

EVICEL[®]

**JOHNSON & JOHNSON DO BRASIL INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE
PRODUTOS PARA SAÚDE LTDA**

SOLUÇÃO

fibrinogênio 55 – 85 mg/ml

trombina 800 – 1200 UI/ml

cloreto de cálcio 5,6 – 6,2 mg/ml

EVICEL®

fibrinogênio + trombina + cloreto de cálcio

Selante de Fibrina Humana

Bula do Profissional de Saúde

APRESENTAÇÃO

Solução selante para aplicação local via spray ou gotejamento simultâneo no tecido.

Ingrediente ativo do Componente Biológico Ativo 2 (CBA2): fibrinogênio

Ingredientes ativos da Solução de Trombina: trombina + cloreto de cálcio

EVICEL® é fornecido para uso único em uma embalagem contendo dois frascos separados, cada um contendo 1 mL, 2 mL ou 5 mL de CBA2 e Solução de Trombina Humana, respectivamente.

Um dispositivo de aplicação e pontas acessório apropriadas são fornecidos separadamente.

CBA2 e Solução de Trombina são embalados em conjunto como dois frascos, cada um contendo o mesmo volume (1 mL, 2 mL ou 5 mL) de solução estéril congelada, que é incolor ou amarelada quando descongelada.

CBA2 é um concentrado de proteína coagulável e Trombina é uma enzima que faz com que a proteína coagulável se aglutine. Assim, quando os dois componentes são misturados, coagulam instantaneamente.

Via de administração

USO SOBRE A LESÃO

Para mitigar o risco de embolia gasosa com potencial risco à vida, **EVICEL®** deve ser aplicado via spray usando apenas gás carbônico (CO₂) pressurizado.

Antes de aplicar **EVICEL®**, a área da superfície da ferida deve ser seca por meio de técnicas padrão (por exemplo, aplicação intermitente de compressas, hastes flexíveis com extremidades de algodão, uso de dispositivos de sucção).

O produto só deve ser reconstituído e administrado de acordo com as instruções e com os dispositivos recomendados para este produto.

Vide Seção 8 para recomendações específicas da aplicação via spray sobre a pressão necessária e distância do tecido por procedimento cirúrgico e comprimento da ponta do aplicador.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Componente Biológico Ativo 2 (CBA2)

Ingrediente ativo: fibrinogênio: 55 – 85 mg/mL

Excipientes: cloridrato de arginina, glicina, cloreto de sódio, citrato de sódio, cloreto de cálcio e água para injetáveis.

Solução de Trombina

Ingredientes ativos: trombina: 800 - 1200 UI/mL e cloreto de cálcio: 5,6 – 6,2 mg/mL

Excipientes: albumina humana, manitol, acetato de sódio e água para injetáveis.

Cada lote do Componente Biológico Ativo 2 (CBA2) e da Solução de Trombina é fabricado a partir de plasma humano.

1. INDICAÇÕES

Hemostasia geral: **EVICEL®** é usado como tratamento de suporte em cirurgias, quando técnicas cirúrgicas padrão não são suficientes para a melhora da hemostasia.

EVICEL® é também indicado como suporte na sutura para hemostasia em cirurgia vascular e para selagem nas linhas de sutura em fechamento da dura-máter.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Foram realizados estudos clínicos demonstrando a hemostasia de **EVICEL®** Selante de Fibrina Humana em cirurgias vasculares, cirurgias retroperitoneais e intra-abdominais e neurocirurgia. Além disso, outros estudos foram realizados com selante de fibrina produzido a partir de plasma humano para cirurgias ortopédicas e hepáticas.

Estudos Clínicos:

a) Cirurgia Retroperitoneal e Intra-abdominal

Em uma avaliação prospectiva, randomizada, controlada da eficácia hemostática do **EVICEL®**, como adjunto da hemostasia em sangramentos nos tecidos moles durante a cirurgia retroperitoneal ou intra-abdominal, **EVICEL®** mostrou-se superior ao controle (**SURGICEL®**, celulose regenerada oxidada) na obtenção da hemostasia em menos de 10 minutos (veja tabela abaixo). A superioridade também foi estabelecida nos desfechos secundários de eficácia de 7 e 4 minutos.

Variável	EVICEL® n=66	Controle n=69	Risco Relativo (RR)	IC de 95% para RR
Hemostasia aos 10 min	63 (95,5%)	56 (81,2%)	1,18	1,04; 1,36
Hemostasia ≤ 7 min	60 (90,9%)	53 (76,8%)	1,18	1,02; 1,40
Hemostasia ≤ 4 min	50 (75,8%)	37 (53,6%)	1,41	1,10; 1,86

b) Cirurgia Vascular

Um estudo prospectivo e randomizado foi realizado para comparar a eficácia hemostática do selante de fibrina **EVICEL®** à compressão manual, durante procedimentos cirúrgicos vasculares, utilizando material de enxerto de politetrafluoretileno em uma anastomose término-lateral arterial femoral ou anastomose arterial para acesso vascular do membro superior.

Uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) no tempo até a hemostasia foi observada: 83,3% dos pacientes do grupo de tratamento quando comparados a 39,7% dos pacientes do grupo controle obtiveram a hemostasia em 4 minutos (vide Tabela abaixo).

Número (%) de pacientes que obtiveram a hemostasia	EVICEL® n=72	Compressão Manual n=68
Aos 4 minutos	60 (83,3%)	27 (39,7%)
≤ 7 minutos	63 (87,5%)	42 (61,8%)
≤ 10 minutos	66 (91,7%)	48 (70,6%)

c) Neurocirurgia

Um estudo multicêntrico, prospectivo, randomizado e controlado foi realizado para avaliar o uso de **EVICEL®** como um adjunto na sutura para reparo da dura-máter versus sutura de fechamento da dura-máter (Controle).

Cento e trinta e nove pacientes foram randomizados: 89 para **EVICEL®** e 50 para Controle. Fechamento impermeável intraoperatório foi alcançado em 92,1% dos pacientes tratados com **EVICEL®** versus 38,0% dos controles. Uma diferença de tratamento de 54,1% ($p < 0,001$) foi observada (vide Tabela abaixo). Foi demonstrado que **EVICEL®** é superior ao reparo com sutura para alcançar o fechamento impermeável após sutura primária.

Variável	EVICEL	Controle	Diferença no Tratamento	Valor de p*	OR CMH (IC de 95%)
Fechamento impermeável intraoperatório	82/89 (92,1%)	19/50 (38,0%)	54,1%	< 0,001	24,87 (8,53, 72,50)

Abreviaturas: OR odds ratio; CMH Cochran Mantel Haenszel

* Fisher's exact e teste do qui-quadrado

1. Chalmers RTA et al. Randomized clinical trial of tranexamic acid-free fibrin sealant during vascular surgical procedures. *British Journal of Surgery* 2010; 97: 1784–1789.
2. Fischer CP et al. A Randomized Trial of Aprotinin-Free Fibrin Sealant Versus Absorbable Hemostat. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011 17: 572.
3. Green AL et al. A multicentre, prospective, randomized, controlled study to evaluate the use of a fibrin sealant as an adjunct to sutured dural repair. *British Journal of Neurosurgery*, 2014; 1–7

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O sistema de aderência da fibrina é o início da última fase da coagulação sanguínea fisiológica. A conversão do fibrinogênio em fibrina ocorre por meio da divisão do fibrinogênio em monômeros de fibrina e fibrinopeptídios. Os monômeros de fibrina se aglutinam e formam um coágulo de fibrina. O fator XIIIa, que é ativado a partir do Fator XIII pela trombina, faz uma polimerização cruzada com a fibrina. Os íons de cálcio são necessários para a conversão do fibrinogênio e polimerização cruzada da fibrina. À medida que a cicatrização da lesão avança, a atividade fibrinolítica elevada é induzida pela plasmina, e a decomposição da fibrina em produtos de degradação de fibrina é iniciada.

Farmacocinética

EVICEL® é destinado somente para uso sobre a lesão.

A administração intravascular é contraindicada. Como consequência, estudos farmacocinéticos intravasculares não foram realizados em humanos.

Estudos foram realizados em coelhos para avaliar a absorção e eliminação da trombina, quando aplicada na superfície seccionada do fígado, resultante de hepatectomia parcial. Com o uso de ¹²⁵I-trombina, demonstrou-se uma lenta absorção dos peptídeos biologicamente inativos, resultantes da decomposição da trombina, alcançando uma C_{máx} no plasma após 6-8 horas. Na C_{máx}, a concentração de plasma representou apenas 1-2% da dose aplicada.

Selantes de fibrina/hemostáticos são metabolizados da mesma forma que a fibrina endógena, por fibrinólise e fagocitose.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- EVICEL® não deve ser aplicado intravascularmente;
- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer dos excipientes;
- Aplicação de EVICEL® via spray não deve ser utilizada em procedimentos endoscópicos. Para laparoscopia vide seção 5.
- EVICEL® não deve ser usado para selar a linha de sutura na dura-máter caso existam espaços maiores que 2 mm após suturar;
- EVICEL® não deve ser usado como uma cola para fixação de enxertos na dura;
- EVICEL® não deve ser usado como um selante quando a dura-máter não puder ser suturada.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- **Somente para uso sobre a lesão. Não aplicar intravascularmente;**
- Na cirurgia ortopédica, não há dados suficientes disponíveis para recomendar o uso de **EVICEL®** em pacientes com menos de 18 anos de idade;
- Não há dados adequados disponíveis para dar suporte ao uso deste produto em procedimentos para colar tecido, aplicação através de um endoscópio para o tratamento de sangramento ou na anastomose gastrointestinal;
- O uso concomitante de EVICEL® para selagem na linha de sutura de dura-máter com implantes de materiais sintéticos ou enxertos na dura não foi avaliado em estudos clínicos;
- O uso de EVICEL® em pacientes submetidos à radioterapia durante 7 dias após cirurgia não foi avaliado. Não é conhecido se a terapia com radiação possa afetar a eficácia do selante de fibrina quando usado para selagem na linha de sutura em fechamento da dura-máter;
- Hemostasia completa deve ser alcançada antes da aplicação de EVICEL® para selar a linha de sutura de dura-máter;
- O uso de EVICEL® como selante em procedimentos transesfenoidais e procedimentos de cirurgias otoneurais não foi estudado;
- Podem ocorrer complicações tromboembólicas com risco à vida, se o produto for aplicado não intencionalmente pela via intravascular;
- Antes da administração de **EVICEL®**, deve-se tomar cuidado para que as partes do corpo fora da área de aplicação desejada estejam suficientemente protegidas (cobertas), para prevenir aderência do tecido em locais indesejados;
- Como acontece com qualquer produto contendo proteína, há o risco de reações alérgicas de hipersensibilidade. Os sinais de reações de hipersensibilidade incluem urticária, urticárias generalizadas, opressão torácica, sibilos, hipotensão e anafilaxia. Se esses sintomas ocorrerem, a administração deverá ser imediatamente descontinuada;
- Em caso de choque, tratamento médico padrão para o choque deve ser implementado;
- Medidas padrão para prevenir infecções resultantes do uso de produtos farmacológicos preparados a partir de sangue ou plasma humano incluem a seleção de doadores, triagem de doações individuais e *pools* de plasma quanto a marcadores específicos de infecção e a inclusão de etapas de fabricação eficazes para a inativação/remoção viral. Independentemente disso, quando produtos

farmacológicos preparados a partir de sangue ou plasma humano são administrados, a possibilidade de transmissão de agentes infectantes não pode ser totalmente eliminada. Isso também se aplica a vírus desconhecidos ou que surgiram recentemente e outros patógenos. As medidas tomadas são consideradas eficazes para vírus envelopados, tais como HIV, HCV, HBV e para o vírus não envelopado HAV;

- As medidas tomadas podem ser de valor limitado contra vírus não envelopados, como o parvovírus B19;
- A infecção por parvovírus B19 pode ser crítica para mulheres grávidas (infecção fetal) e para indivíduos com imunodeficiência ou eritropoiese elevada (como por exemplo, anemia hemolítica);
- **EVICEL[®]** deve ser aplicado em uma camada fina. Espessura excessiva do coágulo pode interferir negativamente na eficácia do produto e no processo de cicatrização das feridas;
- Embolia aérea ou gasosa com risco à vida ocorreu com o uso de dispositivos de aplicação via spray utilizando um regulador de pressão para administrar **EVICEL[®]**. A fim de mitigar o risco de embolia aérea ou gasosa:
 - **EVICEL[®]** deve ser aplicado via spray usando apenas gás CO₂ pressurizado.
 - A aplicação por spray de **EVICEL[®]** só deve ser usada se for possível avaliar com precisão a distância de pulverização, especialmente durante a laparoscopia. A distância de pulverização do tecido e a pressão devem estar dentro dos intervalos recomendados pelo fabricante.
 - Ao aplicar **EVICEL[®]** via spray, alterações na pressão arterial, pulso, saturação de oxigênio e CO₂ no final da expiração devem ser monitoradas devido à possibilidade de ocorrência de embolia aérea ou gasosa.
 - Ao usar pontas-acessório com este produto, as instruções de uso das pontas devem ser seguidas;
- Recomenda-se fortemente que cada vez que **EVICEL[®]** seja administrado a um paciente, o nome e o número do lote do produto sejam registrados, de forma a manter uma correlação entre o paciente e o lote do produto.

Cada unidade de plasma individual obtida para produção do **EVICEL[®]** é testada de acordo com os testes sorológicos aprovados pela FDA para HBsAg, HIV-1 & 2 Ab e HCV ab, bem como de acordo com os métodos de Teste de Ácido Nucleico (*Nucleic Acid Testing* - NAT) para HCV e HIV-1, devendo apresentar resultados negativos (não reativos) em todos os testes.

Alguns vírus, como o vírus da Hepatite A e Parvovírus B19, são particularmente difíceis de remover ou de serem inativados. Parvovírus B19 afeta mais gravemente as gestantes ou indivíduos imunocomprometidos.

As unidades plasmáticas são testadas por meio de NAT para HAV, HBV. Todos os testes para HIV, HCV, HBV e HAV devem ser negativos (não reativos). Contudo, como a eficácia desses métodos de teste para detectar níveis baixos de material viral está ainda sob investigação, a significância de um resultado negativo para esses vírus é desconhecida.

É também realizado o NAT para Parvovírus B19, e o nível de contaminação não é permitido exceder 10.000 cópias/mL. Esse limite é aplicado a fim de restringir a carga viral do Parvovírus B19 no *pool* de partida do plasma.

Além da triagem do plasma fonte, cada *pool* de fabricação é testado quanto ao HBsAg, HIV-1 & 2 Ab e HCV por meio do NAT. Entretanto, o teste do *pool* de fabricação apresenta uma sensibilidade menor que o teste da unidade individual.

O procedimento de fabricação do **EVICEL[®]** inclui etapas de processamento, as quais são desenvolvidas para reduzir o risco de transmissão viral. Em particular, o CBA2 e a Solução de Trombina são submetidos a duas etapas separadas de inativação/remoção viral, que estão sumarizadas na tabela a seguir:

Etapa	Componente	
	CBA2	Solução de Trombina
1	Tratamento com solvente detergente (1% de TnBP, 1% de Triton X-100) durante 4 h a 30 °C.	Tratamento Solvente/Detergente (SD) (1% de TnBP, 1% de Triton X-100) durante 6 horas a 26°C.
2	Pasteurização (10 h a 60°C)	Nanofiltração

Este produto farmacêutico não pode ser misturado com outros produtos farmacêuticos e precisa ser aplicado sempre com o dispositivo de aplicação modular fornecido separadamente.

Se a embalagem de qualquer um dos componentes de **EVICEL[®]** estiver danificada, o produto deve ser descartado.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Gravidez e lactação

A segurança dos selantes de fibrina/hemostáticos para o uso na gestação humana ou durante a fase de amamentação não foi estabelecida em ensaios clínicos controlados. Os estudos experimentais com animais são insuficientes para avaliar a segurança com relação à reprodução, desenvolvimento de embrião ou feto, curso gestacional e desenvolvimento peri e pós-natal. Por essa razão, o produto deve ser administrado em gestantes e lactantes apenas se for claramente necessário.

EVICEL® está classificado na categoria de risco C na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso pediátrico

Os dados são muito limitados para dar suporte à segurança e eficácia do **EVICEL®** em crianças.

Não há dados disponíveis até o momento para o uso do produto em idades entre 0 a 6 meses. Dos 135 pacientes submetidos à cirurgia retroperitoneal e intra-abdominal que foram incluídos em estudos adequados e bem controlados de **EVICEL®**, 4 pacientes pediátricos foram tratados com **EVICEL®**. Destes, 2 eram crianças com idades de 2 e 5 anos e 2 eram adolescentes de 16 anos. É rara a presença de pacientes pediátricos em cirurgias vasculares e, portanto, não foram incluídos nos estudos clínicos envolvendo cirurgia vascular. Dos 155 pacientes tratados em estudos adequados e bem controlados de **EVICEL®** em cirurgia de fígado, oito foram pacientes pediátricos. Destes, cinco tinham menos de 2 anos e três entre 2 e 12 anos.

O uso de **EVICEL®** em pacientes pediátricos com idade acima de 6 meses é apoiado por esses dados e por extrapolação da eficácia em adultos. Os dados não podem ser extrapolados para as idades de 0 a 6 meses.

Uso geriátrico

Estudos clínicos randomizados, controlados incluíram 101 pacientes com idade igual ou superior a 65 anos (30 submetidos à cirurgia intra-abdominal ou retroperitoneal, 24 submetidos à cirurgia hepática, 47 submetidos à cirurgia vascular e 20 submetidos à neurocirurgia). Não foram observadas diferenças na segurança ou eficácia do produto entre os pacientes idosos e mais jovens.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhum estudo formal de interação foi realizado. Como ocorre para produtos ou soluções de trombina comparáveis, o produto pode ser desnaturado após a exposição a soluções que contenham álcool, iodo ou metais pesados (por exemplo, soluções antissépticas). Tais substâncias devem ser removidas o máximo possível, antes da aplicação do produto.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser mantido abaixo de -20°C durante o prazo de validade (24 meses). É permitida a exposição do produto a temperaturas de 2°C a 8°C , protegido da luz, durante 30 dias antes do uso. Manter o produto na posição vertical (em pé). Uma vez descongelado, o produto não pode ser congelado novamente.

Os componentes de CBA2 e Trombina são estáveis a $20-25^{\circ}\text{C}$ por até 24 horas.

Não utilize o produto biológico **EVICEL®** após expirar a data de validade presente na caixa do produto ou após 30 dias se armazenado de 2°C a 8°C em refrigerador.

A embalagem do dispositivo de aplicação modular, que é adquirido separadamente, deve ser armazenada à temperatura ambiente.

Após a abertura do frasco, quando as soluções de CBA2 e Trombina forem transferidas para o dispositivo de aplicação, o produto deve ser usado imediatamente.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use o medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

CBA2 e Solução de Trombina se apresentam como massas opacas de coloração entre branca e levemente amarelada quando congeladas. A preparação descongelada é transparente a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarelada. Não utilizar soluções turvas ou com depósitos.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

O volume de **EVICEL®** a ser aplicado e a frequência de aplicação devem ser sempre determinados, considerando as necessidades clínicas do paciente.

A dose a ser aplicada é determinada por variáveis incluindo, entre outras, o tipo de intervenção cirúrgica, tamanho da área e modo de aplicação indicado, e o número de aplicações.

A aplicação do produto deve ser individualizada pelo médico responsável pelo tratamento. Em estudos clínicos controlados em cirurgia vascular, a dose individual usada foi de até 4 mL; para selagem das linhas de sutura em fechamento da dura-máter, doses de até 8 mL foram usadas, enquanto na cirurgia retroperitoneal ou intra-abdominal, a dose individual usada foi de até 10 mL. Entretanto, para alguns procedimentos (por exemplo, trauma hepático) volumes maiores podem ser necessários.

O volume inicial do produto a ser aplicado em um local anatômico escolhido ou área de superfície desejada deve ser suficiente para cobrir toda a área de aplicação indicada. A aplicação pode ser repetida, caso seja necessário.

EVICEL® deve ser aplicado na forma de gotejamento ou spray sobre o tecido em pequenas descargas (0,1 – 0,2 mL), para produzir uma camada fina e uniforme.

A dose máxima recomendada do produto combinado é de 20 mL para adultos, 10 mL para crianças e 5 mL para lactentes.

A quantidade de **EVICEL®** necessária depende da área do tecido a ser tratada e do método de aplicação. Apenas para orientação, se uma camada de 1 mm de espessura for produzida via spray de **EVICEL®**, a superfície que pode ser coberta por cada uma das apresentações está dada na tabela abaixo:

Volume de apresentação de EVICEL®	Área coberta com uma camada de 1 mm de espessura
1,0 mL	20 cm ²
2,0 mL	40 cm ²
5,0 mL	100 cm ²

Técnicas cirúrgicas padrão para controle hemorrágico, incluindo sutura, ligadura e cautério, devem ser usadas antes de aplicar **EVICEL®**. Excesso de sangue deve ser removido do local de aplicação, se possível, utilizando-se de técnicas padrão (por exemplo, aplicação intermitente de compressas, hastes flexíveis com extremidades de algodão, uso de dispositivos de sucção) e **EVICEL®** deve então ser aplicado com o dispositivo de aplicação fornecido separadamente. **EVICEL®** forma uma camada transparente no local aplicado através do qual pontos específicos de sangramento podem ser observados. Esses pontos de sangramento podem ser suturados ou eletrocauterizados através da camada de **EVICEL®**.

Modo de Usar

O uso de **EVICEL®** é restrito a cirurgiões experientes, que foram treinados no uso correto das apresentações de **EVICEL®** e acessórios.

A. Descongelando CBA2 e Solução de Trombina

Descongele os frascos em um dos seguintes modos:

- 2°C a 8°C (refrigerador): frascos descongelados dentro de 1 dia; ou
- 20°C a 25°C: frascos descongelados dentro de 1 hora; ou
- a 37°C (por exemplo, banho-maria, usando a técnica asséptica ou aquecendo os frascos nas mãos): os frascos devem ser descongelados dentro de 10 minutos, e não devem ser deixados nesta temperatura por mais de 10 minutos ou até que estejam completamente descongelados. A temperatura não deve exceder 37°C.

Antes do uso, o produto deve atingir 20 -30°C.

Após descongelados, eles são combinados por meio de aplicação simultânea.

EVICEL® só deve ser aplicado utilizando o dispositivo de aplicação de **EVICEL®** e o uso opcional de pontas acessório para o dispositivo. Instruções detalhadas para o uso de **EVICEL®** em conjunto com o dispositivo de aplicação e pontas acessório opcionais são fornecidas com estes últimos.

As pontas acessório só devem ser utilizadas por pessoas qualificadas, adequadamente treinadas em laparoscopia, procedimentos laparoscópicos assistidos ou procedimentos cirúrgicos abertos.

Os dispositivos de aplicação são estéreis, desde que a embalagem esteja fechada e sem danos, e devem ser utilizados apenas uma vez. Não são utilizadas agulhas na preparação de **EVICEL®** para administração.

Transfira os conteúdos dos dois frascos no dispositivo de administração, de acordo com as instruções na seção de Preparação abaixo. Ambas as seringas devem ser preenchidas com volumes iguais, e não devem conter bolhas de ar.

Aplicação e Gotejamento

Mantendo a ponta do aplicador o mais próximo possível da superfície do tecido, mas sem tocá-lo durante a aplicação, aplique gotas individuais na área a ser tratada. As gotas devem separar-se umas das outras e da ponta do aplicador. Se a ponta do aplicador entupir, a ponta do cateter poderá ser cortada a cada incremento de 0,5 cm.

Aplicação via spray

Conecte o tubo curto do dispositivo de aplicação à ponta *luer lock* “macho” do tubo de gás longo. Conecte o *luer lock* “fêmea” do tubo de gás (com o filtro bacteriostático de 0,2 µm) a um regulador de pressão. O regulador de pressão deve ser usado de acordo com as instruções do fabricante.

Para mitigar o risco de embolia gasosa com risco à vida, **EVICEL**® só deve ser pulverizado utilizando CO₂ pressurizado (ver tabela abaixo).

Ao aplicar **EVICEL**® utilizando um dispositivo de aplicação via spray, não se esqueça de usar pressões e distâncias do tecido dentro dos intervalos recomendados pelo fabricante:

Cirurgia	Aparelho de pulverização a utilizar	Pontas do aplicador a utilizar	Regulador de pressão a utilizar	Distância recomendada do tecido alvo	Pressão recomendada do spray
Cirurgia aberta	Dispositivos de aplicação Omrix	Ponta de 6 cm	Regulador de pressão de CO ₂ para uso com Dispositivo de Aplicação Omrix	10 – 15 cm (4 – 6 polegadas)	20 – 25 psi (1,4 – 1,7 bar)
		Ponta rígida de 35 cm			
		Ponta flexível de 45 cm			
Procedimentos laparoscópicos	Dispositivos de aplicação Omrix	Ponta rígida de 35 cm	4 – 10 cm (1,6 – 4 polegadas)	15 – 20 psi (1,0 – 1,4 bar)	
		Ponta flexível de 45 cm		20 psi (1,4 bar)	

O produto deve ser pulverizado na superfície do tecido em pequenas descargas (0,1 - 0,2 mL), para formar uma camada fina e uniforme. **EVICEL**® forma uma película transparente sobre a área de aplicação.

Durante a aplicação de **EVICEL**® via spray, alterações na pressão arterial, pulso, saturação de oxigênio e CO₂ no final da expiração devem ser monitoradas devido à possibilidade de ocorrência de embolia de ar ou gasosa.

Ao usar pontas acessório com este produto, as instruções de uso fornecidas com as pontas devem ser seguidas.

B. Preparação



1. Segurando os tubos da seringa com uma mão, solte os êmbolos da seringa, deslizando-os para frente e para trás.



2. Insira os dois frascos (CBA2 e Solução de Trombina) nos dois recipientes estéreis. Os recipientes devem ser manuseados usando técnica estéril.



3. Segurando o recipiente, pressione a parte superior do frasco no conector, que está preso ao aplicador (conforme demonstrado). Repita essa operação com o segundo frasco.

4. Segurando os tubos das seringas com uma mão, aspire ambas as seringas lentamente (frascos virados para cima). Se necessário, injete a solução novamente para o frasco e aspire mais uma vez, para expelir o ar.



5. Enquanto segura os tubos das seringas com uma mão, vire o conector do frasco suavemente no sentido anti-horário com a outra mão. O conjunto conector do frasco/frasco/recipiente se desconecta automaticamente.

Se a aplicação via spray for necessária, conecte o tubo ao regulador de pressão. O aplicador está agora pronto para o uso.

Os produtos não utilizados ou materiais residuais devem ser descartados em conformidade com a legislação local.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Embolia aérea ou gasosa com risco à vida ocorreu com o uso do dispositivo de aplicação via spray utilizando o regulador de pressão para administrar **EVICEL**[®]. Este evento indica estar relacionado ao uso do dispositivo na aplicação por spray com pressão superior à recomendada e/ou em estreita proximidade com a superfície do tecido.

Reações de hipersensibilidade ou alérgicas (que podem incluir angioedema, sensação de pontadas e queimação no local de aplicação, broncoespasmo, sensação de frio, vermelhidão, urticária generalizada, cefaleia, urticária, hipotensão, letargia, náusea, agitação, taquicardia, aperto torácico, formigamento, vômito, sibilos) podem ocorrer em casos raros, em pacientes tratados com selantes de fibrina/hemostáticos.

Em casos isolados, essas reações progrediram para anafilaxia severa. Tais reações podem especialmente ser observadas, se a preparação for aplicada de modo repetitivo ou administrada em pacientes com hipersensibilidade conhecida aos componentes do produto.

Reações leves podem ser tratadas com anti-histamínicos. Reações hipotensivas graves exigem intervenção imediata, utilizando os princípios atuais da terapia do choque.

Raramente podem ocorrer anticorpos contra os componentes do selante de fibrina/produtos hemostáticos.

A injeção intravascular inadvertida pode causar um evento tromboembólico e coagulação intravascular disseminada, e também há o risco de reação anafilática.

Para segurança no que diz respeito a agentes transmissíveis, vide seção 5.

Experiência de Estudos Clínicos

Os seguintes eventos adversos, que ocorreram durante os estudos clínicos, foram avaliados como tendo uma possível relação causal com o tratamento com **EVICEL**[®]. A frequência das reações adversas em cirurgia retroperitoneal ou intra-abdominal e em neurocirurgia foi comum (definido como >1/100, <1/10). A frequência de todas as reações adversas em cirurgia vascular foi incomum (definido como > 1/1000, < 1/100).

Classe de Sistemas e Órgãos MedDRA	Termo Preferido	Frequência
Reações Adversas nos Estudos de Cirurgia Retroperitoneal ou Intra-abdominal		
Infecção e Infestações	Abscesso Abdominal Pirexia	Comum
Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático	Coagulopatia	Comum
Reações Adversas no Estudo de Cirurgia Vascular		
Infecções e Infestações	Infecção do enxerto, Infecção por Staphylococcus	Incomum
Distúrbios vasculares	Hematoma	Incomum
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Edema periférico	Incomum
Investigações	Hemoglobina reduzida	Incomum
Lesão, Envenenamento e Complicações de Procedimento	Hemorragia no local da incisão	Incomum
	Oclusão de enxerto vascular	Incomum
	Ferida	Incomum
	Hematoma pós-procedimento	Incomum
Complicação pós-operatória no ferimento	Incomum	
Reações Adversas no Estudo de Neurocirurgia		
Infecções e Infestações	Meningite	Comum
Distúrbios no Sistema Nervoso Central	Hipotensão intracraniana (por vazamento de líquido cefalorraquidiano)	Comum
	Rinorreia por líquido cefalorraquidiano	Comum
	Cefaleia	Comum
	Hidrocefalia	Comum
	Higroma subdural	Comum
Distúrbios vasculares	Hematoma	Comum

a) Taxas de reações adversas no Estudo de Cirurgia Retroperitoneal ou Intra-abdominal

Entre os 135 pacientes submetidos à cirurgia retroperitoneal e à cirurgia intra-abdominal (67 pacientes tratados com **EVICEL**[®] e 68 controles), nenhum evento adverso foi considerado causalmente relacionado ao tratamento em estudo de acordo com as avaliações do investigador. Entretanto, 3 eventos adversos sérios (SAE) (um abscesso abdominal no grupo **EVICEL**[®] e um abscesso abdominal e um pélvico no grupo controle) foram considerados pelo Patrocinador como possivelmente relacionados ao tratamento em estudo.

b) Reações adversas - Cirurgia Vascular

Em estudo controlado, envolvendo 147 pacientes submetidos a procedimentos de enxerto vascular (75 tratados com **EVICEL**[®] e 72 controles), um total de 16 pacientes relatou ter apresentado eventos adversos de oclusão/trombose do enxerto durante o período do estudo. Os eventos foram distribuídos igualmente entre os grupos de tratamento, com 8 casos em cada um dos grupos **EVICEL**[®] e controle.

Adicionalmente, um estudo de segurança após aprovação não intervencional foi conduzido e envolveu 300 pacientes submetidos à cirurgia vascular durante o qual **EVICEL**[®] foi utilizado. O monitoramento de segurança focou nas reações adversas específicas de potência do enxerto, eventos trombóticos e sangramentos. Reações adversas não foram reportadas durante o estudo.

c) Reações adversas - Neurocirurgia

Em estudo controlado envolvendo 139 pacientes submetidos a procedimentos neurocirúrgicos eletivos (89 tratados com **EVICEL**[®] e 50 controles), um total de 7 pacientes tratados com **EVICEL**[®] apresentaram nove eventos adversos que foram considerados possivelmente relacionados com o produto em estudo. Os eventos foram hipotensão intracraniana (por vazamento de líquido cefalorraquidiano), rinorreia por líquido cefalorraquidiano, meningite, cefaleia, hidrocefalia, higroma subdural e hematoma.

A incidência de vazamento de líquido cefalorraquidiano e a incidência de infecções no local da cirurgia (SSIs) foram monitoradas como desfechos de controle de segurança no estudo. Em 30 dias de pós-operatório, a incidência de SSIs foi similar entre os dois

grupos de tratamento. Vazamento de líquido cefalorraquidiano pós-operatório ocorreu dentro de 30 dias a partir do tratamento em 4/89 (4,5%) dos pacientes tratados com **EVICEL**[®] (dois casos de vazamento de líquido cefalorraquidiano com cicatrização da lesão desabilitada e dois casos de rinorreia) e em 1/50 (2,0%) dos pacientes tratados com suturas adicionais.

Relato de reações adversas suspeitas

O relato de suspeitas de reações adversas após a aprovação do medicamento para comercialização é importante. Isso permite o monitoramento contínuo do balanço de risco/benefício do medicamento. Profissionais da saúde são solicitados a relatar qualquer suspeita de reação adversa através do sistema nacional de relatos.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Nenhum caso de superdosagem com **EVICEL**[®] foi relatado.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

Reg. MS Nº 1.1325.0093

Responsável Técnico: Daniela Godoy Pantalena - CRF-SP nº 53496

Fabricado por: Omrix Biopharmaceuticals Ltd, MDA Blood Bank, Sheba Hospital, Tel Hashomer, Ramat Gan, Israel.

Importado por: Johnson & Johnson do Brasil Indústria e Comércio de Produtos para Saúde Ltda.

Divisão: Johnson & Johnson Medical Brasil

Av. Presidente Juscelino Kubitschek, 2041

Complexo JK - Bloco B, São Paulo/SP, CEP 04543-011

CNPJ: 54.516.661/0001-01

SAC: 0800 70 75 420

Nº do lote, prazo de validade, data de fabricação: vide embalagem

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



© Johnson & Johnson do Brasil Indústria e Comércio de Produtos para Saúde Ltda., 2020

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
29/05/2020	-----	10456-PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Solução 1 mL, 2 mL e 5 mL
02/05/2019	0392039/19-9	10456-PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	Solução 1 mL, 2 mL e 5 mL
18/01/2017	0093842/17-4	10456-PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Via de administração Indicações Resultados de eficácia Contraindicações Advertências e precauções Posologia e modo de usar Reações adversas Superdose	VPS	Solução 1 mL, 2 mL e 5 mL
04/01/2017	0018240/17-1	10456-PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	J&J Medical Brasil Endereço Matriz Posologia e modo de usar	VPS	Solução 1 mL, 2 mL e 5 mL
27/11/2015	1035803/15-0	10456-PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Ajustes de terminologias nas seguintes seções: Resultados de Eficácia Advertências e Precauções Posologia e Modo de Usar Reações Adversas Superdose	VPS	Solução 1 mL, 2 mL e 5 mL
27/08/2015	0763433/15-1	10456-PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC	n/a	n/a	n/a	n/a	Posologia e Modo de Usar	VPS	Solução 1 mL, 2 mL e 5 mL

Histórico de Alteração da Bula

		60/12							
07/10/2014	0892565/14-8	10456-PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Atualização dos seguintes itens do texto de bula: Apresentações (Via de Administração) Composição Resultados de Eficácia Características Farmacológicas Contraindicações Advertências e Precauções Cuidados de Armazenamento Posologia e Modo de Usar Reações Adversas	VPS	Solução 1 mL, 2 mL e 5 mL
22/05/2014	403629/14-8	10456-PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/08/2011	725834/11-8	1513 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração nos cuidados de conservação	22/04/2014	Adequação do texto de bula decorrente da aprovação da petição de pós-registro e ainda outras atualizações, conforme itens: Apresentações (Via de Administração) Contraindicações Advertências e Precauções Cuidados de Armazenamento Posologia e Modo de Usar	VPS	Solução 1 mL, 2 mL e 5 mL
12/04/2013	0280908/13-7	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Envio inicial do texto de bula em cumprimento ao Guia de submissão eletrônica de bula, juntamente com adequação à RDC 60/12 e, desta forma, alterações nos itens: Advertências e Precauções Reações Adversas Posologia e Modo de Usar Cuidados de Armazenamento do medicamento Apresentações	VPS	Solução 1 mL, 2 mL e 5 mL