

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

TachoSil weefsellijm matrix

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

TachoSil bevat per cm<sup>2</sup>:

Humaan fibrinogeen	5,5 mg
Humaan trombine	2,0 IE

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Weefsellijm matrix.

TachoSil is een witachtige weefsellijm matrix. De actieve zijde van de weefsellijm matrix, die omhuld is met fibrinogeen en trombine, is gemarkeerd met een gele kleur.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

TachoSil is geïndiceerd bij volwassenen en kinderen vanaf de leeftijd van 1 maand voor de ondersteunende behandeling in chirurgie voor het verbeteren van de hemostase, ter bevordering van weefselafdichting en om hechtingen in de vaatchirurgie te ondersteunen waar standaardtechnieken onvoldoende zijn.

TachoSil is geïndiceerd bij volwassenen voor ondersteunende afdichting van de dura mater om postoperatieve cerebrospinale lekkage na neurologische chirurgie te voorkomen (zie rubriek 5.1).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Het gebruik van TachoSil is beperkt tot ervaren chirurgen.

#### Dosering

De hoeveelheid TachoSil die gebruikt wordt, zal altijd afgestemd zijn op de onderliggende klinische nood van de patiënt. De hoeveelheid TachoSil die gebruikt wordt, wordt bepaald door de grootte van het wondoppervlak.

Het gebruik van TachoSil dient door de behandelende chirurg op de individuele patiënt te worden afgestemd. In klinische studies varieerden individuele doses typisch van 1 tot 3 eenheden (9,5 cm x 4,8 cm). Het gebruik tot 10 eenheden werd gerapporteerd. Voor kleinere wonden, bv. bij minimaal invasieve chirurgie, worden de kleinere formaten van de matrices (4,8 cm x 4,8 cm of 3,0 cm x 2,5 cm) of de voorgerolde matrix (4,8 cm x 4,8 cm) aanbevolen.

#### Wijze van toediening

Uitsluitend voor epileSIONAAL gebruik. Niet intravasculair gebruiken.

Voor instructies over het gebruik van het geneesmiddel, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

TachoSil niet intravasculair toedienen.

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Uitsluitend voor epileSIONaal gebruik.

Niet intravasculair gebruiken. Levensbedreigende trombo-embolische complicaties kunnen voorkomen wanneer het preparaat intravasculair wordt gebruikt.

Specifieke gegevens over het gebruik van dit product bij het aanleggen van gastrointestinale anastomosen zijn niet beschikbaar.

Het is niet bekend of recente bestralingstherapie invloed heeft op de werkzaamheid van TachoSil, indien gebruikt voor het afdichten van de dura mater.

Zoals met elk eiwitbevattend product zijn overgevoeligheidsreacties van allergische aard mogelijk. Tekenen van overgevoeligheidsreacties zijn netelroos, veralgemeende urticaria, beklemmend gevoel op de borst, wheezing, hypotensie en anafylaxie. Als deze symptomen zich voordoen, dient de toediening onmiddellijk te worden stopgezet.

Om de ontwikkeling van weefseladhesies op ongewenste plekken te voorkomen dient u erop te letten dat weefselgebieden buiten het gewenste toepassingsgebied goed zijn gereinigd vóór toediening van TachoSil (zie rubriek 6.6). Er zijn voorvallen gemeld van adhesie aan gastro-intestinaal weefsel resulterend in gastro-intestinale obstructie bij gebruik tijdens buikchirurgie uitgevoerd in de buurt van de darmen.

In geval van shock dienen de huidige medische voorschriften voor de behandeling van shock in acht te worden genomen.

De standaardmaatregelen ter preventie van infecties voortvloeiend uit het gebruik van geneesmiddelen die bereid worden uit menselijk bloed of plasma omvat de selectie van donoren, screening van individuele donaties en plasmapools op de aanwezigheid van specifieke markers van infecties, en de inclusie van afdoende productiestappen voor de inactivatie/verwijdering van virussen. Ondanks dit, kan de mogelijkheid van transmissie van infectieuze agentia niet geheel worden uitgesloten bij toediening van geneesmiddelen bereid uit menselijk bloed of plasma. Dit is ook van toepassing voor onbekende of opkomende virussen en andere pathogenen.

De genomen maatregelen worden beschouwd als zijnde doeltreffend voor omkapselde virussen zoals HIV, HBV en HCV en voor het niet-omkapselde virus HAV. De genomen maatregelen kunnen van geringe waarde zijn tegen niet-omkapselde virussen zoals het parvovirus B19. Infectie met het parvovirus B19 kan ernstig zijn voor zwangere vrouwen (foetale infectie) en voor personen met een immunodeficiëntie of een toegenomen productie van rode cellen (bv. bij hemolytische anemie).

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Interactiestudies werden niet uitgevoerd.

Net zoals voor vergelijkbare producten of trombine-oplossingen, kan de weefsellijm gedenatureerd worden na blootstelling aan oplossingen die alcohol, jodium of zware metalen (b.v. antiseptische oplossingen) bevatten. Zulke stoffen dienen zoveel mogelijk verwijderd te worden alvorens de weefsellijm te gebruiken.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

De veiligheid van TachoSil voor gebruik tijdens de zwangerschap bij de mens of de borstvoeding werd niet in gecontroleerde klinische studies vastgesteld. Experimentele dierstudies zijn onvoldoende om de veiligheid vast te stellen ten aanzien van reproductie, ontwikkeling van het embryo of de foetus, het verloop van de zwangerschap en de peri- en postnatale ontwikkeling.

Om die reden mag TachoSil alleen toegediend worden aan zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven als dit absoluut noodzakelijk is.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Niet van toepassing.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Overgevoeligheid of allergische reacties (waaronder angioedeem, branderig en stekend gevoel op de plaats van aanbrengen, bronchospasmen, verkoudheid, blozen, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, netelroos, hypotensie, lethargie, nausea, rusteloosheid, tachycardie, beklemmend gevoel op de borst, tintelingen, braken, piepende ademhaling) kunnen in zeldzame gevallen voorkomen bij patiënten behandeld met fibrine weefsellijm/hemostatica. In geïsoleerde gevallen kunnen deze reacties ontwikkelen tot ernstige anafylaxie. Dergelijke reacties treden vooral op wanneer het preparaat herhaaldelijk wordt aangebracht, of toegediend wordt aan patiënten met een bekende overgevoeligheid voor bestanddelen van het product.

##### Immunogeniciteit

Antistoffen tegen bestanddelen van weefsellijm met fibrine/hemostaticum kunnen in zeldzame gevallen voorkomen.

Echter, in een klinische studie met TachoSil bij leverchirurgie, waarbij patiënten werden onderzocht op de ontwikkeling van antistoffen, ontwikkelde 26% van de 96 geteste en met TachoSil behandelde patiënten antistoffen tegen collageen afkomstig van het paard. De antistoffen voor collageen afkomstig van het paard die sommige patiënten ontwikkelden na gebruik van TachoSil waren niet reactief met humaan collageen. Eén patiënt ontwikkelde antistoffen tegen humaan fibrinogeen.

Er waren geen ongewenste voorvallen die konden worden toegeschreven aan de ontwikkeling van antistoffen voor humaan fibrinogeen of collageen afkomstig van het paard.

Er zijn zeer beperkte klinische gegevens beschikbaar over hernieuwde blootstelling aan TachoSil. In een klinische studie zijn twee proefpersonen opnieuw blootgesteld en hebben geen immuungemedieerde ongewenste voorvallen gemeld. De status van hun antistoffen tegen collageen of fibrinogeen is echter onbekend.

Trombo-embolische complicaties kunnen voorkomen wanneer het preparaat intravasculair wordt gebruikt (zie rubriek 4.4).

Er zijn enkele gevallen gemeld van productresten die mogelijk een vreemdlichaamreactie in de vorm van een granuloom hebben veroorzaakt.

Voor virale veiligheid, zie rubriek 4.4

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheidsgegevens van TachoSil geven in het algemeen het type postoperatieve complicaties weer, dat verband houdt met de chirurgische situatie waarin de studies werden uitgevoerd en met de onderliggende ziekte van de patiënten.

De gegevens van acht gecontroleerde klinische studies die door de houder van de handelsvergunning werden uitgevoerd, werden in een geïntegreerde dataset samengevoegd. In de geïntegreerde analyses werden 997 patiënten met TachoSil behandeld en 984 patiënten met het referentiegeneesmiddel. Om praktische redenen (vergelijking met de standaard chirurgische en standaard hemostatische behandeling) was blinding niet mogelijk in de TachoSil-studies. Om deze reden werden de studies als open-labelstudies uitgevoerd.

#### Lijst van de bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn gemeld tijdens de postmarketingervaring met TachoSil. De frequentie van alle bijwerkingen die hieronder staan vermeld, is gecategoriseerd als niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie niet bekend</b>
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactische shock, overgevoeligheid
Bloedvataandoeningen	Trombose
Maagdarmsstelselaandoeningen	Ingewandenobstructie (bij buikchirurgie)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Adhesies Vreemdlichaamreactie

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Lokale hemostatica, ATC-code: B02BC30

TachoSil bevat fibrinogeen en trombine die als een gedroogde laag op het oppervlak van een collageenmatrix zijn aangebracht. Bij contact met fysiologische vloeistoffen, bv. bloed, lymfe of fysiologische zoutoplossing, lossen de componenten van de laag op en diffunderen gedeeltelijk in het wondoppervlak. Dit wordt gevolgd door de fibrinogeen-trombinereactie die de laatste stap van de fysiologische bloedstolling op gang brengt. Fibrinogeen wordt omgezet tot fibrinemonomeren

die spontaan polymeriseren tot een fibrineklonter, die de collageenmatrix stevig tegen het wondoppervlak houden. Het fibrine wordt dan gecrosslinkt door de endogene factor XIII, waardoor een stevig, mechanisch stabiel netwerk wordt gevormd met goede adhesieve eigenschappen en daarom ook hechting teweegbrengt.

Klinische studies die de hemostase aantonen werden uitgevoerd bij 240 patiënten (119 TachoSil, 121 argon beamer) die een partiële leverresectie ondergingen en bij 185 patiënten (92 TachoSil, 93 standaard chirurgische behandeling) die een chirurgische resectie van een oppervlakkige niertumor ondergingen. In een andere gecontroleerde studie bij 119 patiënten (62 TachoSil, 57 hemostatisch vlies) werden hechting, hemostase en hechtondersteuning aangetoond bij patiënten die cardiovasculaire chirurgie ondergingen. Weefselhechting in geval van longchirurgie werd onderzocht in twee gecontroleerde klinische studies bij patiënten die longchirurgie ondergingen. In de eerste gecontroleerde klinische studie, waarbij de hechting op weefsel bij longchirurgie werd onderzocht, kon geen superioriteit aangetoond worden ten opzichte van de standaardbehandeling omdat een groot aantal patiënten (53%) zonder luchtlekage werd geïncludeerd. De tweede studie waarin de weefselhechting werd onderzocht bij 299 patiënten (149 TachoSil, 150 standaard chirurgische behandeling) met aangetoonde intraoperatieve luchtlekage, liet echter zien dat TachoSil superieur is aan de standaardbehandeling.

De werkzaamheid van TachoSil werd getest in een gerandomiseerde, gecontroleerde studie bij 726 patiënten (362 behandeld met TachoSil en 364 controlepatiënten) die een operatie van de schedelbasis hebben ondergaan, als aanvulling op de hechting voor het afdichten van de dura mater, waarbij de werkzaamheidsuitkomst postoperatief werd gemeten als geverifieerde cerebrospinale vloeistoflekken of pseudomeningocele, of falen van de behandeling tijdens de chirurgie. In deze studie kon de superioriteit ten opzichte van de huidige praktijk (met inbegrip van hechten, duraplastiek, en fibrine en polymere poriënvulsels, of een combinatie van alle voorgenoemde) niet worden gedocumenteerd. Het aantal proefpersonen met een werkzaamheidsuitkomstvoorval bedroeg respectievelijk 25 (6,9%) en 30 (8,2%) voor patiënten die met TachoSil en volgens de huidige praktijk werden behandeld, met als resultaat een oddsratio van 0,82 (95% BI: 0,47, 1,43). De 95% betrouwbaarheidsintervallen voor de oddsratioresultaten wezen er echter op dat de werkzaamheid van TachoSil vergelijkbaar was met de huidige praktijk. In deze studie werden twee technieken voor het aanbrengen van TachoSil geëvalueerd: het aanbrengen van TachoSil over de dura en het aanbrengen van TachoSil aan beide kanten van de dura. De resultaten ondersteunden de tweede methode niet. TachoSil bleek goed te worden verdragen en veilig voor gebruik als aanvulling op het afsluiten van de dura mater tijdens neurochirurgie.

#### Pediatrische patiënten

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar ter ondersteuning van de werkzaamheid en veiligheid van TachoSil bij pediatrische patiënten. In klinische studies werden in totaal 36 pediatrische patiënten in de leeftijd van 0-13 jaar met TachoSil behandeld bij leverchirurgie. Eén studie werd voortijdig beëindigd nadat 16 van de 40 geplande patiënten waren geïncludeerd. In een andere studie werden 8 pediatrische patiënten geïncludeerd in een vergelijkende opzet, terwijl nog eens 12 patiënten open-label werden geïncludeerd.

Er zijn geen geldige gegevens beschikbaar met betrekking tot immunogeniciteit.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

TachoSil is uitsluitend bedoeld voor epileSIONaal gebruik. Intravasculaire toediening is gecontraïndiceerd. Bijgevolg werden intravasculaire farmacokinetische studies niet uitgevoerd bij de mens.

Fibrinelijm / hemostatica worden op dezelfde wijze gemetaboliseerd als endogeen fibrine door fibrinolyse en fagocytose.

In dierstudies wordt TachoSil, na te zijn aangebracht op het wondoppervlak, biologisch afgebroken. Na 13 weken waren er nog slechts enkele restanten aanwezig. Twaalf maanden na te zijn aangebracht op een leverwond bleek TachoSil bij enkele dieren volledig te zijn afgebroken, terwijl bij andere dieren nog kleine restanten werden waargenomen. Bij het afbraakproces was sprake van infiltratie van granulocyten en vorming van resorptief granulatieweefsel waardoor de afgebroken restanten van TachoSil werden ingekapseld. Bij dieronderzoek zijn geen tekenen van lokale intolerantie waargenomen.

Afgaande op ervaring bij mensen zijn in geïsoleerde gevallen als toevallige bevinding restanten waargenomen, zonder dat er sprake was van tekenen van een functionele beperking.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Toxiciteitsstudies met toediening van één enkele dosis bij verschillende diersoorten hebben geen tekenen van acute toxische effecten getoond.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Collageen afkomstig van het paard

Humaan albumine

Riboflavine (E101)

Natriumchloride

Natriumcitraat (E331)

L-arginine hydrochloride

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

Na het openen van de folie dient TachoSil onmiddellijk gebruikt te worden.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Elke wefselfilm matrix is verpakt in een PET-GAG blister verzegeld met een bedekte PE folie. De blister is verpakt in een zakje van gelaagd aluminiumfolie waarbij een droogzakje is toegevoegd en verpakt in een vouwdoosje.

## Verpakkingsgrootten

- Verpakking met 1 matrix van 9,5 cm x 4,8 cm
- Verpakking met 2 matrices van 4,8 cm x 4,8 cm
- Verpakking met 1 matrix van 3,0 cm x 2,5 cm
- Verpakking met 5 matrices van 3,0 cm x 2,5 cm
- Verpakking met 1 voorgerolde matrix van 4,8 cm x 4,8 cm

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

TachoSil wordt kant-en-klaar in een steriele verpakking geleverd en moet als dusdanig worden behandeld. Gebruik alleen onbeschadigde verpakkingen. Zodra de verpakking wordt geopend, is hersterilisatie niet mogelijk. Het buitenste aluminiumfoliezakje mag in een niet-steriele operatiezone geopend worden. De binnenste steriele blister dient in een steriele operatiezone te worden geopend. TachoSil dient onmiddellijk na het openen van de steriele binnenverpakking te worden gebruikt.

TachoSil dient onder steriele voorwaarden te worden gebruikt. Voorafgaand aan het gebruik dient de wondzone grondig te worden schoongemaakt, bv. verwijderen van bloed, desinfectantia en andere vloeistoffen. Nadat de conventionele, vlakke TachoSil uit de steriele verpakking is genomen, dient deze vooraf te worden bevochtigd met een zoutoplossing en dan onmiddellijk aangebracht te worden. De gele, actieve zijde van de matrix dient op het bloedende of lekkende oppervlak te worden aangebracht en met zachte druk te worden vastgehouden gedurende 3 tot 5 minuten. Deze procedure leidt tot een gemakkelijke adhesie van TachoSil aan het wondoppervlak.

Nadat de voorgerolde TachoSil uit de steriele verpakking is genomen, dient deze onmiddellijk via de trocar te worden aangebracht, **zonder** voorafgaande bevochtiging. Bij het uitrollen van de matrix dient de gele, actieve zijde van de matrix met behulp van bv. een gereinigd pincet op het bloedende of lekkende wondoppervlak te worden aangebracht en vervolgens met lichte druk te worden vastgehouden gedurende 3 tot 5 minuten met behulp van een bevochtigd gaasje. Deze procedure leidt tot een gemakkelijke adhesie van TachoSil aan het wondoppervlak.

De druk dient met natte handschoenen of met een bevochtigd gaas te worden uitgeoefend. Wegens de sterke affiniteit van collageen voor bloed kan TachoSil ook aan chirurgische instrumenten, met bloed bedekte handschoenen of omliggende weefsels kleven. Dit kan worden vermeden door de chirurgische instrumenten, handschoenen en omliggende weefsels vóór gebruik te reinigen. Er dient hierbij te worden opgemerkt dat het niet goed reinigen van omliggende weefsels adhesies kan veroorzaken (zie rubriek 4.4). Na het aandrukken van TachoSil op de wond dient de handschoen of het gaas zorgvuldig te worden verwijderd. Om te vermijden dat TachoSil wordt losgetrokken, kan hij op zijn plaats worden gehouden, bv. met een pincet.

Als alternatief, bv. bij hevige bloeding, kan TachoSil worden aangebracht zonder voorafgaande bevochtiging terwijl met zachte druk gedurende 3 tot 5 minuten op de wond wordt gedrukt.

De actieve zijde van TachoSil dient zo te worden gebruikt dat ook een zone van 1 tot 2 cm naast de wondranden wordt bedekt. Als meer dan 1 matrix wordt gebruikt, dienen deze elkaar te overlappen. TachoSil kan tot de juiste afmeting worden geknipt en gemodelleerd als die te groot is.

In de neurochirurgie moet TachoSil worden aangebracht boven op de eerste afsluiting van de dura.



De voorgerolde TachoSil kan zowel bij open als bij minimaal invasieve chirurgie worden toegepast en kan in het lichaam worden gebracht via een poort of trocar met een diameter van 10 mm of groter.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Corza Medical GmbH  
Speditionstraße 21  
40221 Düsseldorf  
Duitsland

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/04/277/001-005

**9. DATUM EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 juni 2004

Datum van laatste verlenging: 30 april 2009

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOFFEN  
EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN  
LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE  
HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING  
TOT EEN VEILIG EN DOETREFFEND GEBRUIK VAN HET  
GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOFFEN EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stoffen

CSL Behring GmbH  
Emil-von-Behring-Strasse 76  
35041 Marburg  
Duitsland

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Takeda Austria GmbH  
St. Peter Strasse 25  
A-4020 Linz  
Oostenrijk

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

- **Officiële vrijgifte van de batch**

In overeenstemming met artikel 114 van Richtlijn 2001/83/EG, zal de officiële vrijgifte van de batch worden uitgevoerd door een rijkslaboratorium of een specifiek daartoe aangewezen laboratorium.

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst met Europese referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de aanpassing van het RMP samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**KARTON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

TachoSil weefsellijm matrix  
humaan fibrinogeen / humaan trombine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOFFEN**

Elke matrix bevat per cm<sup>2</sup>:  
Humaan fibrinogeen 5,5 mg  
Humaan trombine 2,0 IE

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Collageen afkomstig van het paard, humaan albumine, riboflavine (E101), natriumchloride, natriumcitraat (E331), L-arginine hydrochloride

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

**Weefsellijm matrix**

1 matrix van 9,5 cm x 4,8 cm  
2 matrices van 4,8 cm x 4,8 cm  
1 matrix van 3,0 cm x 2,5 cm  
5 matrices van 3,0 cm x 2,5 cm  
1 voorgerolde matrix van 4,8 cm x 4,8 cm

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor epilestionaal gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Zodra het aluminiumzakje geopend wordt, onmiddellijk gebruiken. Niet hersteriliseren.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIETGEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Corza Medical GmbH  
Speditionstraße 21  
40221 Düsseldorf, Duitsland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/04/277/001	1 matrix van 9,5 cm x 4,8 cm
EU/1/04/277/002	2 matrices van 4,8 cm x 4,8 cm
EU/1/04/277/003	1 matrix van 3,0 cm x 2,5 cm
EU/1/04/277/004	5 matrices van 3,0 cm x 2,5 cm
EU/1/04/277/005	1 voorgerolde matrix van 4,8 cm x 4,8 cm

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**



## **16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

## **17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

## **18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ZAKJE VAN GELAAGD ALUMINIUMFOLIE**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)**

TachoSil weefsellijm matrix.  
humaan fibrinogeen / humaan trombine  
Voor epilestionaal gebruik.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

1 matrix van 9,5 cm x 4,8 cm  
1 matrix van 4,8 cm x 4,8 cm  
1 matrix van 3,0 cm x 2,5 cm  
1 voorgerolde matrix van 4,8 cm x 4,8 cm

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**POLYETHYLEENTEREFTALAAAT BLISTER**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

TachoSil

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Corza Medical GmbH

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **TachoSil weefsellijm matrix** humaan fibrinogeen / humaan trombine

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is TachoSil en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u TachoSil niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u TachoSil?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u TachoSil?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is TachoSil en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Hoe werkt TachoSil?

De gele zijde van TachoSil bevat de actieve stoffen: fibrinogeen en trombine. De **gele** zijde van TachoSil is daarom de **actieve zijde**. Wanneer de actieve zijde in contact komt met vloeistoffen (zoals bloed, lymfe of zoutoplossing) worden fibrinogeen en trombine geactiveerd en vormen een fibrinenetwerk. Dit betekent dat TachoSil kleeft aan het weefseloppervlak, het bloed stolt (lokale hemostase) en het weefsel is gedicht. TachoSil zal volledig oplossen en verdwijnen in het lichaam.

Waarvoor wordt TachoSil gebruikt?

TachoSil wordt gebruikt bij volwassenen en kinderen vanaf de leeftijd van 1 maand om gedurende een chirurgische ingreep lokale bloedingen (hemostase) van interne organen te stoppen en weefseloppervlakken van interne organen te hechten.

TachoSil is ook aangewezen voor gebruik bij volwassenen bij neurochirurgie voor ondersteunende afdichting van de dura mater en om lekkage van hersenvocht na de ingreep te voorkomen.

#### **2. Wanneer mag u TachoSil niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u TachoSil niet gebruiken?**

U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met TachoSil?**

TachoSil is uitsluitend voor lokaal gebruik en dient niet gebruikt te worden aan de binnenkant van een bloedvat. Bloedklonters kunnen voorkomen als TachoSil onopzettelijk gebruikt wordt aan de binnenkant van een bloedvat.

Een allergische reactie is mogelijk na gebruik van TachoSil. Netelroos of een huiduitslag vergelijkend met netelroos, een onaangenaam gevoel op de borst of een beklemmend gevoel op de borst, piepende ademhaling of lage bloeddruk zijn mogelijke symptomen.

Raadpleeg onmiddellijk uw arts indien u één van deze symptomen ervaart.

Na een buikoperatie en als TachoSil aan omliggende weefsels kleeft, is het mogelijk dat littekenweefsel zich kan ontwikkelen in het geopereerde gebied. Littekenweefsel kan ervoor zorgen dat oppervlakken in uw darmen aan elkaar kleven, wat kan leiden tot verstopping van de darm.

Wanneer geneesmiddelen bereid worden uit menselijk bloed of plasma worden bepaalde maatregelen genomen om te voorkomen dat de infecties doorgegeven worden aan patiënten. Dit omvat de zorgvuldige selectie van bloed- en plasmadonoren, om er zeker van te zijn dat diegenen met een risico op het dragen van infecties uitgesloten worden, en het testen van elke donatie en plasmapools op tekenen van virussen/infecties. Fabrikanten van deze producten voeren tijdens de productie van bloed en plasma stappen uit die deze virussen kunnen inactiveren of verwijderen. Ondanks deze maatregelen kan de mogelijkheid om een infectie door te geven niet geheel worden uitgesloten wanneer geneesmiddelen bereid uit menselijk bloed of plasma worden toegediend. Dit is ook van toepassing op onbekende of opkomende virussen of andere soorten infecties.

De genomen maatregelen worden beschouwd als doeltreffend voor omkapselde virussen zoals het humane immunodeficiëntie virus (HIV), hepatitis B virus en hepatitis C virus en voor het niet-omkapselde hepatitis A virus. De genomen maatregelen kunnen weinig zinvol zijn tegen niet-omkapselde virussen zoals het parvovirus B19. Infectie met het parvovirus B19 kan ernstig zijn voor zwangere vrouwen (foetale infectie) en voor personen met een onderdrukt immuunsysteem of personen die lijden aan bepaalde soorten bloedarmoede (bv. sikkelcelziekte of hemolytische anemie).

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast TachoSil nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan aan uw arts.

### **3. Hoe gebruikt u TachoSil?**

Uw behandelend arts zal TachoSil toedienen tijdens de chirurgische ingreep. De aan te brengen hoeveelheid TachoSil hangt af van de grootte van de wond. De arts zal TachoSil plaatsen op het inwendige orgaan om de bloeding te stoppen en het weefsel af te dichten. TachoSil zal na een tijd oplossen en verdwijnen.

### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

TachoSil is gemaakt van eiwitbevattende bestanddelen. De actieve bestanddelen zijn gemaakt van menselijk bloed. Alle geneesmiddelen op basis van menselijk bloed kunnen soms allergische reacties veroorzaken. In geïsoleerde gevallen kunnen deze allergische reacties ontwikkelen tot anafylactische shock.

Deze allergische reacties treden vooral op als TachoSil herhaaldelijk wordt gebruikt of als u allergisch bent voor één van de bestanddelen in TachoSil.

In een klinische studie is aangetoond dat sommige patiënten antistoffen tegen de bestanddelen van TachoSil ontwikkelden. Er werden echter geen bijwerkingen gemeld als gevolg van de ontwikkeling van deze antistoffen.

Bij sommige patiënten kan zich littekenweefsel ontwikkelen na de operatie en het gebruik van TachoSil. Ook kunnen darmverstopping en pijn na buikoperaties optreden. Er bestaat een kans op de vorming van een granuloom als gevolg van een vreemd voorwerp. De frequentie van deze soorten

bijwerkingen is niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Om dit risico te verminderen zal uw chirurg het operatiegebied schoonmaken wanneer TachoSil wordt aangebracht.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem** zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u TachoSil?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in TachoSil?**

- De werkzame stoffen in dit middel zijn humaan fibrinogeen (5,5 mg per cm<sup>2</sup>) en humaan trombine (2,0 IE per cm<sup>2</sup>)
- De andere stoffen in dit middel zijn collageen afkomstig van het paard, humaan albumine, riboflavine (E101), natriumchloride, natriumcitraat (E331) en L-arginine hydrochloride.

### **Hoe ziet TachoSil eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

TachoSil is een weefselijm matrix gemaakt van collageen die op de gele zijde bedekt is met humaan fibrinogeen en humaan trombine.

Het product is verkrijgbaar in verschillende grootten en in verpakkingen gaande tot 5 eenheden:

Verpakking met 1 matrix van 9,5 cm x 4,8 cm

Verpakking met 2 matrices van 4,8 cm x 4,8 cm

Verpakking met 1 matrix van 3,0 cm x 2,5 cm

Verpakking met 5 matrices van 3,0 cm x 2,5 cm

Verpakking met 1 voorgerolde matrix van 4,8 cm x 4,8 cm

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Corza Medical GmbH  
Speditionstraße 21  
40221 Düsseldorf  
Duitsland

**Fabrikant**

Takeda Austria GmbH  
St. Peter Strasse 25  
A-4020 Linz,  
Oostenrijk

**Deze bijsluiter is voor het laatst herzien in**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

-----  
De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:



## GEBRUIKSINSTRUCTIES

### Lees dit alvorens de verpakking te openen.

TachoSil wordt in een steriele verpakking geleverd en het is dus belangrijk:

- *alleen* onbeschadigde verpakkingen te gebruiken die nog niet zijn geopend (hersterilisatie is niet mogelijk).
- dat een *niet-steriele persoon* de buitenste aluminiumlaag opent.
- dat een *steriele persoon* de binnenste steriele verpakking opent.
- TachoSil *snel na* het openen van de buitenste aluminiumlaag te gebruiken.
- TachoSil *onmiddellijk* na het openen van de binnenste steriele verpakking te gebruiken.

### Instructies

Gebruik TachoSil uitsluitend onder steriele voorwaarden.

Kies de geschikte grootte van TachoSil. De grootte van weefselijm matrix hangt af van de grootte van de wond. Maar let erop dat de matrix een zone van 1 tot 2 cm naast de wondranden moet bedekken. Indien meer dan 1 matrix nodig is, dienen deze elkaar te overlappen. Voor kleinere wonden, bv. bij minimaal invasieve chirurgie, worden de kleinere formaten (4,8 cm x 4,8 cm of 3,0 cm x 2,5 cm) of de voorgerolde TachoSil (4,8 cm x 4,8 cm) aanbevolen. TachoSil kan in de gewenste vorm en maat worden geknipt.

1. Het wondoppervlak voorzichtig schoonmaken alvorens TachoSil op de wond aan te brengen. Een sterke (pulserende) bloeding dient chirurgisch gestopt te worden.
2. De binnenste steriele verpakking openen en de matrix er uit halen. Bevochtig de vlakke TachoSil matrix vooraf met een zoutoplossing en breng het onmiddellijk op de wond aan (indien de wond volledig bevochtigd is door bloed of met andere vloeistoffen, dan hoeft de matrix niet vooraf bevochtigd te worden). De voorgerolde TachoSil mag **niet** bevochtigd worden voordat deze via de trocar of poort in het lichaam wordt gebracht.
3. Reinig de chirurgische instrumenten, handschoenen en omliggende weefsels, indien nodig. TachoSil kan kleven aan chirurgische instrumenten of met bloed bedekte handschoenen of omliggende weefsels. Er dient hierbij te worden opgemerkt dat het niet goed schoonmaken van omliggende weefsels adhesies kan veroorzaken.
4. Als een trocar gebruikt wordt om toegang tot het wondgebied te verkrijgen, dient de binnenzijde van de trocar droog te zijn. Aanbevolen wordt om het bovenste deel van de trocar te verwijderen alvorens de voorgerolde TachoSil door de trocar te schuiven.
5. Leg de **gele, actieve zijde** van TachoSil op de wond. TachoSil lichtjes aandrukken gedurende 3 tot 5 minuten. Gebruik bevochtigde handschoenen of een bevochtigd gaas om TachoSil op zijn plaats te houden. Bij minimaal invasieve chirurgie kan de voorgerolde matrix met behulp van chirurgische instrumenten op de aanbrengplaats worden uitgerold. De uitgerolde TachoSil dient pas dan op de aanbrengplaats te worden bevochtigd met een vochtig gaas, en wordt op zijn plaats gehouden met een lichte druk gedurende 3 tot 5 minuten.
6. Na 3 tot 5 minuten de lichte druk voorzichtig weghalen. Om zeker te zijn dat TachoSil niet blijft kleven aan de bevochtigde handschoen of gaas, en daardoor loskomt van de wond, kan TachoSil aan één uiteinde op zijn plaats gehouden worden met behulp van bv. een paar pincetten. Er is geen restproduct dat verwijderd dient te worden, de matrix lost op en wordt volledig geresorbeerd. Er zijn echter enkele gevallen gemeld van productresten die mogelijk een vreemdlichaamreactie in de vorm van een granuloom hebben veroorzaakt.

## Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.