

Medicamento con autorización anulada

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

EVICEL soluciones para adhesivo tisular

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Los principios activos son los siguientes:

	1 ml vial	2 ml vial	5 ml vial
Componente 1 Proteína coagulable humana que contiene principalmente fibrinógeno y fibronectina*	50 – 90 mg	100 – 180 mg	250 – 450 mg
Componente 2 Trombina humana	800 – 1200 UI	1600 - 2400 UI	4000 - 6000 UI

* La cantidad total de proteína es de 80 a 120 mg/ml

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Soluciones para adhesivo tisular.

Soluciones límpidas o ligeramente opalescentes.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

EVICEL está indicado en adultos como tratamiento de apoyo en cirugía, cuando las técnicas quirúrgicas habituales son insuficientes, para mejorar la hemostasia (ver sección 5.1).

EVICEL también está indicado en adultos como apoyo de la sutura para la hemostasia en cirugía vascular y para el sellado de líneas de sutura en el cierre de la duramadre.

4.2 Posología y forma de administración

El uso de EVICEL está limitado a cirujanos experimentados, que han recibido la correspondiente capacitación sobre el uso de EVICEL.

Posología

El volumen de EVICEL y la frecuencia de aplicación deben estar orientados siempre hacia las necesidades clínicas subyacentes del paciente.

La dosis que se debe aplicar depende de variables como el tipo de intervención quirúrgica, el tamaño de la zona, el modo de aplicación previsto y el número de aplicaciones, entre otras.

El médico a cargo del tratamiento personalizará la aplicación del producto. En los ensayos clínicos de cirugía vascular controlados, la dosis individual máxima utilizada fue de 4 ml. Para el sellado de líneas de sutura en el cierre de la duramadre se usaron dosis de hasta 8 ml, mientras que en cirugía

retroperitoneal e intraabdominal fueron de hasta 10 ml. No obstante, en algunos procedimientos (p. ej., en los traumatismos hepáticos) se pueden necesitar volúmenes mayores.

El volumen inicial del producto que debe aplicarse en una zona anatómica determinada o en una superficie concreta debe ser suficiente para cubrirla por completo. Se puede repetir la aplicación en caso necesario.

Forma de administración

EVICEL es para uso epilesional.

Para consultar las instrucciones sobre la preparación del medicamento antes de su administración, ver sección 6.6. El medicamento solo se debe administrar de acuerdo con las instrucciones y con los dispositivos recomendados para este producto (ver sección 6.6).

Antes de aplicar EVICEL, la superficie de la herida debe secarse mediante técnicas convencionales (por ejemplo, con la aplicación intermitente de compresas, torundas y la utilización de dispositivos de succión).

Para evitar el riesgo de embolia aérea o gaseosa potencialmente mortal, EVICEL se debe pulverizar, usando gas CO₂ presurizado solamente. Para consultar la aplicación mediante pulverización, ver las secciones 4.4 y 6.6 para obtener información sobre las recomendaciones específicas respecto a la presión y distancia desde el tejido requeridas, según el procedimiento quirúrgico y el tipo de la boquilla de aplicación.

Población pediátrica

Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones 4.8 y 5.1, pero no pueden hacerse recomendaciones en cuanto a la posología.

4.3 Contraindicaciones

EVICEL no debe administrarse por vía intravascular.

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

EVICEL no debe aplicarse por pulverización en procedimientos endoscópicos. Para informarse sobre la laparoscopia ver la sección 4.4.

EVICEL no debe ser utilizado para sellar la línea de sutura en la duramadre si hay separaciones de más de 2 mm después de terminada la sutura.

EVICEL no debe usarse como pegamento para la fijación de parches duros.

EVICEL no debe usarse como adhesivo en caso que la duramadre no pueda suturarse.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

EVICEL es exclusivamente para uso epilesional. No se debe administrar por vía intravascular.

La administración involuntaria del producto por vía intravascular, puede producir complicaciones tromboembólicas potencialmente mortales.

Se han producido casos de embolia aérea o gaseosa potencialmente mortal con el uso de

pulverizadores que utilizan un regulador de presión para administrar EVICEL. Este efecto parece estar relacionado con el uso del pulverizador a presiones más elevadas que las recomendadas y/o a distancias demasiado cercanas a la superficie del tejido.

EVICEL solo debe aplicarse por pulverización en caso de que sea posible calcular con precisión la distancia de pulverización, sobre todo durante la laparoscopia. Dicha distancia de pulverización, así como la presión de CO₂ a aplicar, deben quedar comprendidas dentro del intervalo recomendado por el fabricante (ver la tabla de la sección 6.6 para obtener información sobre la presión y la distancia).

Cuando se aplique EVICEL, deben monitorizarse los cambios en la presión arterial, el pulso, la saturación de oxígeno y el CO₂ espiratorio final dada la posibilidad de que se produzca embolia gaseosa.

Cuando utilice boquillas accesorias con este producto, debe seguir las instrucciones de uso de las boquillas.

Antes de administrar EVICEL, se comprobará que las partes del organismo que se encuentran fuera de la superficie de aplicación prevista estén suficientemente protegidas (cubiertas) para evitar la adherencia de los tejidos en lugares no deseados.

EVICEL debe aplicarse como una capa delgada. Si el espesor del coágulo es excesivo, puede interferir de forma negativa con la eficacia del producto y con el proceso de cicatrización de la herida.

No existen datos suficientes que apoyen el uso de este producto como adhesivo de tejidos, para aplicación con un endoscopio flexible como tratamiento de las hemorragias ni para las anastomosis del tubo digestivo.

Como ocurre con cualquier medicamento que contiene proteínas, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Los signos de las reacciones de hipersensibilidad son habones, urticaria generalizada, opresión torácica, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. Si se producen estos síntomas, se suspenderá inmediatamente la administración del medicamento.

En caso de *shock*, se aplicará el tratamiento médico habitual correspondiente.

No se ha evaluado en estudios clínicos el uso concomitante de EVICEL para el sellado de líneas de sutura durales con implantes de materiales sintéticos o parches durales.

No se ha evaluado el uso de EVICEL en pacientes sometidos a radioterapia dentro de los 7 días posteriores a la cirugía. Se desconoce si la radioterapia podría afectar o no la eficacia del adhesivo de fibrina cuando se emplea para el sellado de líneas de sutura en el cierre de la duramadre.

Antes de aplicar EVICEL para sellar la línea de sutura dural, debería lograrse la hemostasia completa.

No se ha estudiado el uso de EVICEL como adhesivo en los procedimientos transesfenoidales y otoneuroquirúrgicos.

Las medidas habituales para prevenir las infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos comprenden la selección de los donantes, la detección selectiva de marcadores específicos de infección en donaciones individuales y depósitos de plasma, y la inclusión de medidas eficaces en el proceso de fabricación para la inactivación/eliminación de los virus. Pese a todo, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humanos, no es posible descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Es el caso de los virus desconocidos o nuevos y de otros patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para virus encapsulados como el VIH, el virus de la hepatitis C y el virus de la hepatitis B, así como para el virus no encapsulado de la hepatitis A. Las medidas tomadas pueden tener poco valor contra virus no encapsulados como el parvovirus B19. La

infección por el parvovirus B19 puede ser grave en las mujeres embarazadas (infección fetal) y en personas con inmunodeficiencia o con aumento de la eritropoyesis (p. ej., anemia hemolítica).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

Como ocurre con otros productos parecidos o con las soluciones de trombina, el producto puede desnaturalizarse si se expone a soluciones que contengan alcohol, yodo o metales pesados (p. ej., soluciones antisépticas). Es necesario eliminar estas sustancias en la mayor medida posible antes de aplicar el producto.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No se ha demostrado en ensayos clínicos controlados la seguridad del uso de adhesivos tisulares de fibrina/hemostáticos en el embarazo humano o durante la lactancia. Los estudios experimentales en animales son insuficientes para evaluar la seguridad con respecto a la reproducción, al desarrollo embrional o fetal, a la evolución de la gestación y al desarrollo perinatal y posnatal. Por tanto, el producto solo se administrará a mujeres embarazadas o lactantes si es claramente necesario.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La hipersensibilidad o las reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de aplicación, broncoespasmos, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada, dolor de cabeza, habones, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias) pueden manifestarse en casos excepcionales en pacientes tratados con adhesivos tisulares de fibrina/hemostáticos. En casos aislados, estas reacciones han evolucionado hacia la anafilaxis grave. Tales reacciones son especialmente perceptibles si el preparado se aplica repetidas veces, o se administra a pacientes cuya hipersensibilidad a los constituyentes del preparado resulte conocida.

Raramente pueden producirse anticuerpos contra los componentes de adhesivos tisulares de fibrina/hemostáticos.

La inyección intravascular involuntaria puede provocar episodios tromboembólicos y coagulación intravascular diseminada (CID), y existe también un riesgo de reacción anafiláctica (ver sección 4.4).

Se han producido casos de embolia aérea o gaseosa potencialmente mortal con el uso de pulverizadores que emplean reguladores de presión para administrar EVICEL. Este evento parece tener relación con el uso del pulverizador a presiones más elevadas que las recomendadas y/o al pulverizar muy cerca de la superficie del tejido.

Con respecto a la seguridad frente a los agentes transmisibles, ver la sección 4.4.

Tabla de reacciones adversas

La tabla que se muestra a continuación se ajusta a la Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA (Sistema de Clasificación de Órganos y Términos preferidos). Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raras ($< 1/10.000$), Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de Órganos del sistema MedDRA	Término preferido	Frecuencia
<i>Reacciones adversas en estudios de cirugía retroperitoneal o intraabdominal</i>		
Infecciones e infestaciones	Absceso abdominal	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Coagulopatía	Frecuente
<i>Reacciones adversas en estudio de cirugía vascular</i>		
Infecciones e infestaciones	Infección del injerto, Infección estafilocócica	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hematoma	Poco frecuente
Trastornos generales y en la zona de administración	Edema periférico	Poco frecuente
Pruebas de laboratorio	Descenso de hemoglobina	Poco frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Hemorragia en la zona de incisión	Poco frecuente
	Oclusión del injerto vascular	Poco frecuente
	Herida	Poco frecuente
	Hematoma posterior al procedimiento	Poco frecuente
	Complicaciones posoperatorias en la herida	Poco frecuente
<i>Reacciones adversas en los estudios de neurocirugía</i>		
Infecciones e infestaciones	Meningitis	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Pseudomeningocele	Poco frecuente
	Hipotensión intracraneal (pérdida de LCR)	Frecuente
	Rinorrea de LCR	Frecuente
	Cefalea	Poco frecuente
	Hidrocefalia	Poco frecuente
	Higroma subdural	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hematoma	Poco frecuente

Descripción reacciones adversas seleccionadas.

Tasas de reacciones adversas en estudios de cirugía retroperitoneal o intraabdominal

Entre 135 pacientes que fueron sometidos a cirugía retroperitoneal e intraabdominal (67 pacientes tratados con EVICEL y 68 pacientes del grupo control) ningún acontecimiento adverso contempló una relación causal con el tratamiento del estudio, según la evaluación de los investigadores. No obstante, en la revisión médica realizada por el patrocinador, se consideró que tres acontecimientos adversos graves (AAG) (un absceso abdominal en el grupo EVICEL y un absceso pélvico y un absceso abdominal en el grupo control) estaban posiblemente relacionados con el tratamiento del ensayo.

En un estudio en una población pediátrica en el que participaron 40 pacientes (20 pacientes tratados con EVICEL y 20 pacientes del grupo control), el investigador consideró que dos acontecimientos adversos (pirexia y coagulopatía) estaban posiblemente relacionados con EVICEL.

Reacciones adversas – cirugía vascular

En un ensayo controlado en el que participaron 147 pacientes (75 tratados con EVICEL, 72 del grupo control) sometidos a procedimientos de implantación de injertos vasculares, se notificó que 16 pacientes experimentaron un episodio adverso de trombosis/oclusión del injerto durante el período del estudio. Los episodios se distribuyeron por igual en los grupos de tratamiento: ocho en el grupo de EVICEL y 8 en el grupo control.

Se llevó a cabo un estudio de seguridad observacional posautorización en el que participaron 300 pacientes que se sometieron a cirugía vascular en la que se empleó EVICEL. La monitorización de la seguridad se centró en las reacciones adversas específicas de permeabilidad del injerto, eventos trombóticos y eventos de sangrado. No se notificaron reacciones adversas durante el estudio.

Reacciones adversas – neurocirugía

En un estudio controlado en el que participaron 139 pacientes sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos electivos (89 tratados con EVICEL y 50 controles), un total de 7 sujetos tratados con EVICEL sufrieron nueve eventos adversos que se consideraron posiblemente relacionados con el producto del estudio. Los mismos incluyeron hipotensión intracraneal (pérdida de LCR), rinorrea de LCR, meningitis, cefalea, hidrocefalia, higroma subdural y hematoma.

La incidencia de la pérdida de LCR y la incidencia de las infecciones en el sitio quirúrgico se mantuvieron bajo observación, como criterios de valoración de seguridad en el estudio. Transcurridos treinta días de la operación, la incidencia de infecciones en el sitio quirúrgico fue similar entre los dos grupos de tratamiento. La pérdida de LCR posoperatoria tuvo lugar en un período de 30 días tras la administración del tratamiento en 4 de 89 (4,5%) sujetos tratados con EVICEL (dos casos de pérdida de LCR con problemas de cicatrización de la herida y dos casos de rinorrea) y en 1 de 50 (2,0%) sujetos tratados con suturas adicionales.

En pacientes pediátricos, 1/26 pacientes (3,8 %) tratados con EVICEL experimentaron un acontecimiento adverso grave de pseudomeningocele que el promotor evaluó como posiblemente relacionado con EVICEL. En el grupo de control, 4/14 pacientes (28,6 %) experimentaron un pseudomeningocele. (Consulte 5.1 para hallar la descripción del estudio).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: hemostáticos locales, combinaciones, código ATC: B02BC30

Mecanismo de acción

El sistema de adhesión de la fibrina desencadena la última fase de la coagulación sanguínea fisiológica. El fibrinógeno se convierte en fibrina al escindirse aquél en monómeros de fibrina y en fibrinopéptidos. Los monómeros de fibrina se agregan y forman un coágulo de fibrina. El factor XIIIa, que resulta de la activación del factor XIII por la trombina, produce el entrecruzamiento de la fibrina. Ambos procesos, la conversión del fibrinógeno y el entrecruzamiento de la fibrina, requieren iones de calcio. A medida que avanza el proceso de cicatrización de la herida, la plasmina induce el aumento de la actividad fibrinolítica y comienza la descomposición de la fibrina en sus productos de degradación.

Eficacia clínica y seguridad

Se llevaron a cabo estudios clínicos para demostrar la hemostasia y el soporte de la sutura en un total de 147 pacientes (75 tratados con EVICEL y 72 con el producto control) sometidos a cirugía vascular con injertos PTFE y en un total de 135 pacientes (66 tratados con EVICEL y 69 con el producto control) sometidos a operaciones quirúrgicas retroperitoneales e intraabdominales.

La eficacia de EVICEL para el sellado de líneas de sutura en el cierre de la duramadre se demostró en 139 pacientes (89 tratados con EVICEL y 50 controles) sometidos a procedimientos de craneotomía/craniectomía.

Población pediátrica

Se dispone de los siguientes datos sobre pacientes pediátricos que respalden la eficacia y la seguridad de EVICEL en esta población:

De los 135 pacientes sometidos a intervenciones de cirugía retroperitoneal e intraabdominal que fueron incluidos en el ensayo controlado sobre EVICEL, 4 pacientes pediátricos recibieron tratamiento con EVICEL, de los cuales dos eran niños de 2 y 5 años y dos eran adolescentes de 16 años.

Se llevó a cabo un estudio clínico pediátrico controlado y aleatorizado en el que se evaluó la seguridad y eficacia de EVICEL como complemento de la hemostasia en hemorragias en tejidos blandos u órganos parenquimatosos en 40 pacientes (20 tratados con EVICEL y 20 del grupo control). El intervalo de edad de los pacientes fue de entre 11 meses y 17 años. Los datos de este estudio concuerdan con los resultados del estudio previo sobre cirugía retroperitoneal e intraabdominal en el que se demostró que la eficacia hemostática de EVICEL no es inferior.

Además, se llevó a cabo un estudio clínico controlado y aleatorizado en pacientes pediátricos en el que se evaluó la seguridad y eficacia de EVICEL como complemento utilizado para cerrar la línea de sutura en el cierre de la duramadre a fin de obtener un cierre hermético intraoperatorio en 40 pacientes (26 tratados con EVICEL y 14 controles) sometidos a craneotomía o craneotomía. El intervalo de edad de los pacientes del estudio se situó entre 7 meses y 17 años. Los datos de este estudio concuerdan con el perfil de seguridad conocido de EVICEL en pacientes adultos (ver también la sección 4.2).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

EVICEL está indicado exclusivamente para uso epiesional. Está contraindicada la administración intravascular. Por consiguiente, no se han realizado estudios de farmacocinética intravascular en seres humanos.

Se han llevado a cabo estudios en conejos para evaluar la absorción y la eliminación de la trombina cuando se aplica a la superficie de corte del hígado resultante de una hepatectomía parcial. Utilizando ¹²⁵I-trombina se demostró una absorción lenta de los péptidos biológicamente inactivos derivados de la degradación de la trombina, que alcanzaron una C_{máx} en plasma al cabo de 6 a 8 horas. Cuando se alcanzó la C_{máx}, la concentración plasmática representaba solo el 1%-2% de la dosis aplicada.

Los adhesivos tisulares/hemostáticos con fibrina son metabolizados por la misma vía que la fibrina endógena, es decir, por fibrinólisis y fagocitosis.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios realizados en bacterias para determinar el poder de mutagenicidad dieron resultados negativos para la trombina sola, el componente activo biológico (que contiene fibrinógeno, citrato, glicina, ácido tranexámico y clorhidrato de arginina), TnBP solo y Triton X-100 solo en todas las concentraciones evaluadas. Todas las concentraciones de la combinación de TnBP y Triton X-100 también dieron negativo en los análisis efectuados para determinar la mutagenicidad en células de mamíferos, las aberraciones cromosómicas y la inducción de micronúcleos.

Tras su aplicación local, la absorción de la trombina hacia el plasma es lenta y se produce principalmente en forma de productos de degradación de la trombina, que son eliminados.

No es de esperar que los reactivos del detergente/disolvente (TnBP y Triton X-100) empleados en el procedimiento de inactivación vírica tengan efectos toxicológicos, ya que sus concentraciones residuales son inferiores a 5 µg/ml.

Los estudios sobre neurotoxicidad realizados con EVICEL confirmaron que la administración subdural a conejos no se asociaba a indicios de neurotoxicidad. En las observaciones neuroconductuales realizadas durante 14±1 días no se detectaron hallazgos anómalos. No se observaron signos macroscópicos importantes de intolerancia local, ni hallazgos macroscópicos relacionados con el tratamiento. El análisis del líquido cefalorraquídeo no puso de manifiesto signos de inflamación importantes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Vial con fibrinógeno humano

Clorhidrato de arginina

Glicina

Cloruro sódico

Citrato sódico

Cloruro cálcico

Agua para preparaciones inyectables

Vial con trombina humana

Cloruro cálcico

Albúmina humana

Manitol

Acetato sódico

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Período de validez

2 años.

Dentro del período de validez de 2 años, una vez descongelados, los viales no abiertos pueden almacenarse entre 2 °C y 8 °C y protegidos de la luz, por un máximo de 30 días. Los viales se pueden almacenar a temperatura ambiente por un máximo de 24 horas. Al final de este período, el producto debe ser utilizado o desechado.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en congelador a -18 °C o menos. No volver a congelar.
Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.
Los viales deben almacenarse en posición vertical.

Para las condiciones de conservación tras descongelar el medicamento, ver sección 6.3. Se anotará en la caja la nueva fecha de caducidad durante la conservación entre 2 °C y 8 °C, pero no debe exceder la fecha de caducidad impresa por el fabricante en la caja o en la etiqueta. Al final de este periodo el producto debe ser utilizado o desechado.

Una vez introducido en el aplicador, el producto debe ser utilizado de inmediato.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

EVICEL se presenta en un envase con dos viales independientes (de vidrio de tipo I) con tapones de goma (de tipo I), conteniendo cada uno, una solución de 1 ml, 2 ml o 5 ml de fibrinógeno humano y trombina humana, respectivamente.

Se suministra por separado un aplicador y las boquillas accesorias adecuadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Las instrucciones de uso se describen también en la parte del prospecto dirigida a los profesionales sanitarios.

Las soluciones son límpidas o ligeramente opalescentes. No utilice soluciones turbias o que presenten depósitos.

▪ Descongelación

Los viales se descongelarán de una de estas formas:

2 °C a 8 °C (nevera): los viales se descongelan en un 1 día, o

20 °C a 25 °C (temperatura ambiente): los viales se descongelan en una hora, o

37 °C (p. ej., al baño María, con una técnica aséptica, o calentando los viales con la mano): los viales deberían descongelarse en 10 minutos y no deben permanecer a esta temperatura más de 10 minutos ni llegar a descongelarse del todo.

La temperatura no debe superar los 37 °C.

Antes de usarlo, el producto debe estar entre 20 °C y 30 °C.

Montaje del aplicador

EVICEL solo debe administrarse con el aplicador de EVICEL con marcado CE, con la ayuda opcional de boquillas accesorias. En el envase del aplicador y de las boquillas accesorias se adjuntan prospectos con instrucciones detalladas para utilizar EVICEL con el dispositivo aplicador y las boquillas accesorias opcionales. Las boquillas accesorias solo deben ser utilizadas por personas adecuadamente formadas en procedimientos laparoscópicos, asistidos por laparoscopia, o de cirugía abierta.

Transfiera el contenido de los dos viales al aplicador, siguiendo las instrucciones de uso que encontrará en el envase del aplicador. Las dos jeringas deben rellenarse con volúmenes iguales y no deben contener burbujas de aire. No se necesitan agujas para preparar EVICEL para su administración.

▪ Aplicación gota a gota

Aplice varias gotas en la zona de tratamiento, manteniendo la boquilla del aplicador lo más cerca posible de la superficie tisular, pero sin tocar el tejido durante la administración del producto. Si la boquilla del aplicador se obstruye, puede cortarse 0,5 cm cada vez.

▪ **Aplicación por pulverización**

Para evitar el riesgo de embolia gaseosa o de aire potencialmente mortal, EVICEL solo se debe pulverizar empleando gas CO₂ presurizado (ver la tabla siguiente).

El regulador de presión se debe usar de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Conecte el tubo corto del aplicador al extremo macho del Luer Lock del tubo de gas largo. Conecte el Luer Lock hembra del tubo del gas (con el filtro bacteriostático de 0,2 µm) a un regulador de presión.

Al aplicar EVICEL con un pulverizador, se debe asegurar de que la presión y la distancia desde el tejido se encuentren dentro de los límites recomendados por el titular de la autorización de comercialización de este medicamento, tal como se indica en la tabla siguiente:

Cirugía	Pulverizador a usar	Boquillas del aplicador a usar	Regulador de presión a usar	Distancia recomendada desde el tejido objetivo	Presión de pulverización recomendada
Cirugía abierta	Dispositivo aplicador de EVICEL	Boquilla flexible de 6 cm	Regulador de presión Omrix	10-15 cm (4-6 pulgadas)	20-25 psi/ 1,4-1,7 bar
		Boquilla rígida de 35 cm			
		Boquilla flexible de 45 cm			
Procedimientos laparoscópicos		Boquilla rígida de 35 cm		4-10 cm (1,6-4 pulgadas)	15-20 psi/ 1,0-1,4 bar
		Boquilla flexible de 45 cm			

El producto debe pulverizarse sobre la superficie tisular en pequeñas cantidades (0,1 a 0,2 ml) para formar una capa fina y uniforme. EVICEL forma una película transparente sobre la zona de aplicación.

Cuando aplique EVICEL, deben monitorizarse los cambios en la presión arterial, el pulso, la saturación de oxígeno y el CO₂ espiratorio final dada la posibilidad de que se produzca embolia gaseosa.

Cuando utilice boquillas accesorias con este producto, debe seguir las instrucciones de uso de las boquillas.

▪ **Eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 06/octubre/2008
Fecha de la última renovación: 23/agosto/2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento con autorización anulada

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Fibrinógeno humano y trombina humana:
Omrix Biopharmaceuticals Ltd.
Plasma Fractionation Institute (Omrix-PFI)
MDA Blood Bank
Sheba Hospital
Ramat Gan 5262000
POB 888
Kiryat Ono 5510801
Israel

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

• **Liberación oficial de los lotes**

De conformidad con el artículo 114 de la Directiva 2001/83/CE modificada, la liberación oficial de los lotes será realizada por un laboratorio estatal o uno designado a tal efecto.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requisitos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y en cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

De acuerdo con la decisión de la

- Comisión Europea sobre el procedimiento EMEA/H/C/000898/A20/0018 para reducir el riesgo de embolia gaseosa potencialmente mortal cuando se pulveriza el producto con presiones superiores a las recomendadas y/o muy próximo a la superficie del tejido, el TAC deberá garantizar que:
 - Cuando se pulveriza EVICEL utilizando gas presurizado, el gas deberá ser dióxido de carbono porque la mayor solubilidad de dióxido de carbono en la sangre reduce el riesgo de embolia.
 - EVICEL no se pulverizará a través de un endoscopio si no se puede guardar la distancia mínima de seguridad recomendada con respecto al tejido.
- Los reguladores de presión no superan la presión máxima de 1,7 bares para pulverizar EVICEL e incluyen rótulos en las que aparecen la presión y la distancia recomendadas.

El TAC deberá garantizar que a todos los usuarios de la aplicación por pulverización de este producto se les han suministrado:

- Rótulos para el regulador de presión que informan sobre las presiones y las distancias correctas en procedimientos abiertos y laparoscópicos.
- Una tarjeta de advertencia que informa sobre las presiones y las distancias correctas para la aplicación del pulverizador para procedimientos abiertos y laparoscópicos.
- Una etiqueta, que se debe colocar en la manguera de aire del dispositivo, con instrucciones de uso. Si la etiqueta se entrega como parte del medicamento, se deberá incorporar a la información sobre el producto mediante un procedimiento de modificación.

El TAC deberá garantizar que en cada Estado miembro en el que se comercializa EVICEL, se proporciona a todos los profesionales sanitarios que usan EVICEL un material informativo destinado a aumentar el conocimiento sobre el riesgo de embolia gaseosa potencialmente mortal si el producto se pulveriza de forma incorrecta y que sirva de guía sobre cómo manejar este riesgo:

- El material informativo deberá incluir:
 - El resumen de las características del producto
 - La sección titulada “La siguiente información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario” del último prospecto.
 - Material de formación para profesionales sanitarios.
- **El material de formación para profesionales sanitarios** deberá informar sobre:
 - El riesgo de embolia gaseosa potencialmente mortal si el producto se pulveriza de forma incorrecta.
 - El uso exclusivo de CO₂ presurizado
 - La restricción a casos de cirugía abierta y laparoscopia y las distancias mínimas que se deben guardar:
 - Cirugía abierta, mínimo 10 cm.
 - Laparoscopia, mínimo 4 cm si la distancia del pulverizador se puede valorar con precisión.

- La presión y distancia al tejido correctas según el tipo de cirugía (abierta o laparoscopia)
- La necesidad de secar la herida mediante técnicas convencionales (por ejemplo, la aplicación intermitente de compresas, torundas o el uso de dispositivos de succión) antes de utilizar el producto
- La necesidad de monitorizar estrechamente la presión arterial, el pulso, la saturación de oxígeno y el CO₂ espiratorio final al pulverizar el producto, dada la posibilidad de que se produzca embolia gaseosa
- El (los) regulador(es) que se deberán utilizar, de acuerdo con las recomendaciones del fabricante y las instrucciones de uso del resumen de las características del producto

El contenido y formato exactos de los materiales y del programa informativo, incluyendo medios de comunicación, formas de distribución y cualquier otro aspecto del programa, se deberán acordar con la Autoridad Nacional Competente.

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

EVICEL solución para adhesivo tisular
fibrinógeno humano, trombina humana

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Los principios activos son los siguientes:

Componente 1: 1 vial con 1 ml de proteína coagulable humana (50 - 90 mg/ml).

Componente 2: 1 vial con 1 ml de trombina humana (800 - 1200 UI/ml).

Los principios activos son los siguientes:

Componente 1: 1 vial con 2 ml de proteína coagulable humana (50 - 90 mg/ml).

Componente 2: 1 vial con 2 ml de trombina humana (800 - 1200 UI/ml).

Los principios activos son los siguientes:

Componente 1: 1 vial con 5 ml de proteína coagulable humana (50 - 90 mg/ml).

Componente 2: 1 vial con 5 ml de trombina humana (800 - 1200 UI/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Fibrinógeno humano: clorhidrato de arginina, glicina, cloruro sódico, citrato sódico, cloruro cálcico, agua para preparaciones inyectables.

Trombina humana: cloruro cálcico, albúmina humana, manitol, acetato sódico, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Soluciones para adhesivo tisular

1 vial con 1 ml de proteína coagulable humana

1 vial con 1 ml de trombina humana

1 vial con 2 ml de proteína coagulable humana

1 vial con 2 ml de trombina humana

1 vial con 5 ml de proteína coagulable humana

1 vial con 5 ml de trombina humana

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para uso epilesional.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No administrar por vía intravascular

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Mantener en posición vertical.

No volver a congelar una vez descongelado.

Conservar en el embalaje exterior a -18 °C o menos, protegiéndolo la luz. Una vez descongelados, conservar los viales sin abrir en el embalaje exterior a una temperatura entre 2 °C y 8 °C durante 30 días como máximo, a partir de:

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

EVICEL solución para adhesivo tisular
fibrinógeno humano:

Componente 1: Proteína coagulable humana 50 - 90 mg/ml

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Para uso epilesional.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

2 ml

5 ml

6. OTROS

Para utilizarse como producto con dos componentes con el dispositivo suministrado.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

EVICEL solución para adhesivo tisular
trombina humana:

Componente 2: Trombina humana 800 - 1200 UI/ml

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Para uso epilesional.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

2 ml

5 ml

6. OTROS

Para utilizarse como producto con dos componentes con el dispositivo suministrado.

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

EVICEL soluciones para adhesivo tisular fibrinógeno humano, trombina humana

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es EVICEL y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar EVICEL
3. Cómo usar EVICEL
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de EVICEL
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es EVICEL y para qué se utiliza

EVICEL es un adhesivo tisular de fibrina humana que se presenta en un envase con dos viales independientes, cada uno con 1 ml, 2 ml o 5 ml de solución (de fibrinógeno humano y trombina humana, respectivamente).

Se suministra por separado un aplicador y las boquillas accesorias adecuadas.

El fibrinógeno es un concentrado de proteínas coagulables y la trombina es una enzima que provoca que la proteína coagulable se fusione. Por tanto, cuando se mezclan los dos componentes se coagulan de inmediato.

EVICEL se aplica en adultos en las intervenciones quirúrgicas, para reducir la hemorragia y el exudado durante y después de la operación.

EVICEL puede utilizarse en cirugía de los vasos sanguíneos y en las intervenciones quirúrgicas de la pared posterior del abdomen. EVICEL también puede usarse como sostén del cierre hermético de las cubiertas cerebrales (duramadre) durante una neurocirugía, cuando otras técnicas quirúrgicas sean insuficientes.

Se administra gota a gota o por pulverización sobre el tejido cortado, donde forma una fina capa que sella el tejido y detiene la hemorragia.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar EVICEL

No use EVICEL

- Si es hipersensible (alérgico) a los productos derivados de la sangre humana o a cualquiera de los demás componentes de EVICEL (incluidos en la sección 6). Los signos de las reacciones alérgicas consisten en habones, erupción cutánea, opresión torácica, sibilancias, descenso de la presión arterial y dificultades respiratorias. Si se producen estos síntomas, se suspenderá inmediatamente la administración del producto.

- EVICEL no debe aplicarse por vía intravascular.
- EVICEL no debe usarse en cirugía endoscópica. Para información sobre laparoscopia, ver las recomendaciones que aparecen más abajo.
- EVICEL no debe ser utilizado para sellar la línea de sutura en la duramadre si hay separaciones de más de 2 mm después de terminada la sutura.
- EVICEL no debe usarse como pegamento para la fijación de parches duros.
- EVICEL no debe usarse como adhesivo cuando no puede suturarse la duramadre.

Advertencias y precauciones

- Para evitar el riesgo de una embolia aérea o gaseosa potencialmente mortal, EVICEL debe pulverizarse, solamente, usando gas CO₂ presurizado.
- Antes de aplicar EVICEL, el área superficial de la herida debe secarse mediante técnicas convencionales (por ejemplo, la aplicación intermitente de compresas, torundas y el uso de dispositivos de succión).
- Cuando se utiliza EVICEL durante una intervención, el cirujano debe asegurarse de que solo se aplica en la superficie del tejido. EVICEL no debe inyectarse en el tejido ni en los vasos sanguíneos porque pueden formarse coágulos que pueden ser mortales.
- No se ha estudiado el uso de EVICEL en los siguientes procedimientos, y, por lo tanto, no hay ninguna información que indique su posible eficacia para estos procedimientos:
 - pegar tejidos
 - cirugía cerebral o de la médula espinal, excepto como sostén de un cierre hermético de las cubiertas cerebrales (duramadre)
 - controlar la hemorragia en el estómago o los intestinos aplicando el producto a través de un endoscopio (tubo)
 - sellar intervenciones quirúrgicas en los intestinos
 - sellado en procedimientos transesfenoidales y otoneuroquirúrgicos
- Se desconoce si la radioterapia podría afectar la eficacia del adhesivo de fibrina al utilizarse para el sellado de líneas de sutura durante una neurocirugía.
- No se ha evaluado en estudios clínicos el uso de EVICEL durante una neurocirugía en pacientes que también reciben tratamiento con implantes o con parches duros.
- Antes de utilizar EVICEL para sellar la línea de sutura dural, debe controlarse la hemorragia.
- EVICEL se aplicará como una capa delgada. Si el espesor del coágulo es excesivo, puede interferir de forma negativa con la eficacia del producto y con el proceso de cicatrización de la herida.

Se han producido casos de embolia aérea o gaseosa potencialmente mortal con el uso de pulverizadores que emplean reguladores de presión para administrar EVICEL. Este evento parece tener relación con el uso del pulverizador a presiones más elevadas que las recomendadas y/o al pulverizar muy cerca de la superficie del tejido. EVICEL debe aplicarse por pulverización solamente cuando sea posible calcular con precisión la distancia de pulverización, sobre todo durante la laparoscopia. Dicha distancia de pulverización, así como la presión a aplicar, deben quedar comprendidas dentro del intervalo recomendado por el fabricante (ver la tabla de la sección Instrucciones de uso). Cuando se aplique EVICEL, deben monitorizarse los cambios en la presión arterial, el pulso, la saturación de oxígeno y el CO₂ espiratorio final dada la posibilidad de que se produzca embolia aérea o gaseosa. Los pulverizadores y las boquillas accesorias traen instrucciones de uso, con las recomendaciones sobre los intervalos de presión y la proximidad a la superficie del tejido, las cuales deben respetarse minuciosamente.

- Proteger las zonas cercanas para asegurarse de que EVICEL se aplique únicamente sobre la superficie que debe ser tratada.

- Como ocurre con cualquier producto a base de proteínas, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Los signos de las reacciones de hipersensibilidad son habones, urticaria generalizada, opresión torácica, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. Si se producen estos síntomas, se suspenderá inmediatamente la administración del producto.
- Cuando se fabrican medicamentos a partir de sangre o plasma humanos, se adoptan ciertas medidas para impedir la transmisión de infecciones a los pacientes. Estas medidas comprenden una cuidadosa selección de los donantes de sangre y plasma para garantizar que se excluya a los que puedan portar infecciones y, el análisis de cada donación y de los depósitos de plasma en busca de signos de virus e infecciones. Los fabricantes de estos productos también incluyen medidas para inactivar o eliminar los virus durante el procesamiento de la sangre y el plasma. Pese a estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humanos, no es posible descartar totalmente la posibilidad de transmisión de infecciones. Esto es válido para virus desconocidos o nuevos, o para otros tipos de infecciones.

Se considera que las medidas adoptadas en la fabricación del fibrinógeno y la trombina son eficaces para virus con cápsula lipídica, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y los virus de la hepatitis B y C, y para el virus de la hepatitis A, que no tiene cápsula. Es posible que estas medidas tengan poco valor frente al parvovirus B19. La infección por el parvovirus B19 puede ser grave en las mujeres embarazadas (infección fetal) y en las personas cuyo sistema inmunitario esté deprimido o que presenten ciertos tipos de anemia (p. ej., anemia drepanocítica o hemolítica).

Los profesionales sanitarios registrarán el nombre y número de lote del medicamento para poder hacer el seguimiento de cualquier posible brote infeccioso.

Niños y adolescentes

Se dispone de datos de pacientes pediátricos que respaldan la eficacia y la seguridad de EVICEL en esta población.

Uso de EVICEL con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Embarazo y lactancia

No existen datos suficientes para determinar si hay algún riesgo concreto asociado al uso de EVICEL durante el embarazo o la lactancia. No obstante, dado que EVICEL se utiliza en intervenciones quirúrgicas, si está embarazada o en período de lactancia, debe hablar con su médico de los riesgos generales de la intervención.

3. Cómo usar EVICEL

El doctor que se ocupe de su tratamiento administrará EVICEL durante la cirugía. Durante la operación, el médico aplicará gotas de EVICEL o lo pulverizará sobre los tejidos mediante un aplicador que permite administrar la misma cantidad de los dos componentes de EVICEL a la vez, y que garantiza que se mezclan de forma uniforme, lo cual es importante para que el adhesivo tisular logre su efecto óptimo.

La cantidad de EVICEL que habrá de aplicarse depende de la superficie de tejido que deba tratarse durante la operación. Deben aplicarse gotas en el tejido en muy pequeñas cantidades o pulverizarse en ciclos breves (0,1-0,2 ml), para producir una capa fina y uniforme. Si la aplicación de una única capa de EVICEL no detiene completamente la hemorragia, deberá aplicarse una segunda capa.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los siguientes efectos adversos que ocurrieron durante los estudios clínicos se consideraron relacionados con el uso de EVICEL:

Efectos adversos más graves

- Líquido acuoso que emana de la herida o la nariz (pérdida de LCR/rinorrea de LCR). Este efecto es frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas).
- Dolor de cabeza, náuseas y vómitos (debidos a hígroma subdural, que consiste en la acumulación de líquido cefalorraquídeo en el espacio subdural). Este efecto es poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas).
- Fiebre o estreñimiento prolongado, flatulencia (debidos a un absceso abdominal). Este efecto es frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas).
- Acumulación de líquido cefalorraquídeo entre los tejidos que rodean la capa dural debido a pérdida del líquido que normalmente rodea el cerebro (pseudomeningocele). Este efecto es poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas).
- Adormecimiento o dolor en las extremidades, cambio de color en la piel (por oclusión de injerto o trombosis). Este efecto es poco frecuente (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas).

Si usted sufre cualquiera de los síntomas antes mencionados o cualquier otro relacionado con la operación, contáctese con su médico o cirujano de inmediato. Si no se siente bien, comuníquese a su médico inmediatamente, aunque los síntomas que padezca sean diferentes de los descritos.

Otros efectos adversos

Otros efectos adversos que se comunicaron como frecuentes durante los ensayos clínicos con EVICEL (esto es, pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) incluyeron fiebre y dificultades en la coagulación de la sangre. Estos efectos fueron frecuentes.

Los efectos adversos poco frecuentes en los ensayos clínicos con EVICEL (es decir, efectos que pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) incluyeron meningitis, acumulación de LCR en las cavidades del cerebro (hidrocefalia), infección, acumulación de sangre (hematoma), hinchazón, disminución de la hemoglobina y complicaciones posoperatorias de la herida (lo que incluye sangrado o infección).

EVICEL es un adhesivo tisular de fibrina. Los adhesivos tisulares de fibrina en general pueden producir una reacción alérgica en casos raros (hasta 1 paciente de cada 1000 personas). Si experimenta una reacción alérgica, podría presentar uno o más de los siguientes síntomas: erupción cutánea, habones o ronchas, opresión torácica, escalofríos, rubor, dolor de cabeza, reducción de la presión arterial, letargia, náuseas, inquietud, aumento de la frecuencia cardíaca, hormigueo, vómitos o sibilancias. Hasta ahora no se han observado reacciones alérgicas en pacientes tratados con EVICEL.

También existe la posibilidad teórica de que desarrolle anticuerpos contra las proteínas de EVICEL, lo que podría interferir con la coagulación de la sangre. Se desconoce la frecuencia del tipo de evento (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **Sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de EVICEL

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en el envase, después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los viales deben almacenarse en posición vertical.

Conservar en congelador a -18 °C o menos. Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz. No volver a congelar.

Una vez descongelados, los viales sin abrir pueden conservarse a temperatura entre 2 °C y 8 °C y protegidos de la luz durante 30 días como máximo, sin volver a ser congelados durante ese periodo. La nueva fecha de caducidad entre 2 °C y 8 °C se debe indicar en la caja, pero no debe superar la fecha de caducidad impresa por el fabricante en la caja y en la etiqueta. Al final de este periodo, el medicamento se debe utilizar o desechar.

El fibrinógeno y la trombina se mantienen estables a temperatura ambiente durante 24 horas como máximo. No refrigerar EVICEL una vez que haya alcanzado la temperatura ambiente.

Una vez introducidos en el dispositivo de aplicación, deben ser utilizados de inmediato. Desechar el medicamento sin usar tras 24 horas a temperatura ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de EVICEL

Los principios activos son los siguientes:

Componente 1: Proteína coagulable humana que contiene principalmente fibrinógeno y fibronectina (50 - 90 mg/ml)

Componente 2: Trombina humana (800 - 1200 UI/ml)

Los demás componentes son:

Componente 1: clorhidrato de arginina, glicina, cloruro sódico, citrato sódico, cloruro cálcico y agua para preparaciones inyectables.

Componente 2: cloruro cálcico, albúmina humana, manitol, acetato sódico y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Tamaño del envase

EVICEL es un adhesivo tisular de fibrina humana que se presenta en un envase con dos viales de vidrio independientes. Cada uno contiene 1 ml, 2 ml o 5 ml de solución de fibrinógeno humano y trombina humana, respectivamente.

EVICEL se comercializa en los siguientes tamaños: 2 x 1 ml, 2 x 2 ml y 2 x 5 ml. Puede que no se comercialicen todos los tamaños de envases en todos los países.

Se suministra por separado un aplicador y las boquillas accesorias adecuadas.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación:

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

Bélgica
Teléfono: + 32 2 746 30 00
Fax: + 32 2 746 30 01

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos :

<http://www.ema.europa.eu>

En la página web de la web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

Medicamento con autorización anulada

La siguiente información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario.

INSTRUCCIONES DE USO

Lea esto antes de abrir el envase

EVICEL se presenta en envases estériles y, por consiguiente, es importante utilizar *únicamente* envases intactos que no se hayan abierto (no es posible volver a esterilizarlos).

Conservación

El período de validez aprobado de EVICEL es de 2 años de almacenamiento a $\leq -18\text{ °C}$. No utilice el producto después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

Dentro del período de validez de 2 años, una vez descongelados, los viales no abiertos se pueden almacenar entre 2 °C y 8 °C (en una nevera) y protegidos de la luz, hasta un máximo de 30 días.

Anote la fecha de inicio de la conservación en nevera en el espacio provisto del envase. No volver a congelar. Los componentes fibrinógeno y trombina se mantienen estables a temperatura ambiente durante hasta 24 horas pero, una vez transferidos al aplicador, deben utilizarse de inmediato.

Los viales se deben conservar en posición vertical.

No utilizar después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y la etiqueta.

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

El aplicador se deberá conservar a temperatura ambiente, separado del fibrinógeno y la trombina.

Descongelación

Los viales se descongelarán de una de estas formas:

2 °C a 8 °C (nevera): los viales se descongelan en un 1 día,

20 °C a 25 °C (temperatura ambiente): los viales se descongelan en una hora,

37 °C (p. ej., al baño María, con una técnica aséptica, o calentando los viales con la mano): los viales deberían descongelarse en 10 minutos y no deben permanecer a esta temperatura más de 10 minutos ni llegar a descongelarse del todo. La temperatura no debe superar los 37 °C .

Antes de usarlo, el producto debe estar a una temperatura entre 20 °C y 30 °C .

Preparación

EVICEL solo debe administrarse con el aplicador de EVICEL con marcado CE, con la ayuda opcional de una boquilla accesoria. En el envase del aplicador y de la boquilla accesoria se adjuntan prospectos con instrucciones detalladas para utilizar EVICEL con el dispositivo aplicador y las boquillas accesorias opcionales. Las boquillas accesorias solo deben ser utilizadas por personas adecuadamente formadas en procedimientos laparoscópicos, asistidos por laparoscopia, o de cirugía abierta. El producto solo debe reconstituirse y administrarse de acuerdo con las instrucciones y con los dispositivos recomendados para este producto.

Para evitar el riesgo de embolia aérea o gaseosa potencialmente mortal, EVICEL debe pulverizarse, solamente, usando CO_2 presurizado.

Las soluciones deberán ser transparentes o ligeramente opalescentes. No utilice soluciones turbias o que presenten depósitos. Transfiera el contenido de los dos viales al aplicador, siguiendo las instrucciones de uso que encontrará en el envase del aplicador. Las dos jeringas deben rellenarse con volúmenes iguales y no deben contener burbujas de aire. No se necesitan agujas para preparar EVICEL para su administración.

Antes de aplicar EVICEL, el área superficial de la herida debe secarse mediante técnicas convencionales (por ejemplo, la aplicación intermitente de compresas, torundas y el uso de

dispositivos de succión).

Aplicación gota a gota

Aplice varias gotas en la zona de tratamiento, manteniendo la boquilla del aplicador lo más cerca posible de la superficie tisular, pero sin tocarla durante la administración del producto. Si la boquilla del aplicador se obstruye, puede cortarse 0,5 cm cada vez.

Aplicación por pulverización

EVICEL debe pulverizarse, solamente, empleando CO₂ presurizado.

Conecte el tubo corto del aplicador al extremo macho del Luer Lock del tubo de gas largo. Conecte el Luer Lock hembra del tubo del gas (con el filtro bacteriostático de 0,2 µm) a un regulador de presión. El regulador de la presión debe utilizarse siguiendo las instrucciones del fabricante.

Al aplicar EVICEL con un pulverizador, asegúrese de utilizar una presión y una distancia al tejido que estén comprendidas dentro de los intervalos recomendados por el fabricante:

Cirugía	Pulverizador a usar	Boquillas del aplicador a usar	Regulador de presión a usar	Distancia recomendada desde el tejido objetivo	Presión de pulverización recomendada
Cirugía abierta	Dispositivo aplicador de EVICEL	Boquilla flexible de 6 cm	Regulador de presión Omrix	10-15 cm (4-6 pulgadas)	20-25 psi/ 1,4-1,7 bar
		Boquilla rígida de 35 cm			
Boquilla flexible de 45 cm		4-10 cm (1,6-4 pulgadas)		15-20 psi/ 1,0-1,4 bar	
Boquilla rígida de 35 cm					
Boquilla flexible de 45 cm					20 psi (1.4 bar)

El producto debe pulverizarse sobre la superficie tisular en pequeñas cantidades (0,1 a 0,2 ml) para formar una capa fina y uniforme. EVICEL forma una película transparente sobre la zona de aplicación.

Cuando se aplique EVICEL, deben monitorizarse los cambios en la presión arterial, el pulso, la saturación de oxígeno y el CO₂ espiratorio final dada la posibilidad de que se produzca embolia gaseosa.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.