Anzeichen einer Neurotoxizität einherging. Verhaltensneurologische Beobachtungen über einen Zeitraum von 14 ± 1 Tagen lieferten keine auffälligen Befunde. Es wurden keine größeren makroskopischen Anzeichen einer lokalen Unverträglichkeit und keine behandlungsbedingten makroskopischen Auffälligkeiten festgestellt. Die Liquoranalyse ergab



keine auffälligen Hinweise auf eine Entzündung.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

*Durchstechflasche mit Human-Fibrinogen*

- Argininhydrochlorid
- Glycin
- Natriumchlorid
- Natriumcitrat
- Calciumchlorid
- Wasser für Injektionszwecke

*Durchstechflasche mit Human-Thrombin*

- Calciumchlorid
- Human-Albumin
- Mannitol
- Natriumacetat
- Wasser für Injektionszwecke

**6.2 Inkompatibilitäten**

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

Innerhalb der 2-jährigen Haltbarkeitsdauer können ungeöffnete Durchstechflaschen nach dem Auftauen bei 2°C bis 8°C und vor Licht geschützt bis zu 30 Tage lang aufbewahrt werden. Die Durchstechflaschen können bei Raumtemperatur bis zu 24 Stunden aufbewahrt werden. Nach Ablauf dieses Zeitraums muss das Produkt entweder verwendet oder entsorgt werden.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Gefrierschrank bei mindestens -18°C lagern. Nach dem Auftauen nicht wieder einfrieren.

Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Die Durchstechflaschen müssen aufrecht stehend aufbewahrt werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach dem Auftauen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3. Das neue Haltbarkeitsdatum bei 2°C bis 8°C ist auf dem Karton zu vermerken, sollte das vom Hersteller auf dem Karton und dem Etikett aufgedruckte Haltbarkeitsdatum jedoch nicht überschreiten. Nach Ablauf dieses Zeitraums muss das Produkt verwendet oder entsorgt werden.

Nach Aufziehen in den Applikator muss das Produkt jedoch sofort verwendet werden.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Eine Packung EVICEL enthält zwei separate Durchstechflaschen (Glasyt I) mit Gummistopfen (Typ I), die jeweils 1 ml, 2 ml oder 5 ml Lösung Human-Fibrinogen bzw. Human-Thrombin enthalten.

Ein Applikator und geeignete Zuhörspitzen sind separat erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Die Gebrauchsanleitung ist außerdem in dem für medizinisches Fachpersonal vorgesehenen Teil der Packungsbeilage beschrieben.

Die Lösungen sind klar oder leicht opalisierend. Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen enthalten, dürfen nicht verwendet werden.

**Auftauen**

Zum Auftauen der Durchstechflaschen ist eine der folgenden Vorgehensweisen anzuwenden:

**2°C–8°C** (Kühlschrank): Durchstechflaschen tauen innerhalb von 1 Tag auf oder **20°C–25°C** (Raumtemperatur): Durchstechflaschen tauen innerhalb von 1 Stunde auf oder

**37°C** (z. B. Wasserbad unter Anwendung einer aseptischen Technik oder durch Anwärmen der Durchstechflaschen in der Hand): Die Durchstechflaschen sollten innerhalb von 10 Minuten auftauen und dürfen nicht länger als 10 Minuten bzw. bis zum vollständigen Auftauen bei dieser Temperatur verbleiben. Die Temperatur darf 37°C nicht übersteigen.

**Vor dem Gebrauch muss das Produkt eine Temperatur von 20–30°C angenommen haben.**

Zusammensetzen des Applikators

EVICEL sollte nur mit dem EVICEL-Applikator (mit CE-Kennzeichnung) und wahlweise mit Zuhörspitzen für diesen Applikator aufgetragen werden. In der Applikator- und der Zuhörspitzenpackung befinden sich Broschüren mit ausführlichen Gebrauchsanleitungen für EVICEL in Verbindung mit dem Applikator und den optionalen Zuhörspitzen. Die als Zubehör erhältliche Applikationsspitze sollte nur von Personen eingesetzt werden, die über entsprechende Erfahrungen in der laparoskopischen, der Laparoskopie-assistierten oder der offenen Chirurgie verfügen.

Den Inhalt der beiden Durchstechflaschen in den Applikator aufziehen und wie in der Gebrauchsanleitung aus der Applikatorpackung angegeben, vorgehen. Beide Spritzen sollten mit den gleichen Volumen gefüllt sein und dürfen keine Luftblasen enthalten. Für die Zubereitung von EVICEL für die Verwendung sind keine Nadeln erforderlich.

**■ Auftropfen**

Die Spitze des Applikators so nahe an die Gewebeoberfläche wie möglich halten, aber ohne das Gewebe während des Auftragens zu berühren, und einzelne Tropfen auf die zu behandelnde Fläche auftragen. Falls die Applikatorspitze verstopft, kann die Katheterspitze in Abständen von 0,5 cm zurückgeschnitten werden.

**■ Aufsprühen**

Zur Vermeidung der Gefahr einer möglichen lebensbedrohlichen Luft- oder Gasembolie darf EVICEL nur mit unter Druck stehendem CO<sub>2</sub>-Gas (siehe Tabelle unten) aufgesprüht werden.

Der Druckregler sollte gemäß den Anweisungen des Herstellers angewendet werden.

Den kurzen Schlauch an dem Applikator mit dem Luer-Lock-Steckerende des langen Gasschlauchs verbinden. Die Luer-Lock-Buchse des Gasschlauchs (mit dem bakteriostatischen 0,2-µm-Filter) an einen Druckregler anschließen. Der Druckregler ist nach den Anleitungen des Herstellers zu verwenden.

Bei der Applikation von EVICEL mit einem Spraygerät muss sichergestellt werden, dass der Druck und der Abstand vom Gewebe gemäß der folgenden Tabelle innerhalb des vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen für dieses Produkt empfohlenen Bereichs liegen:

Siehe Tabelle

Das Produkt sollte in kurzen Stößen (0,1–0,2 ml) auf die Gewebeoberfläche aufgetragen werden, um eine dünne und gleichmäßige Schicht zu bilden. EVICEL bildet einen klaren Film über der Applikationsfläche.

Beim Aufsprühen von EVICEL sollten Veränderungen von Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung und endexpiratorischem CO<sub>2</sub> wegen der Gefahr einer möglichen Gasembolie überwacht werden.

Bei der Verwendung von Zuhörspitzen mit diesem Produkt sollte die Gebrauchsanweisung der Spitzen befolgt werden.

**■ Entsorgung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist gemäß den örtlichen Bestimmungen zu entsorgen.

Operation	Zu verwendendes Sprayset	Zu verwendende Applikatorspitzen	Zu verwendender Druckregler	Abstand vom Zielgewebe	Spraydruck
Offene Operation	EVICEL Applikator	Flexible Spitze, 6 cm	Omrix Druckregler	10–15 cm (4–6 Zoll)	20–25 psi (1,4–1,7 bar)
		Starre Spitze, 35 cm			
		Flexible Spitze, 45 cm			
Laparoskopische Verfahren		Starre Spitze, 35 cm		4–10 cm (1,6–4 Zoll)	15–20 psi (1,0–1,4 bar)
		Flexible Spitze, 45 cm			20 psi (1,4 bar)

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER  
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG  
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
06. Oktober 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulas-  
sung: 23. August 2018

**10. STAND DER INFORMATION**

November 2020

Ausführliche Informationen zu diesem  
Arzneimittel sind auf den Internetseiten  
der Europäischen Arzneimittel-Agentur  
<http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt