

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Raplixa Pulver zur Versiegelung

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jedes Gramm Pulver enthält 79 mg Humanes Fibrinogen und 726 I.E. Humanes Thrombin. Raplixa ist in drei verschiedenen Darreichungsformen erhältlich: 0,5 g (39,5 mg Humanes Fibrinogen und 363 I.E. Humanes Thrombin), 1 g (79 mg Humanes Fibrinogen und 726 I.E. Humanes Thrombin) und 2 g (158 mg Humanes Fibrinogen und 1452 I.E. Humanes Thrombin).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver zur Versiegelung  
Weißes Trockenpulver

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1. Anwendungsgebiete**

Unterstützende Behandlung für Fälle, in denen operative Standardtechniken zur Blutstillung nicht ausreichen. Raplixa ist in Kombination mit einem zugelassenen Gelatineschwamm anzuwenden (siehe Abschnitt 5.1).

Raplixa ist für Erwachsene im Alter von über 18 Jahren indiziert.

### **4.2. Dosierung und Art der Anwendung**

Raplixa darf nur von erfahrenen Chirurgen angewendet werden. Gelatineschwämme müssen in Kombination mit Raplixa angewendet werden. Gelatineschwämme mit CE-Markierung sind separat erhältlich und verpackt (siehe Hinweise zur Anwendung für den jeweils gewählten Gelatineschwamm).

#### Dosierung

Die zu verabreichende Menge an Raplixa sowie die Häufigkeit der Applikation sollten sich stets nach den zugrundeliegenden klinischen Bedürfnissen des jeweiligen Patienten richten. Die zu applizierende Dosis richtet sich nach verschiedenen Faktoren, auf die sie aber nicht begrenzt sind, wie nach der Art der Operation, der Größe der Blutungsstelle, dem Schweregrad der Blutung, der Art der vom Chirurgen gewählten Anwendung sowie der Zahl der Applikationen.

Die Applikation des Arzneimittels ist vom behandelnden Chirurgen individuell anzupassen. In klinischen Studien erzeugte eine dünne Schicht Raplixa Dosen von typischerweise 0,3 bis 2 g. Bei manchen Verfahren, z. B. einer Leberresektion, sind möglicherweise größere Mengen erforderlich. Die Initialdosis des an einer gewählten anatomischen Stelle oder einem Zielbereich zu applizierenden Arzneimittels sollte ausreichen, um den vorgesehenen Applikationsbereich gänzlich mit einer dünnen Schicht Raplixa und zusätzlich mit einem resorbierbaren Gelatineschwamm (mit Kochsalzlösung getränkt) abzudecken. Die Anwendung kann ggf. wiederholt werden.

Die erforderliche Dosis Raplixa kann je nach Größe des zu behandelnden Bereichs variieren. In klinischen Studien wurden durchschnittlich 0,5 g bis 1 g für kleinere Blutungsstellen (< 10 cm<sup>2</sup>) benötigt. Für größere Blutungsstellen (10-100 cm<sup>2</sup>) wurden 1 bis 2 g benötigt. In vitro-Tests haben gezeigt, dass 1 g Raplixa unter Zuhilfenahme des RaplixaSpray-Geräts 100 cm<sup>2</sup> bedecken kann. Die maximal empfohlene Menge Raplixa beträgt 3 g.

Die benötigte Dosis Raplixa je nach Größe der zu behandelnden Blutungsstelle ist in der nachstehenden Tabelle aufgeführt:

**Tabelle 1: Benötigte Dosis Raplixa**

<b>Maximale Oberfläche Direkte Applikation aus dem Fläschchen</b>	<b>Maximale Oberfläche Applikation mit RaplixaSpray</b>	<b>Raplixa Packungsgröße</b>
25 cm <sup>2</sup>	50 cm <sup>2</sup>	0,5 g
50 cm <sup>2</sup>	100 cm <sup>2</sup>	1 g

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Raplixa bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Da keine Daten vorliegen, kann für Kinder und Jugendliche keine Empfehlung für Raplixa ausgesprochen werden.

#### *Ältere Patienten*

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

#### Art der Anwendung

Nur zur epiläsionalen Anwendung.

Hinweise zum Gebrauch des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

Eine der folgenden Methoden der Applikation von Raplixa kann je nach Art des operativen Eingriffs, der Stelle und Größe der Wunde und des Schweregrads der Blutung angewendet werden:

#### Direkte Applikation mit anschließendem Aufbringen des Gelatineschwamms

Das Pulver wird direkt aus dem Fläschchen auf die Blutungsstelle appliziert; ein entsprechend zugeschnittener CE-markierter Gelatineschwamm wird anschließend unter manueller Druckausübung mit Hilfe steriler Gaze appliziert.

#### Applikation zuerst auf den Gelatineschwamm

Das Pulver wird direkt aus dem Fläschchen auf einen mit Kochsalzlösung getränkten CE-markierten Gelatineschwamm und dieser anschließend auf die Blutungsstelle appliziert. Wird ein befeuchteter Gelatineschwamm verwendet, muss eine dünne Schicht Raplixa unmittelbar vor der Applikation auf die Blutungsstelle auf den Schwamm appliziert werden.

#### Sprühapplikation mit RaplixaSpray-Gerät gefolgt von einem Gelatineschwamm

Das Fläschchen und das RaplixaSpray-Gerät sind unter Wahrung der Sterilität den jeweiligen Verpackungen zu entnehmen. Das RaplixaSpray-Gerät an den Druckregler ProFibrix und dieses an eine medizinische CO<sub>2</sub>-Gasquelle mit einem Druck von 1,5 bar (22 psi) anschließen (CO<sub>2</sub> wird empfohlen; Raplixa kann auch mit medizinischer Luft verwendet werden).

Das Fläschchen aufrecht halten, vorsichtig schütteln und den Aluminiumdeckel und den Gummistopfen entfernen.

Das Fläschchen mit dem Pulverinhalt an dem RaplixaSpray-Gerät befestigen, indem das Gerät über dem aufrechten Fläschchen umgedreht und das Fläschchen hineingedrückt wird.

Das Pulver mit Hilfe des RaplixaSpray-Geräts auf die Blutungsstelle sprühen und dann den Gelatineschwamm applizieren (siehe Gebrauchsanweisung für das RaplixaSpray-Gerät und den Gelatineschwamm).

Die Applikation muss innerhalb von zwei Stunden nach Anschluss des Fläschchens an das RaplixaSpray-Gerät erfolgen.

Am RaplixaSpray-Gerät ist ein starrer Sprühkopf befestigt. Dieser kann entfernt und je nach Verwendungszweck und Präferenzen des Chirurgen durch den flexiblen Sprühkopf ersetzt werden.

Zur Vermeidung der Gefahr einer potenziell lebensbedrohlichen Luftembolie wird empfohlen, Raplixa mit unter Druck stehendem CO<sub>2</sub>-Gas aufzusprühen. Raplixa kann auch mit medizinischer Luft verwendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 6.6).

### **4.3. Gegenanzeigen**

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

Raplixa darf nicht intravaskulär appliziert werden.

Raplixa darf nicht bei endoskopischen oder laparoskopischen Verfahren verwendet werden.

Raplixa darf nicht als Kleber zur Fixierung von Pflastern verwendet werden.

Raplixa darf nicht als Kleber für den Darm (gastrointestinale Anastomosen) verwendet werden.

Raplixa darf nicht für die Behandlung von schweren arteriellen Blutungen verwendet werden.

### **4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Anwendung und Applikation

Nur zur epiläsionalen Anwendung. Nicht intravaskulär anwenden. Die Gebrauchsanweisung des Herstellers des absorptionsfähigen Gelatineschwamms befolgen.

Raplixa (und den Gelatineschwamm) nicht an kontaminierten Körperstellen oder bei vorhandener aktiver Infektion anwenden.

#### Intravaskuläre Applikation

Lebensbedrohliche thromboembolische Komplikationen können auftreten, wenn das Arzneimittel versehentlich intravaskulär appliziert wird.

#### Luft- oder Gasembolie

Im Zusammenhang mit der Verwendung von Sprühgeräten mit Druckregler wurde über eine lebensbedrohliche Luft- oder Gasembolie bei der Applikation von Fibrinklebern/Hämostatika berichtet. Dieses Ereignis scheint mit Sprühgeräten in Zusammenhang zu stehen, die mit höheren Druckanwendungen als empfohlen und/oder in geringerem Abstand zur Geweboberfläche als vorgegeben angewendet wurden. Die Gefahr scheint höher zu sein, wenn Fibrinkleber mit Luft anstelle von CO<sub>2</sub> aufgesprüht werden, weshalb sie bei Raplixa nicht ausgeschlossen werden kann. Vor der Anwendung von Raplixa sind benachbarte Körperbereiche ausreichend zu schützen (abzudecken), um Geweheadhäsionen an unerwünschten Stellen zu verhindern. Die Sprühapplikation von Raplixa sollte nur dann angewendet werden, wenn der Abstand für die Sprühanwendung präzise ermittelt werden kann. Der Abstand für die Sprühanwendung zur Geweboberfläche und der Druck sollten innerhalb des vom Hersteller des Sprühgeräts empfohlenen Bereichs liegen (siehe Druck- und Entfernungsangaben in Tabelle in Abschnitt 6.6).

Veränderungen von Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung und endexpiratorischem CO<sub>2</sub> während des Aufsprühens von Raplixa sollten aufgrund des möglichen Auftretens einer Luft- oder Gasembolie überwacht werden.

Bei der Verwendung von Zubehör-Sprühköpfen mit diesem Produkt müssen die Anweisungen für die Verwendung der Sprühköpfe befolgt werden.

#### Überempfindlichkeitsreaktionen

Wie bei jedem Proteinprodukt können Überempfindlichkeitsreaktionen vom Allergietyp auftreten.

Zeichen einer Überempfindlichkeit können Nesselsucht, generalisierte Urtikaria, Engegefühl in der Brust, Keuchen, Hypotonie und Anaphylaxie sein. Bei den ersten Anzeichen dieser Symptome ist die Anwendung sofort abzubrechen.

Bei einem Schock ist eine geeignete medizinische Schockbehandlung einzuleiten.

#### Übertragbare Erreger

Standardmaßnahmen zur Verhinderung von Infektionen, die durch aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln übertragen werden können, schließen die Auswahl der Spender, die Testung der Einzelspenden und der Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker und die Durchführung effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung/Abtrennung von Viren mit ein.

Trotzdem sind bei der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln Infektionskrankheiten durch Übertragung von Erregern nicht völlig auszuschließen. Dies gilt auch für bisher unbekannte oder neue Viren und andere Erreger.

Diese Maßnahmen werden für umhüllte Viren wie z. B. das humane Immundefizienz-Virus (HIV), das Hepatitis-B-Virus (HBV) und das Hepatitis-C-Virus (HCV) für wirksam erachtet.

Diese Maßnahmen können bei nicht-umhüllten Viren, wie z. B. Hepatitis-A-Virus (HAV) und Parvovirus B19, eingeschränkt wirksam sein. Parvovirus B19-Infektionen können bei Schwangeren (fötale Infektion) und Personen mit Immundefekten oder gesteigerter Erythropoese (z. B. hämolytische Anämie) zu schweren Erkrankungen führen.

#### Sonstiges

Raplixa wurde bei Patienten untersucht, die sich einer Operation von Wirbelsäule, Gefäßen oder Weichteilgewebe bzw. einer Leberresektion unterzogen haben. Über die Applikation von Raplixa bei gefäßchirurgischen operativen Eingriffen in Kombination mit dem RaplixaSpray-Gerät liegen nur eingeschränkte Erfahrungen vor.

Daten zur Anwendung dieses Produkts für die Gewebeklebung, in der Neurochirurgie, für die Applikation durch ein flexibles Endoskop für die Behandlung von Blutungen oder bei gastrointestinalen Anastomosen liegen nicht vor.

Es wird dringend empfohlen, jede Verabreichung von Raplixa mit Produktnamen und Chargennummer zu dokumentieren, um die Verbindung zwischen Patient und Produktcharge herzustellen.

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

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Bei einer Exposition gegenüber Lösungen, die Alkohol, Jod oder Schwermetalle enthalten, kann Raplixa denaturieren (z. B. antiseptische Lösungen). Werden solche Substanzen, beispielsweise als Desinfektionsmittel, verwendet, so sind etwaige Reste vor Beginn der Klebung möglichst vollständig zu entfernen.

#### **4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft und Stillzeit

Reproduktionsstudien mit Raplixa wurden nicht durchgeführt. Die Sicherheit der Verabreichung von Raplixa während der Schwangerschaft und der Stillzeit konnte in klinischen Studien nicht nachgewiesen werden.

Das Produkt soll während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht verabreicht werden.

##### Fertilität

Fertilitätsstudien wurden nicht durchgeführt.

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

Nicht zutreffend.

## 4.8. Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In vereinzelt Fällen können bei Patienten, die mit Fibrinklebern/Hämostatika behandelt werden, Überempfindlichkeits- oder allergische Reaktionen auftreten (darunter ggf. Angioödeme, Brennen und Stechen an der Verabreichungsstelle, Bronchospasmus, Schüttelfrost, Flush, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, innere Unruhe, Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Hautprickeln, Erbrechen, Keuchen): diese Reaktionen können bis zur schweren Anaphylaxie fortschreiten. Solche Reaktionen können insbesondere dann auftreten, wenn das Präparat wiederholt oder bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit auf die Inhaltsstoffe von Raplixa angewendet wird.

Antikörper gegen Bestandteile von Fibrinkleber/Hämostatika treten selten auf.

Eine unerwünschte intravasculäre Injektion kann zu thromboembolischen Ereignissen und einer disseminierten intravasculären Koagulation (DIC) führen; es besteht außerdem das Risiko anaphylaktischer Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4).

Im Zusammenhang mit der Verwendung von Sprühgeräten mit Druckregler zur Applikation des Fibrinklebers wurde über eine lebensbedrohliche Luft- oder Gasembolie berichtet. Dieses Ereignis scheint mit der Verwendung von Sprühgeräten in Zusammenhang zu stehen, die mit höheren Druckanwendungen als empfohlen und/oder in geringerem Abstand zur Geweboberfläche als vorgegeben angewendet wurden. Die Gefahr scheint höher zu sein, wenn Fibrinkleber mit Luft anstelle von CO<sub>2</sub> aufgesprüht werden, weshalb sie bei Raplixa nicht ausgeschlossen werden kann.

Zur Sicherheit in Bezug auf übertragbare Erreger siehe Abschnitt 4.4.

### Tabellarische Aufstellung unerwünschter Reaktionen

System-Organ-Klasse	Häufig (≥1/100 bis <1/10)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Insomnie (Schlaflosigkeit) Pruritus

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9. Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung sind Patienten auf Anzeichen oder Symptome unerwünschter Reaktionen engmaschig zu überwachen und die angemessenen symptomatischen Behandlungen und unterstützenden Maßnahmen einzuleiten.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: lokale Hämostatika, sonstige Hämostatika  
ATC-Code: B02BC30

### Wirkmechanismus

Die Fibrinbildung initiiert die letzte Phase der physiologischen Blutgerinnung. Die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin erfolgt durch die Aufspaltung von Fibrinogen in Fibrinmonomere und Fibrinopeptide. Die Fibrinmonomere aggregieren und bilden einen Fibrinpfropf. Faktor XIIIa, dessen Aktivierung von Faktor XIII durch Thrombin induziert wird, bewirkt die Vernetzung von Fibrin. Calciumionen sind für die Umwandlung von Fibrinogen wie auch die Vernetzung von Fibrin erforderlich.

Mit fortschreitender Wundheilung wird eine erhöhte fibrinolytische Aktivität durch Plasmin induziert, und der Abbau von Fibrin zu Abbauprodukten von Fibrin wird eingeleitet.

Bei Patienten, die sich einer Operation der Wirbelsäule (n=146), der Gefäße (n=137), der Leber (n=158) und der Weichteilgewebe (n=125) unterzogen, konnte in klinischen Studien mit Raplixa eine Stillung der Blutung nachgewiesen werden.

Klinische Studien in der EU wurden mit dem CE-markierten Spongostan-Gelatineschwamm durchgeführt. Blutungen an den Zielstellen waren leicht oder mittelschwer. Konventionelle chirurgische Techniken wie Wundnaht, Ligatur und Verödung waren ineffektiv oder nicht durchführbar. Durch die Kombination aus Raplixa und einem Gelatineschwamm konnte die mediane Zeit bis zur Hämostase an den Zielstellen, verglichen mit einem Gelatineschwamm alleine, um bis zu 2 Minuten gesenkt werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Raplixa eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von Hämorrhagie infolge operativer Eingriffe entsprechend der Entscheidung über das pädiatrische Prüfkonzept (PIP) im zugelassenen Anwendungsgebiet gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften**

Raplixa ist nur zur epiläsionalen Anwendung bestimmt. Eine intravaskuläre Verabreichung ist kontraindiziert. Folglich wurden keine intravaskulären pharmakokinetischen Studien am Menschen durchgeführt.

Fibrinkleber/Hämostatika werden genau wie endogenes Fibrin durch Fibrinolyse und Phagozytose metabolisiert.

## **5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1. Liste der sonstigen Bestandteile**

Trehalose  
Calciumchlorid  
Albumin  
Natriumchlorid  
Natriumcitrat  
L-Arginin-Hydrochlorid

### **6.2. Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf Raplixa nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3. Dauer der Haltbarkeit**

18 Monate

Haltbarkeit nach Anbruch: Nach Anbruch des Fläschchens sollte Raplixa innerhalb von zwei Stunden appliziert werden.

### **6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Zwischen + 2 °C und + 25 °C aufbewahren.

Das Fläschchen im Umkarton aufbewahren, damit der Inhalt lichtgeschützt ist.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5. Art und Inhalt des Behältnisses**

0,5 g, 1 g und 2 g Pulver pro Fläschchen (Glas vom Typ I) mit Gummistopfen und Aluminium/Plastikdeckel.

#### Packungsgröße

Inhalt: 1 Fläschchen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6. Hinweise zur Anwendung und Handhabung und besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Raplixa ist ein gebrauchsfertiges Gemisch aus Thrombin und Fibrinogen, das als gebrauchsfertiger Fibrinkleber in Form eines Trockenpulvers in einem Glasfläschchen mit jeweils 0,5 g, 1 g oder 2 g Raplixa geliefert wird. Raplixa wird direkt aus dem Fläschchen oder mit dem RaplixaSpray-Applikationsgerät auf die operative Blutungsstelle appliziert. Raplixa ist bei kontrollierter Raumtemperatur aufzubewahren. Die äußere Umhüllung aus Aluminiumfolie kann in einem nicht-sterilen OP-Bereich geöffnet werden. Das Fläschchen muss in einem sterilen Umfeld geöffnet werden.

Es lassen sich drei Applikationsmethoden unterscheiden: direkte Applikation von Raplixa auf die Blutungsstelle mit anschließendem Auftrag des Gelatineschwamms oder Applikation von Raplixa zuerst auf einen Gelatineschwamm und dann Applikation des Gelatineschwamms auf die Blutungsstelle oder Applikation des Raplixa-Pulvers mit dem RaplixaSpray-Gerät auf die Blutungsstelle gefolgt von der Applikation des Gelatineschwamms.

Vor der Applikation von Raplixa muss die Gewebeoberfläche durch angemessene Standardtechniken getrocknet werden (z. B. intermittierendes Auflegen von Kompressen, Tupfern, Anwendung von Absaugvorrichtungen).

Das Produkt darf nur gemäß den Anweisungen und mit den dafür empfohlenen Geräten rekonstituiert und verabreicht werden.

Die Initialdosis des an einer gewählten anatomischen Stelle oder einem Zielbereich zu applizierenden Arzneimittels sollte ausreichen, um den vorgesehenen Applikationsbereich komplett mit einer dünnen Schicht Raplixa und zusätzlich mit einem resorbierbaren Gelatineschwamm (mit Kochsalzlösung getränkt) abzudecken. Die Applikation kann ggf. wiederholt werden.

#### Verwendung des RaplixaSpray-Geräts

Das Fläschchen und das RaplixaSpray-Gerät unter Wahrung der Sterilität ihren jeweiligen Verpackungen entnehmen. Das RaplixaSpray-Gerät an den Luftdruckregler ProFibrix oder einen CO<sub>2</sub>-Druckregler an medizinische Luft oder CO<sub>2</sub>-Gas mit einem Druck von 1,5 bar (22 psi) anschließen. Das Fläschchen aufrecht halten, vorsichtig schütteln und den Aluminiumdeckel und den Gummistopfen entfernen.

Das Fläschchen an dem Gerät befestigen, indem das Gerät über dem aufrechten Fläschchen umgedreht und das Fläschchen hineingedrückt wird. Der vom Gerätehersteller empfohlene Abstand zum Gewebe sollte nicht unterschritten werden und in keinem Fall sollte das Sprühen von Raplixa mit einem geringeren Abstand als 5 cm von der Gewebeoberfläche erfolgen.

Der von ProFibrix empfohlene Druckbereich muss eingehalten werden. Bei der Sprühanwendung von Raplixa dürfen nur die vorgeschriebenen Applikationsinstrumente verwendet werden und der Druck darf 1,5 bar (22 psi) nicht überschreiten.

Die Applikation muss innerhalb von zwei Stunden nach Anschluss des Fläschchens an das RaplixaSpray-Gerät erfolgen. Das RaplixaSpray-Gerät wird mit dem starren Sprühkopf geliefert; dieser lässt sich leicht entfernen und je nach Verwendungszweck und Präferenzen des Chirurgen durch den flexiblen Sprühkopf ersetzen.

Zur Vermeidung der Gefahr einer potenziell lebensbedrohlichen Luftembolie wird empfohlen, Raplixa nur mit unter Druck stehendem CO<sub>2</sub>-Gas aufzusprühen. Raplixa kann auch mit medizinischer Luft verwendet werden. Siehe Abschnitt 4.4.

Veränderungen von Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung und endexpiratorischem CO<sub>2</sub> während des Aufsprühens von Raplixa sollten aufgrund des möglichen Auftretens einer Luft- oder Gasembolie überwacht werden.

<b>Operativer Eingriff</b>	<b>Zu verwendendes Sprühset</b>	<b>Zu verwendende Applikationskanülen</b>	<b>Zu verwendender Druckregler</b>	<b>Empfohlener Abstand zum Zielgewebe</b>	<b>Empfohlener Sprühdruck</b>
Offener Eingriff	1	1 oder 2	Druckregler ProFibrix	5 cm	1,5 bar (22 psi)

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

ProFibrix BV (The Medicines Company)  
Darwinweg 24  
2333 CR Leiden  
Niederlande

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/14/985/001  
EU/1/14/985/002  
EU/1/14/985/003

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

Datum der Erteilung der Zulassung

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

CSL Behring GmbH  
Emil-von-Behring-Straße 76  
35041 Marburg  
Deutschland

CSL Behring GmbH  
Görzhäuser Hof 1  
35041 Marburg (Stadtteil Michelbach)  
Deutschland

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Nova Laboratories Limited  
Martin House, Gloucester Crescent, Wigston,  
Leicester, Leicestershire LE18 4YL,  
Großbritannien

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

- **Amtliche Chargenfreigabe**

Gemäß Artikel 114 der Richtlinie 2001/83/EG in der jeweils gültigen Fassung, wird die amtliche Chargenfreigabe von einem amtlichen Arzneimittelkontrolllabor oder einem zu diesem Zweck benannten Labor vorgenommen.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- Nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- Jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor Inverkehrbringen von Raplixa in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Inhalt und Format des Schulungsprogramms, darunter Kommunikationsmedien, Distributionsmodalitäten und andere Aspekte des Programms, mit der auf Bundesebene zuständigen Behörde abstimmen.

Das Schulungsprogramm verfolgt das Ziel, das Bewusstsein über die Risiken einer Luft- oder Gasembolie durch die Anwendung des Raplixa-Sprühgeräts zu steigern und Anweisungen für die korrekte Anwendung von Druckreglern zu geben.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat dafür zu sorgen, dass alle Vertreter der Gesundheitsberufe, die Raplixa anwenden sollen, in jedem Mitgliedstaat, in dem Raplixa in Verkehr gebracht wird, folgende Schulungsmaterialien erhalten:

- Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)
- Leitfaden für Vertreter der Gesundheitsberufe

Der Leitfaden für Vertreter der Gesundheitsberufe muss den Leser über folgende Hauptaspekte aufklären:

- Risiko einer lebensbedrohlichen Luft- oder Gasembolie, wenn das Produkt inkorrekt aufgesprüht wird
- Bevorzugte Anwendung mit unter Druck stehendem CO<sub>2</sub>-Gas anstelle von medizinischer Druckluft
- Anwendung des Raplixa-Sprühgeräts ausschließlich bei offenen chirurgischen Eingriffen nicht bei endoskopischen Eingriffen
- Ausübung des korrekten Drucks (nicht über 1,5 bar oder 22 psi) und Einhaltung eines Sprühabstands von mindestens 5 cm zum Gewebe
- Erforderliches Trocknen der Wunde durch angemessene Standardtechniken (z. B. wiederholtes Auflegen von Kompressen, Tupfern, Anwendung von Absaugvorrichtungen) vor Applikation des Produkts
- Erforderliche Überwachung von Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung und endexpiratorischem CO<sub>2</sub> während des Aufsprühens des Produktes aufgrund des möglichen Auftretens einer Gasembolie
- Informationen darüber, welche(r) Druckregler laut Empfehlung des Herstellers und der Fachinformation des Arzneimittels verwendet werden soll(en).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN VERPACKUNG /KARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Raplixa, Pulver zur Versiegelung  
Humanes Fibrinogen/Humanes Thrombin

### 2. WIRKSTOFF(E)

Humanes Fibrinogen 79 mg/g  
Humanes Thrombin 726 I.E./g

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Trehalose  
Calciumchlorid  
Human- Albumin  
Natriumchlorid  
Natriumcitrat  
L-Arginin-Hydrochlorid

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Versiegelung

1 Fläschchen à 0,5 g  
1 Fläschchen à 1 g  
1 Fläschchen à 2 g

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur epiläsionalen Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Zwischen + 2 °C und + 25 °C aufbewahren.

Den Inhalt des Fläschchens nach Anbruch innerhalb von 2 Stunden verwenden.

Steril.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

ProFibrix BV (The Medicines Company)

Darwinweg 24, 2333 CR Leiden, Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/14/985/001

EU/1/14/985/002

EU/1/14/985/003

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN VERPACKUNG**

**MIT ALUMINIUMFOLIE BESCHICHTETE BEUTEL**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Raplixa Pulver zur Versiegelung  
Humanes Fibrinogen/Humanes Thrombin

**2. WIRKSTOFF(E)**

Humanes Fibrinogen 79 mg/g  
Humanes Thrombin 726 I.E./g

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Trehalose  
Calciumchlorid  
Human- Albumin  
Natriumchlorid  
Natriumcitrat  
L-Arginin-Hydrochlorid

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Pulver zur Gewebeklebung

1 Fläschchen à 0,5 g  
1 Fläschchen à 1 g  
1 Fläschchen à 2 g

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zur epiläsionalen Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Zwischen + 2 °C und + 25 °C aufbewahren.

Den Inhalt des Fläschchens nach Anbruch innerhalb von 2 Stunden verwenden.

Steril.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

ProFibrix BV (The Medicines Company)

Darwinweg 24, 2333 CR Leiden, Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/14/985/001

EU/1/14/985/002

EU/1/14/985/003

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**Etikett auf Fläschchen**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Raplixa Pulver zur Versiegelung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

0,5 g

1 g

2 g

Humanes Fibrinogen 79 mg/g

Humanes Thrombin 726 IU/g

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### **RAPLIXA Pulver zur Versiegelung** Humanes Fibrinogen/Humanes Thrombin

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Raplixa und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Behandlung mit Raplixa beachten?
3. Wie ist Raplixa anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Raplixa aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Raplixa und wofür wird es angewendet?**

Der Wirkstoff Fibrinogen ist ein gerinnungsfähiges Proteinkonzentrat; der andere Wirkstoff Thrombin, ein Enzym, bewirkt, dass das gerinnungsfähige Protein einen Propf bildet.

Raplixa wird bei operativen Eingriffen angewendet, um Blutungen und den Austritt von Wundsekret während und nach der Operation von Erwachsenen zu reduzieren. Raplixa wird in Kombination mit einem Gelatineschwamm auf die Wundfläche aufgetragen oder aufgesprüht, wo es eine gerinnungsfördernde Schicht bildet, die hilft die Blutung zu stoppen.

#### **2. Was sollten Sie vor der Behandlung mit Raplixa beachten?**

##### **Raplixa darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen humanes Fibrinogen, humanes Thrombin oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- direkt in einem Blutgefäß
- bei endoskopischen Eingriffen (Verfahren, bei denen ein Endoskop zur Ansicht innerer Organe verwendet wird) oder bei minimalinvasiver Chirurgie
- als Kleber zur Fixierung von Pflastern
- als Kleber für Intestinum (gastrointestinale Anastomosen)
- auf schweren arteriellen Blutungen.

##### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

- Wird Raplixa während des operativen Eingriffs appliziert, muss der Chirurg dafür Sorge tragen, dass es nur auf die Geweboberfläche appliziert wird. Raplixa darf nicht in Blutgefäße gespritzt werden, da es Blutgerinnsel mit potenziell tödlichem Ausgang verursachen würde.

- Die Verwendung von Raplixa hat Blutungen nachweislich nur bei durch einen Schnitt visualisierten chirurgischen Eingriffen (offenen Eingriffen) gestillt.
- Raplixa wird als dünne Schicht appliziert. Ein übermäßig dickes Blutgerinnsel kann sich negativ auf die Wirksamkeit des Arzneimittels und auf die Wundheilung auswirken.

Im Zusammenhang mit der Verwendung von anderen Sprühgeräten mit Druckregler wurde über lebensbedrohliche Ereignisse bei der Applikation anderer Fibrinkleber berichtet. Ein solches Ereignis tritt auf, wenn eine Luft- oder Gasblase oder Luft- oder Gasblasen in eine Vene oder Arterie eindringt/eindringen und diese blockiert/blockieren. Dies nennt man eine Luft- oder Gasembolie. Dieses Ereignis scheint mit Sprühgeräten in Zusammenhang zu stehen, die mit höheren Druckanwendungen als empfohlen und/oder in geringerem Abstand zur Gewebeoberfläche als vorgegeben angewendet wurden. Das Risiko scheint größer zu sein, wenn Fibrinkleber mit Luft anstelle von CO<sub>2</sub> gesprüht werden, weswegen eine Luft- oder Gasembolie durch Raplixa nicht ausgeschlossen werden kann. Das RaplixaSpray-Gerät (RaplixaSpray) sollte nur dann angewendet werden, wenn der Abstand für die Sprühanwendung präzise ermittelt werden kann.

Beim Aufsprühen von Raplixa mit einem Sprühgerät muss ein festgelegter Druck in dem vom Hersteller des Sprühgeräts empfohlenen Bereich eingehalten werden. Zusätzlich sollte der empfohlene Abstand zum Gewebe nicht unterschritten werden. Während des Aufsprühens von Raplixa wird aufgrund des möglichen Auftretens einer Luft- oder Gasembolie die Patientensicherheit überwacht. Das Sprühgerät und der Sprühkopf werden mit einer Gebrauchsanweisung geliefert, die genau beachtet werden sollten.

- Benachbarte Bereiche sind abzudecken, um sicherzustellen, dass Raplixa nur auf die zu behandelnde Fläche appliziert wird.
- Bei der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln werden zuverlässige Maßnahmen ergriffen, die verhindern, dass Infektionskrankheiten auf Patienten übertragen werden. Diese schließen die sorgfältige Auswahl von Blut- und Plasmaspendern ein, um sicherzustellen, dass diejenigen, bei denen eine Infektionsgefahr besteht, ausgeschlossen werden, sowie die Testung der Einzelspenden und der Plasmapools auf Anzeichen für das Vorhandensein von Viren/Infektionen. Die Hersteller dieser Arzneimittel schließen auch Schritte bei der Verarbeitung von Blut und Plasma ein, die Viren unschädlich machen oder beseitigen können. Trotz dieser Maßnahmen sind bei der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln Infektionskrankheiten nicht völlig auszuschließen. Dies gilt auch für unbekannte oder neue Viren oder andere Arten von Infektionen.

Die bei der Herstellung von Fibrinogen und Thrombin getroffenen Maßnahmen werden für lipid-umhüllte Viren wie HIV (humanes Immundefizienz-Virus), Hepatitis-B-Virus und Hepatitis-C-Virus als wirksam angesehen. Die getroffenen Maßnahmen können jedoch für nicht-umhüllte Viren wie dem Hepatitis-A-Virus und dem Parvovirus B-19 (Verursacher der „fünften Krankheit“) von eingeschränkter Wirksamkeit sein. Parvovirus-B19-Infektionen können schwerwiegende Folgen für Schwangere (fetale Infektion) und für Personen mit geschwächtem Immunsystem oder einer bestimmten Art von Anämie (z. B. Sichelzellanämie oder hämolytische Anämie) haben.

Es wird dringend empfohlen, jede Verabreichung von Raplixa mit Produktnamen und Chargennummer des Arzneimittels zu dokumentieren, um so einen Überblick über die verwendeten Chargen zu behalten.

### **Kinder und Jugendliche**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Raplixa bei Kindern gilt als nicht erwiesen.

### **Anwendung von Raplixa zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, vor kurzem eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Raplixa sollte nicht in der Schwangerzeit und Stillzeit verabreicht werden. Es gilt als nicht hinreichend nachgewiesen, ob die Anwendung von Raplixa während der Schwangerzeit oder Stillzeit mit bestimmten Risiken verbunden ist.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

### **3. Wie ist Raplixa anzuwenden?**

Raplixa darf nur von erfahrenen Chirurgen angewendet werden, die in der Anwendung von Raplixa geschult sind.

Der Sie behandelnde Chirurg verabreicht Ihnen Raplixa während der Operation.

Vor der Applikation von Raplixa muss die Gewebeoberfläche durch angemessene Standardtechniken getrocknet werden (z. B. intermittierendes Auflegen von Kompressen, Tupfern, Anwendung von Absaugvorrichtungen).

Raplixa kann auf dreierlei Weise appliziert werden:

- Applikation von Raplixa direkt aus dem Fläschchen auf die Blutungsstelle, gefolgt von der Applikation des Gelatineschwamms.
- Applikation aus dem Fläschchen auf einen feuchten Gelatineschwamm und dann Applikation auf die Blutungsstelle.
- Die dritte Methode ist die Applikation von Raplixa auf die Blutungsstelle mit Hilfe des empfohlenen Sprühgeräts, gefolgt von der Applikation des Gelatineschwamms.

Die benötigte Menge Raplixa richtet sich nach der während der Operation zu behandelnden Gewebeoberfläche und dem Schweregrad des Blutverlusts. Wird Raplixa direkt auf der operativen Blutungsstelle appliziert, sollte eine dünne Schicht angewendet werden, die die Blutungs-/Wundsekretstelle völlig abdeckt. Wenn die Verabreichung einer dünnen Schicht Raplixa die Blutung nicht vollständig stillt, kann die Anwendung wiederholt werden.

Bei der Applikation von Raplixa mit Hilfe des empfohlenen Sprühgeräts muss sich Ihr Chirurg wie folgt nach dem Druck und Abstand des vom Hersteller des Sprühgeräts empfohlenen Bereichs für die Sprühanwendung zur Gewebeoberfläche richten.

<b>Operativer Eingriff</b>	<b>Zu verwendendes Sprühset</b>	<b>Zu verwendende Applikationskanülen</b>	<b>Zu verwendender Druckregler</b>	<b>Empfohlener Abstand zum Zielgewebe</b>	<b>Empfohlener Sprühdruck</b>
Offener Eingriff	1	1 oder 2	Druckregler ProFibrix	5 cm	1,5 bar (22psi)

Veränderungen von Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung und endexpiratorischem CO<sub>2</sub> während des Aufsprühens von Raplixa sollten aufgrund des möglichen Auftretens einer Luft- oder Gasembolie überwacht werden.

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Fibrinkleber können in seltenen Fällen (bis zu 1 in 1000 Personen) eine allergische Reaktion auslösen. Bei einer allergischen Reaktion können sich eines oder mehrere der folgenden Symptome einstellen: Hautausschlag, Nesselsucht oder Quaddeln, Engegefühl in der Brust, Schüttelfrost, Flush,

Kopfschmerzen, niedriger Blutdruck, Lethargie, Übelkeit, innere Unruhe, Herzfrequenzanstieg, Kribbeln, Erbrechen oder keuchende Atmung. Wenn Sie Symptome wie Erbrechen von Blut, Blut im Stuhl, Blut in Katheter aus der Bauchdecke, Schwellungen oder Hautverfärbungen in Ihren Gliedmaßen, Brustschmerzen und Atemnot und/oder andere Symptome hinsichtlich Ihrer Operation bemerken, wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder Chirurgen.

Es ist auch möglich, dass Sie Antikörper auf die in Raplixa enthaltenen Proteine entwickeln, was die Blutgerinnung möglicherweise stört. Die Häufigkeit der jeweiligen Art von unerwünschten Ereignissen ist nicht bekannt (kann aus den verfügbaren Daten nicht geschätzt werden).

Die folgenden Nebenwirkungen wurden ebenfalls berichtet:

Häufige Nebenwirkungen (davon sind bis zu 1 in 10 Personen betroffen):

- Juckreiz
- Schlafstörungen

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Raplixa aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Raplixa-Pulverfläschchen bei + 2 °C bis + 25 °C lagern.

Raplixa ist in der verschlossenen Packung 18 Monate haltbar. Raplixa ist innerhalb von zwei Stunden nach Anbruch des Fläschchens anzuwenden.

Raplixa darf nicht verwendet werden, wenn der Sicherheitsverschluss des Fläschchens aufgebrochen wurde.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Raplixa enthält**

- Die Wirkstoffe in Raplixa sind aus Humanplasma gewonnenes Fibrinogen sowie Humanthrombin.

Die Zusammensetzung von Raplixa pro Gramm des Pulvers ist Tabelle 1 zu entnehmen.

**Tabelle 1: Zusammensetzung von Raplixa (pro Gramm Pulver)**

<b>Bestandteil</b>	<b>Zielmenge Menge</b>	<b>Quelle</b>	<b>Funktion</b>
Humanes Fibrinogen	79 mg/g	Humanplasma	Aktiv
Humanes Thrombin	726 I.E./g	Humanplasma	Aktiv

- Die sonstigen Bestandteile sind Trehalose, Calciumchlorid, Albumin, Natriumchlorid, Natriumcitrat, L-Arginin-Hydrochlorid.

### **Wie Raplixa aussieht und Inhalt der Packung**

Raplixa ist ein vorgemischtes, steriles, weißes Fertig-Trockenpulver, das in einem Fläschchen mit jeweils 0,5 g, 1 g oder 2 g erhältlich ist.

**Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

ProFibrix BV (The Medicines Company)  
Darwinweg 24  
2333 CR Leiden  
Niederlande  
Tel +31 (0)88 7308303

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

The Medicines Company UK Ltd  
Tél/Tel: +32 (0) 80081522  
ou/oder +32 (0) 27006752  
Email/E-Mail:  
medical.information@themedco.com

**Lietuva**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel. Nr.: +370 880031794  
arba +370 852140678  
El. paštas: medical.information@themedco.com

**България**

The Medicines Company UK Ltd  
Тел.: 00800 1103246  
или +359(0) 24916041  
e-mail: medical.information@themedco.com

**Luxembourg/Luxemburg**

The Medicines Company UK Ltd  
Tél/Tel: +352 80028211  
ou/oder +352 24871691  
Email/E-Mail:  
medical.information@themedco.com

**Česká republika**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel.: +420 800050070  
nebo +420 239018449  
E-mail: medical.information@themedco.com

**Magyarország**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel.: +36 (0) 680986235  
vagy +36 (0) 617777410  
E-mail: medical.information@themedco.com

**Danmark**

The Medicines Company UK Ltd  
Tlf.nr.: +45 80251618  
eller +45 43314966  
E-mail: medical.information@themedco.com

**Malta**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel: +356 80062399  
jew +356 27780987  
Email: medical.information@themedco.com

**Deutschland**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel: +49 (0) 8007238819  
oder +49 (0) 69299571318  
E-Mail: medical.information@themedco.com

**Nederland**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel: +31 (0) 8003712001  
of +31 (0) 707709201  
Email: medical.information@themedco.com

**Eesti**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel.: +372 8000044560  
või +372 8801076  
E-mail: medical.information@themedco.com

**Norge**

The Medicines Company UK Ltd  
Tlf.: +47 80056935  
eller +47 22310956  
E-post: medical.information@themedco.com

**Ελλάδα**

The Medicines Company UK Ltd  
Τηλ: +30 0080044149444  
ή: +30 2130022586  
E-mail: medical.information@themedco.com

**España**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel.: +34 900816435  
ο: +34 912768731  
E-mail: medical.information@themedco.com

**France**

The Medicines Company France SAS  
Tél (0)805542540  
ou + 33 (0)1 41 29 75 75  
ou + 33 (0)1 57 32 92 42  
Email : medical.information@themedco.com

**Hrvatska**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel: 00800 843 633 26  
ili +41 44 828 1084  
Email: medical.information@themedco.com

**Ireland**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel: +353 1800812065  
or +353 (0)19075583  
Email: medical.information@themedco.com

**Ísland**

The Medicines Company UK Ltd  
Sími: +354 8007260  
eða +41 44 828 1084  
Netfang: medical.information@themedco.com

**Italia**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel: +39 800979546  
ο +39 (0)291294790  
Email: medical.information@themedco.com

**Κύπρος**

The Medicines Company UK Ltd  
Τηλ: +357 80092567  
Τηλ: +357 022232390  
E-mail: medical.information@themedco.com

**Latvija**

The Medicines Company UK Ltd  
Tāl. +371 80004842  
vai +371 67859709  
E-pasts: medical.information@themedco.com

**Österreich**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel: +43 (0) 800070265  
oder +43 (0) 1206092417  
E-Mail: medical.information@themedco.com

**Polska**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel.: 800702695  
lub +48 223060790  
E-mail: medical.information@themedco.com

**Portugal**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel.: 800781355  
ο: +351 213665359  
E-mail: medical.information@themedco.com

**România**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel: 00800 843 633 26  
sau +41 44 828 1084  
E-mail: medical.information@themedco.com

**Slovenija**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel: +386 (0) 80080631  
ali +386 (0) 18888602  
E-pošta: medical.information@themedco.com

**Slovenská republika**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel: + +421 0800606758  
alebo +421 (0) 268622610  
Email: medical.information@themedco.com

**Suomi/Finland**

The Medicines Company UK Ltd  
Puh./tel. +358 (0) 800774218  
tai +358 (0) 972519943  
S-posti: medical.information@themedco.com

**Sverige**

The Medicines Company UK Ltd  
Tfn: +46 (0) 20100527  
eller +46 (0) 859366368  
E-post: medical.information@themedco.com

**United Kingdom**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel: + (0)800 587 4149  
or +44 (0)203 684 6344  
Email: medical.information@themedco.com

Für Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den pharmazeutischen Unternehmer oder per E-Mail an: [medical.information@themedco.com](mailto:medical.information@themedco.com).

