

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TachoSil matryca z klejem do tkanek

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

TachoSil zawiera w cm²:

Fibrynogen ludzki	5,5 mg
Trombina ludzka	2,0 j.m.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Matryca z klejem do tkanek

TachoSil ma postać białawej matrycy z klejem do tkanek. Czynna strona matrycy, pokryta fibrynogenem i trombiną, jest oznaczona kolorem żółtym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

TachoSil jest wskazany u dorosłych do stosowania w leczeniu pomocniczym podczas zabiegów chirurgicznych w celu poprawy skuteczności tamowania krwawienia, poprawy uszczelnienia tkanki, wzmocnienia szwów w chirurgii naczyniowej w sytuacjach, gdy standardowe techniki nie są wystarczające, oraz do wzmocnienia uszczelnienia szwów opony twardej w zabiegach neurochirurgicznych w celu uniknięcia pooperacyjnego wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

TachoSil mogą używać jedynie doświadczeni chirurdzy.

Liczba zastosowanych matryc TachoSil powinna być zawsze dobierana w zależności od potrzeb klinicznych pacjenta. Liczba matryc TachoSil, które powinny być zastosowane, zależy od wielkości obszaru rany.

Stosowanie matryc TachoSil musi być określone pod kątem aktualnej potrzeby przez chirurga wykonującego zabieg. W badaniach klinicznych dawki wynosiły zwykle od 1 do 3 matryc (9,5 cm x 4,8 cm); zgłaszano przypadki użycia do 10 matryc. W przypadku mniejszych ran, np. podczas zabiegów chirurgii małoinwazyjnej zaleca się użycie mniejszych matryc (4,8 cm x 4,8 cm lub 3,0 cm x 2,5 cm) lub zrolowanej matrycy (przygotowanej z wykorzystaniem matrycy o wymiarach 4,8 cm x 4,8 cm).

Metoda i droga podawania

Wyłącznie do stosowania na zmianę chorobową. Nie używać wewnątrznaczyniowo.

Bardziej szczegółowe instrukcje, patrz punkt 6.6.

Dzieci i młodzież

TachoSil nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu TachoSil nie należy stosować wewnątrznaczyniowo.

Nadwrażliwość na substancję czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wyłącznie do stosowania na zmianę chorobową.

Nie używać wewnątrznaczyniowo. Jeśli preparat zostanie zastosowany wewnątrznaczyniowo, mogą wystąpić powikłania zakrzepowo-zatorowe, zagrażające życiu.

Nie uzyskano szczegółowych danych dotyczących stosowania tego produktu w chirurgii zespołów przewodu pokarmowego.

Nie wiadomo, czy uprzednia radioterapia wpływa na skuteczność produktu TachoSil stosowanego w celu uszczelnienia szwów opony twardej.

Podobnie jak w przypadku innych produktów zawierających białka, możliwe są reakcje nadwrażliwości typu alergicznego. Do objawów reakcji nadwrażliwości należą: wysypka, uogólniona pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, spadek ciśnienia tętniczego i anafilaksja. W razie wystąpienia tych objawów należy natychmiast przerwać stosowanie produktu.

W celu zapobiegania powstawaniu zrostów tkankowych w niepożądanych miejscach, przed zastosowaniem produktu TachoSil należy upewnić się, że obszary tkanek poza wybranym obszarem aplikacji zostały odpowiednio oczyszczone (patrz punkt 6.6). Podczas stosowania w operacjach chirurgicznych jamy brzusznej przeprowadzanych w sąsiedztwie jelit, zgłaszano prowadzące do niedrożności przewodu pokarmowego przywieranie produktu do tkanek przewodu pokarmowego.

W razie wstrząsu należy postępować zgodnie z aktualnymi standardami postępowania medycznego w takich przypadkach.

Do standardowych metod zapobiegających zakażeniu w wyniku stosowania produktów leczniczych pochodzących z krwi lub osocza ludzkiego należą: dobór dawców, badania przesiewowe poszczególnych pobrań i puli osocza na swoiste markery zakażenia, skuteczne metody unieczynniania / usuwania wirusów w trakcie procesu wytwarzania. Pomimo tego, istnieje możliwość przeniesienia patogenów infekcyjnych podczas stosowania produktów leczniczych otrzymywanych z krwi lub osocza ludzkiego. Dotyczy to także wirusów i innych patogenów nieznanymi.

Zastosowane środki zapobiegawcze są uznawane za skuteczne w odniesieniu do wirusów w otocze, takich jak HIV, HBV i HCV, oraz do wirusów bezotoczkowych, takich jak HAV. Skuteczność podjętych środków może mieć ograniczoną wartość w odniesieniu do wirusów bezotoczkowych, takich jak parwowirus B19. Zakażenie parwowirusem B19 może być groźne dla kobiet ciężarnych (zakażenie płodu) i dla osób ze zmniejszoną odpornością lub zwiększoną erytropoezą (np. w przypadku niedokrwistości hemolitycznej).

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii zastosowanego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie prowadzono oficjalnych badań nad interakcjami.

Podobnie jak w przypadku porównywalnych produktów lub roztworów trombiny może dochodzić do denaturacji środka uszczelniającego w kontakcie z roztworami zawierającymi alkohol, jod lub metale ciężkie (np. roztworami antyseptycznymi). Przed przyłożeniem środka uszczelniającego należy jak najdokładniej usunąć takie substancje.

4.6 Wpływ na ciążę i laktację

Bezpieczeństwo stosowania preparatu TachoSil u kobiet ciężarnych lub karmiących piersią nie zostało potwierdzone w kontrolowanych badaniach klinicznych. Eksperymentalne badania na zwierzętach nie są wystarczające do oceny bezpieczeństwa w okresie rozmnażania, rozwoju zarodka lub płodu, przebiegu ciąży ani rozwoju około- i poporodowego.

Z tego względu TachoSil należy stosować u kobiet w ciąży i karmiących piersią tylko wtedy, gdy jest to konieczne.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nieistotny.

4.8 Działania niepożądane

W rzadkich przypadkach u pacjentów leczonych z użyciem uszczelniaczy/hemostatyków fibrynowych może dochodzić do nadwrażliwości lub reakcji alergicznych (które mogą obejmować obrzęk naczynioruchowy, kłucie i pieczenie w miejscu podania, skurecz oskrzeli, dreszcze, uderzenia gorąca, uogólnioną pokrzywkę, bóle głowy, pokrzywkę, niedociśnienie tętnicze, letarg, nudności, niepokój, tachykardię, ucisk w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech). W pojedynczych przypadkach reakcje te mogą się przekształcić w ciężką anafilaksję. Tego typu reakcje mogą być widoczne zwłaszcza wtedy, gdy preparat podawany jest wielokrotnie bądź podawany jest pacjentom, którzy mogą wykazywać nadwrażliwość na składniki produktu.

Immunogenność:

Sporadycznie mogą wystąpić przeciwciała przeciw składnikom uszczelniaczy/hemostatyków fibrynowych.

Jednak, w badaniu klinicznym z zastosowaniem TachoSil w zabiegach chirurgicznych w obrębie wątroby, w którym oceniano wytwarzanie przeciwciał u pacjentów, u 26% spośród 96 badanych pacjentów wytworzyły się przeciwciała przeciwko kolagenowi końskiemu. Przeciwciała przeciwko kolagenowi końskiemu, które pojawiły się u niektórych pacjentów po zastosowaniu produktu TachoSil nie reagowały z kolagenem ludzkim. U jednego pacjenta wytworzyły się przeciwciała przeciwko fibrynogenowi ludzkemu.

Pojawienie się przeciwciał przeciwko fibrynogenowi ludzkemu i kolagenowi końskiemu nie wiązało się z wystąpieniem działań niepożądanych.

Dane kliniczne dotyczące ponownej ekspozycji na TachoSil są bardzo ograniczone. W badaniu klinicznym dwóch uczestników poddano ponownej ekspozycji na TachoSil; nie zgłosili oni działań niepożądanych dotyczących układu immunologicznego. Jednak nie wiadomo, czy u tych pacjentów są obecne przeciwciała przeciwko kolagenowi lub fibrynogenowi.

Jeśli preparat jest stosowany wewnątrznaczyniowo, może wystąpić zakrzep z zatorami (patrz punkt 4.4).

Punkt 4.4. zawiera informacje na temat ochrony przed wirusami.

Profil bezpieczeństwa produktu – podsumowanie

Ogólnie dane dotyczące bezpieczeństwa produktu TachoSil odzwierciedlają rodzaj powikłań pooperacyjnych związanych z warunkami operacyjnymi, w jakich badania były prowadzone, oraz z podstawową chorobą pacjentów.

Dane pochodzące z ośmiu kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzonych przez podmiot odpowiedzialny zostały zebrane w zintegrowany zbiór danych. W przeprowadzonej zintegrowanej analizie 997 pacjentów było leczonych preparatem TachoSil, a 984 zostało poddanych leczeniu porównawczemu. Ze względów praktycznych (porównanie ze standardowym leczeniem chirurgicznym i standardową metodą tamowania krwawienia) nie było możliwości zastosowania ślepej próby w badaniach nad preparatem TachoSil. Dlatego też badania zostały przeprowadzone w formie badań otwartych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Po wprowadzeniu produktu TachoSil do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane. Częstość występowania wszystkich wymienionych niżej działań zakwalifikowano jako „częstość nieznana” (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Wstrząs anafilaktyczny, nadwrażliwość
Zaburzenia naczyniowe	Zakrzepica
Zaburzenia żołądka i jelit	Niedrożność jelit (w przypadku zabiegów chirurgicznych w obrębie jamy brzusznej)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zrosty

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hemostatyki do stosowania miejscowego, kod ATC: B02BC30

TachoSil zawiera fibrynogen i trombinę w postaci suchej powłoki na powierzchni matrycy kolagenowej. W kontakcie z płynami fizjologicznymi, np. krwią, limfą lub roztworem soli fizjologicznej, składniki powłoki rozpuszczają się i częściowo wnikają w powierzchnię rany. Następnie zachodzi reakcja między fibrynogenem i trombiną, która inicjuje ostatnią fazę

fizjologicznego krzepnięcia krwi. Fibrynogen przekształcany jest w monomery fibryny, które ulegają samoistnej polimeryzacji do skrzepu fibrynowego, który powoduje ścisłe przyleganie matrycy kolagenowej do powierzchni rany. Fibryna jest następnie wiązana krzyżowo przez endogenny czynnik XIII, tworząc mocną, stabilną mechanicznie sieć o dobrych właściwościach adhezyjnych i dodatkowo zapewniając szczelność.

Badania kliniczne potwierdzające skuteczność hemostazy były przeprowadzone łącznie u 240 pacjentów (119 TachoSil, 121 nóż argonowy) poddanych częściowej resekcji wątroby i 185 pacjentów (92 TachoSil, 93 standardowe leczenie chirurgiczne) poddanych resekcji powierzchniowego guza nerki. Dalsze badanie kontrolowane obejmujące 119 pacjentów (62 TachoSil, 57 gąbka hemostatyczna) poddanych operacjom z zakresu chirurgii sercowo-naczyniowej wykazały pomocnicze działanie preparatu przy uszczelnianiu tkanek, hamowaniu krwawień i wzmacnianiu szwów. Oceniano także zastosowanie preparatu w uszczelnianiu mięszu płuca podczas dwóch badań kontrolowanych przeprowadzonych u pacjentów poddanych operacji płuc.

Pierwsze kontrolowane badanie kliniczne, dotyczące zastosowania uszczelnienia tkanki w chirurgii płuc, zakończyło się niepowodzeniem w udokumentowaniu wyższości nad standardowym leczeniem przy pomiarze przecieku powietrza w związku z udziałem dużej liczby pacjentów (53%), u których nie nastąpił przeciek powietrza. Jednakże drugie badanie oceniające uszczelnienie tkanki w grupie 299 pacjentów (149 TachoSil, 150 standardowe leczenie chirurgiczne), u których zaobserwowano śródoperacyjny przeciek powietrza, wykazało wyższość preparatu TachoSil nad standardowymi metodami chirurgicznymi.

Skuteczność produktu TachoSil oceniono w randomizowanym, kontrolowanym badaniu, w którym uczestniczyło 726 pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym w obrębie podstawy czaszki (produkt TachoSil zastosowano u 362 pacjentów, a 364 pacjentów stanowiło grupę kontrolną). Produkt TachoSil zastosowano jako uzupełnienie uszczelnienia opony twardej. Skuteczność produktu oceniano w okresie pooperacyjnym w oparciu o stwierdzone wycieki płynu mózgowo-rdzeniowego lub przypadki wystąpienia zbiorników płynu mózgowo-rdzeniowego, lub niepowodzenia stosowania podczas zabiegu chirurgicznego. W przeprowadzonym badaniu nie udokumentowano wyższości produktu nad aktualnie stosowanymi metodami (obejmującymi zakładanie szwów, plastykę opony twardej, stosowanie uszczelniaczy na bazie fibryny i polimerów lub połączenie tych metod). Skuteczność leczenia stwierdzono u 25 (6,9%) pacjentów, u których zastosowano produkt TachoSil, oraz u 30 (8,2%) pacjentów, u których zastosowano standardowe metody chirurgiczne, co oznacza, że iloraz szans (ang. *Odds Ratio, OR*) wynosi 0,82 (95% CI: 0,47; 1,43). Niemniej jednak, przedział ufności na poziomie 95% dla ilorazu szans wskazuje na podobną skuteczność produktu TachoSil w porównaniu z aktualnie stosowanymi metodami. W tym badaniu oceniono dwie różne techniki stosowania produktu TachoSil: podanie na jedną stronę opony twardej i po obu jej stronach. Wyniki badania nie potwierdziły skuteczności drugiej z tych metod. Stwierdzono, że produkt TachoSil jest dobrze tolerowany i bezpieczny w użyciu jako wzmocnienie uszczelnienia szwów opony twardej w zabiegach neurochirurgicznych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

TachoSil jest przeznaczony wyłącznie do stosowania na zmianę chorobową. Stosowanie wewnątrznaczyniowe jest przeciwwskazane.

W związku z tym nie przeprowadzono badań farmakokinetyki wewnątrznaczyniowej u ludzi.

Fibrynowe środki uszczelniające/hemostatyczne metabolizowane są w taki sam sposób jak fibryna endogenna: poprzez fibrylizę i fagocytozę.

W badaniach na zwierzętach po nałożeniu na powierzchnię rany stwierdzono rozkład biologiczny produktu TachoSil z niewielkimi pozostałościami po 13 tygodniach. U niektórych zwierząt obserwowano całkowity rozkład produktu TachoSil po 12 miesiącach od zastosowania go na powierzchnię rany wątroby, podczas gdy u innych nadal obserwowano niewielkie jego pozostałości. Proces rozkładu powiązany był z naciekiem granulocytarnym i powstawaniem ziarniny resorpcyjnej

otaczającej rozłożone pozostałości produktu TachoSil. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono miejscowej nietolerancji.

W trakcie stosowania produktu u ludzi odnotowano pojedyncze przypadki (wykryte przypadkowo) obecności pozostałości produktu bez objawów zaburzenia czynności organizmu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności pojedynczych dawek przeprowadzone u różnych gatunków zwierząt nie wykazały ostrej toksyczności.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kolagen koński
Albumina ludzka
Ryboflawina (E 101)
Sodu chlorek
Sodu cytrynian (E 331)
L-argininy chlorowodorek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

TachoSil musi zostać użyty niezwłocznie po otwarciu foliowego opakowania.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każda matryca z klejem do tkanek zapakowana jest w blister PET-GAG ze szczelnym zamknięciem z folii powlekanej polietylenem. Blister zapakowany jest w saszetkę z folii aluminiowej, która wraz z pochłaniaczem wilgoci umieszczona jest w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

Opakowanie z 1 matrycą o wymiarach 9,5 cm x 4,8 cm
Opakowanie z 2 matrycami o wymiarach 4,8 cm x 4,8 cm
Opakowanie z 1 matrycą o wymiarach 3,0 cm x 2,5 cm
Opakowanie z 5 matrycami o wymiarach 3,0 cm x 2,5 cm
Opakowanie z 1 zrolowaną matrycą o wymiarach 4,8 cm x 4,8 cm

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

TachoSil jest dostarczany w postaci gotowej do użytku, w sterylnych opakowaniach, i należy odpowiednio z nim postępować. Używać tylko nieuszkodzonych opakowań. Nie jest możliwa ponowna sterylizacja raz otwartego opakowania. Zewnętrzną saszetkę z folii aluminiowej można otworzyć w niesterylnym polu operacyjnym. Wewnętrzny sterylny blister musi być otwarty w sterylnym polu sali operacyjnej. TachoSil powinien zostać użyty niezwłocznie po otwarciu wewnętrznego sterylnego opakowania.

TachoSil należy stosować w środowisku sterylnym. Przed przyłożeniem matrycy należy oczyścić obszar rany, np. z krwi, środków dezynfekcyjnych i innych płynów. Po wyjęciu tradycyjnej, płaskiej matrycy TachoSil ze sterylnego opakowania należy ją wstępnie zwilżyć roztworem soli fizjologicznej i natychmiast przyłożyć. Żółtą, czynną stronę matrycy przyłożyć do powierzchni krwawiącej lub nieszczelnej i delikatnie przyciskać do niej przez 3-5 minut. Powyższa procedura ułatwia przyleganie matrycy TachoSil do powierzchni rany.

Po wyjęciu ze sterylnego opakowania zrolowaną matrycę TachoSil należy natychmiast wprowadzić przez trokar **bez** wcześniejszego zwilżania. Podczas rozwijania matrycy żółtą, czynną stronę matrycy należy przyłożyć do krwawiącej lub nieszczelnej powierzchni przy użyciu np. oczyszczonych kleszczyków i delikatnie do niej przyciskać zwilżonym tamponem przez 3-5 minut. Powyższa procedura ułatwia przyleganie matrycy TachoSil do powierzchni rany.

Matrycę dociskać zwilżonymi rękawiczkami lub zwilżonym tamponem. Z uwagi na silne powinowactwo kolagenu do krwi, TachoSil może również przyklejać się do narzędzi chirurgicznych, rękawiczek lub sąsiednich tkanek pokrytych krwią. Można tego uniknąć, oczyszczając przed aplikacją narzędzia chirurgiczne i rękawiczki oraz sąsiednie tkanki. Ważne jest, aby pamiętać, że jeśli sąsiednie tkanki nie zostaną odpowiednio oczyszczone, może to powodować zrosty (patrz punkt 4.4). Po dociśnięciu produktu TachoSil do rany należy ostrożnie wycofać rękawiczkę lub tampon. Aby uniknąć odłączenia produktu TachoSil, można go przytrzymać z jednego końca, np. kleszczami zaciskowymi.

Alternatywną metodą stosowania, np. w przypadku silniejszego krwawienia, jest przyłożenie produktu TachoSil bez wcześniejszego zwilżenia i jednoczesne delikatne dociskanie do rany przez 3-5 minut.

Czynną stronę matrycy TachoSil należy przykładać w taki sposób, by wystawała 1-2 cm poza krawędź rany. Jeśli używana jest więcej niż jedna matryca, powinny one na siebie zachodzić. TachoSil można przyciąć na wymiar i nadać mu odpowiedni kształt, jeśli jest za duży.

W zabiegach neurochirurgicznych produkt TachoSil należy stosować w miejscu pierwotnego zamknięcia opony twardej.

Zrolowaną matrycę TachoSil można stosować zarówno w chirurgii tradycyjnej, jak również podczas zabiegów w chirurgii małoinwazyjnej i może ona być wprowadzana przez port lub trokar o średnicy 10 mm lub większej.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Takeda Austria GmbH
St. Peter Strasse 25

A-4020 Linz
Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/277/001-005

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 czerwca 2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30 kwietnia 2009 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

06 grudnia 2019 r.

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>