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.**

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

---

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Raplixa ist ein vorgemischtes Fertiggemisch aus Thrombin und Fibrinogen, das mit einem gebrauchsfertigen Fibrinkleber in Form eines Trockenpulvers in einem Glasfläschchen mit jeweils 0,5 g, 1 g oder 2 g Raplixa geliefert wird. Raplixa wird direkt aus dem Fläschchen oder mit dem RaplixaSpray-Applikationsgerät auf der operativen Blutungsstelle appliziert bzw. auf einen feuchten Gelatineschwamm, der dann auf der operativen Blutungsstelle appliziert wird. Raplixa und das Gerät sind bei kontrollierter Raumtemperatur aufzubewahren.

Vor der Applikation von Raplixa muss die Gewebeoberfläche durch angemessene Standardtechniken getrocknet werden (z. B. intermittierendes Auflegen von Kompressen, Tupfern, Anwendung von Absaugvorrichtungen). Die Gelatineschwämme sind nach der Gebrauchsanweisung des Herstellers (siehe Beipackzettel) anzuwenden.

Die benötigte Dosis Raplixa je nach Größe der zu behandelnden Blutungsstelle ist in der nachstehenden Tabelle aufgeführt:

<b>Maximale Oberfläche Direkte Applikation aus dem Fläschchen</b>	<b>Maximale Oberfläche Applikation mit RaplixaSpray</b>	<b>Raplixa Packungsgröße</b>
25 cm <sup>2</sup>	50 cm <sup>2</sup>	0,5 g
50 cm <sup>2</sup>	100 cm <sup>2</sup>	1 g

Höhere Dosen bis zu 4 g (inkl. neue Applikation und simultane Behandlung mehrerer Blutungsstellen) sind gegebenenfalls erforderlich.

Eine der folgenden Arten der Applikation von Raplixa kann je nach Art des operativen Eingriffs, der Stelle und Größe der Wunde und des Schweregrads der Blutung angewendet werden:

**Direkte Applikation mit anschließendem Aufbringen des Gelatineschwamms**

Das Pulver wird direkt aus dem Fläschchen auf die Blutungsstelle appliziert; ein entsprechend zugeschnittener CE-markierter Gelatineschwamm wird anschließend unter manueller Druckausübung mit steriler Gaze appliziert.

**Applikation zuerst auf den Gelatineschwamm**

Das Pulver wird direkt aus dem Fläschchen auf einen mit Kochsalzlösung getränkten CE-markierten Gelatineschwamm und anschließend auf die Blutungsstelle appliziert. Wird ein befeuchteter Gelatineschwamm verwendet, muss eine dünne Schicht Raplixa unmittelbar vor der Applikation auf die Blutungsstelle auf den Schwamm appliziert werden.

**Sprühapplikation mit RaplixaSpray-Gerät, gefolgt von einem Gelatineschwamm**

Verwendung von Raplixa mit dem RaplixaSpray-gerät.

Das Fläschchen und das RaplixaSpray-Gerät unter Wahrung der Sterilität den jeweiligen Verpackungen entnehmen.

Das RaplixaSpray-Gerät an den Druckregler ProFibrix und diesen an medizinische Luft oder CO<sub>2</sub>-Gas mit einem Druck von 1,5 bar (22 psi) anschließen.

Das Fläschchen aufrecht halten, vorsichtig schütteln und den Aluminiumdeckel und den Gummistopfen entfernen.

Das Fläschchen mit dem Pulverinhalt an dem RaplixaSpray-Gerät befestigen, indem das Gerät über dem aufrechten Fläschchen umgedreht und das Fläschchen hineingedrückt wird.

Das Pulver mit Hilfe des RaplixaSpray-Geräts auf die Blutungsstelle sprühen und dann den Gelatineschwamm applizieren (siehe Gebrauchsanweisung für das RaplixaSpray-Gerät und den Gelatineschwamm).

Die Applikation muss innerhalb von zwei Stunden nach Anschluss des Fläschchens an das Gerät erfolgen.

Am RaplixaSpray-Gerät ist ein starrer Sprühkopf befestigt. Dieser kann entfernt und je nach Verwendungszweck und Präferenzen des Chirurgen durch den flexiblen Sprühkopf ersetzt werden.

Im Zusammenhang mit der Verwendung von Sprühgeräten mit Druckregler wurde über eine lebensbedrohliche Luft- oder Gasembolie bei der Applikation von Fibrinklebern berichtet. Dieses Ereignis scheint mit Sprühgeräten in Zusammenhang zu stehen, die mit höheren Druckanwendungen als empfohlen und/oder in geringerem Abstand zur Gewebeoberfläche als vorgegeben angewendet wurden. Die Gefahr scheint höher zu sein, wenn Fibrinkleber mit Luft anstelle von CO<sub>2</sub> aufgesprüht werden, weshalb sie bei Raplixa nicht ausgeschlossen werden kann.

Zur Vermeidung der Gefahr einer potenziell lebensbedrohlichen Luftembolie wird empfohlen, Raplixa mit unter Druck stehendem CO<sub>2</sub>-Gas aufzusprühen. Raplixa kann auch mit medizinischer Luft verwendet werden.

Veränderungen von Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung und endexpiratorischem CO<sub>2</sub> während des Aufsprühens von Raplixa sollten aufgrund des möglichen Auftretens einer Luft- oder Gasembolie überwacht werden.

Beim Aufsprühen von Raplixa mit dem RaplixaSpray-Gerät muss der von ProFibrix empfohlene Druckbereich eingehalten werden. Bei der Sprühanwendung von Raplixa dürfen nur die vorgeschriebenen Applikationsinstrumente verwendet werden, und der Druck darf 1,5 bar (22 psi) nicht überschreiten. Der vom Gerätehersteller empfohlene Abstand zum Gewebe sollte nicht unterschritten werden und in keinem Fall sollte das Sprühen von Raplixa mit einem geringeren Abstand als 5 cm von der Gewebeoberfläche erfolgen.

<b>Operativer Eingriff</b>	<b>Zu verwendendes Sprühset</b>	<b>Zu verwendende Applikationskanülen</b>	<b>Zu verwendender Druckregler</b>	<b>Empfohlener Abstand zum Zielgewebe</b>	<b>Empfohlener Sprühdruck</b>
<b>Offener Eingriff</b>	1	1 oder 2	Druckregler ProFibrix	5 cm	1,5 bar (22 psi)

### **Entsorgung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen