

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TachoSil matrice pour collage tissulaire

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

TachoSil contient par cm² :

Fibrinogène humain 5,5 mg

Thrombine humaine 2,0 UI

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Matrice pour collage tissulaire.

TachoSil est une matrice blanchâtre. La face active de la matrice, qui est recouverte de fibrinogène et de thrombine, est colorée en jaune.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

TachoSil est indiqué chez les adultes et les enfants âgés d'un mois et plus comme traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase, pour favoriser l'étanchéité tissulaire et pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes.

TachoSil est indiqué chez les adultes pour favoriser la fermeture étanche de la dure-mère en prévention de fuites postopératoires de liquide céphalo-rachidien après une chirurgie neurologique (voir rubrique 5.1.).

4.2 Posologie et mode d'administration

L'utilisation de TachoSil est réservée aux chirurgiens expérimentés.

Posologie

La quantité de TachoSil à appliquer doit toujours être adaptée au besoin clinique du patient. La quantité de TachoSil à appliquer dépend de l'importance de la surface lésée.

L'application de TachoSil doit être individualisée par le chirurgien. Lors des études cliniques, les doses individuelles se sont habituellement situées entre 1 et 3 unités (9,5 cm x 4,8 cm). L'utilisation d'une dose allant jusqu'à 10 unités a été rapportée. Pour des lésions plus petites, par exemple lors d'une chirurgie invasive minimale, il est recommandé d'utiliser des matrices de taille plus petite (4,8 cm x 4,8 cm ou 3,0 cm x 2,5 cm ou des matrices pré-enroulées de 4,8 cm x 4,8 cm).

Une manipulation et une application correctes du produit sont requises. Des cas d'adhérences (voir rubrique 4.4) et des problèmes de non-adhérence du produit ont été rapportés (voir rubrique 4.8 et rubrique 6.6).

Mode d'administration

À usage épilésionnel uniquement. Ne pas utiliser en intravasculaire.

Se référer à la rubrique 6.6 pour des instructions plus détaillées.

4.3 Contre-indications

TachoSil ne doit pas être utilisé en intravasculaire.

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Précautions générales

À usage épilésionnel uniquement.

Ne pas utiliser en intravasculaire. Des complications thromboemboliques mettant le pronostic vital en jeu peuvent se produire si la préparation est utilisée en intravasculaire.

Des données spécifiques sur l'utilisation de ce produit dans les anastomoses chirurgicales gastro-intestinales n'ont pas été obtenues.

La conséquence d'une radiothérapie récente sur l'efficacité de Tachosil lorsqu'il est utilisé pour la fermeture de la dure-mère n'est pas connue.

Réactions d'hypersensibilité

Comme pour tout produit à base de protéines, des réactions allergiques d'hypersensibilité sont possibles. Les signes de réaction d'hypersensibilité comprennent urticaire, urticaire généralisée, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie. Si ces symptômes apparaissent, l'administration doit être interrompue immédiatement.

Adhérences

Afin d'empêcher le développement d'adhérences tissulaires à des endroits non désirés, s'assurer que les zones tissulaires extérieures à la zone d'application souhaitée sont parfaitement nettoyées avant l'administration de TachoSil (voir rubrique 6.6). Des cas d'adhérences aux tissus gastro-intestinaux ayant entraîné une occlusion gastro-intestinale ont été rapportés suite à une chirurgie abdominale effectuée à proximité de l'intestin.

En cas de choc anaphylactique, les traitements médicaux standards du choc doivent être mis en place.

Agents transmissibles

Les mesures habituelles visant à prévenir les infections résultant de l'utilisation de médicaments préparés à partir de sang ou plasma humain comportent la sélection des donneurs, le dépistage de marqueurs spécifiques d'infections dans les dons individuels et les mélanges de plasma et l'inclusion d'étapes de fabrication efficaces pour l'inactivation/élimination des virus. Cependant, lors d'administrations de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclu. Ceci s'applique aussi à des virus inconnus ou nouvellement apparus et à d'autres agents pathogènes.

Les mesures prises sont considérées efficaces pour les virus enveloppés tels que VIH, VHB et VHC et pour les virus non enveloppés comme le VHA. Les mesures prises ont une efficacité limitée vis-à-vis des virus non enveloppés, comme le parvovirus B19. Une infection par parvovirus B19 peut être grave pour la femme enceinte (infection fœtale) et pour les individus présentant une immunodéficience ou une érythropoïèse augmentée (par exemple une anémie hémolytique).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude formelle d'interaction n'a été réalisée. De même que les produits comparables ou les

solutions de thrombine, la matrice peut être dénaturée par l'exposition à des solutions contenant de l'alcool, de l'iode ou des métaux lourds (par exemple les solutions antiseptiques). Ces substances doivent être éliminées au maximum avant d'appliquer la matrice.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

La sécurité d'utilisation de TachoSil au cours de la grossesse ou de l'allaitement n'a pas été établie par des études cliniques contrôlées. Les études expérimentales sur l'animal sont insuffisantes pour évaluer sa sécurité en ce qui concerne la reproduction, le développement de l'embryon ou du fœtus, le déroulement de la grossesse et le développement péri- et post-natal.

Dès lors, TachoSil ne sera administré aux femmes enceintes ou qui allaitent qu'en cas d'absolue nécessité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (telles qu'angioedème, brûlures et picotements au site d'application, bronchospasme, frissons, rougeur, urticaire généralisée, céphalées, urticaire, hypotension, léthargie, nausées, impatience, tachycardie, oppression thoracique, fourmillements, vomissements, respiration sifflante) peuvent apparaître dans de rares cas chez des patients traités avec une colle à base de fibrine/agent hémostatique. Dans des cas isolés, ces réactions ont évolué vers une anaphylaxie sévère. De telles réactions peuvent être spécialement observées si la préparation est appliquée de manière répétée ou administrée chez des patients connus pour leur hypersensibilité aux constituants du produit.

Immunogénicité

Des anticorps contre les composants des colles à base de fibrine/agents hémostatiques apparaissent rarement.

Néanmoins, dans une étude clinique sur TachoSil utilisé en chirurgie hépatique, dans laquelle des patients ont été surveillés en ce qui concerne le développement éventuel d'anticorps, 26 % des 96 patients étudiés et traités avec TachoSil ont développé des anticorps dirigés contre le collagène équin. Les anticorps anti-collagène équin identifiés chez certains patients après l'utilisation de TachoSil n'étaient pas réactifs avec le collagène humain. Un patient a développé des anticorps dirigés contre le fibrinogène humain.

Il n'a pas été observé d'événements indésirables imputables au développement d'anticorps dirigés contre le fibrinogène humain ou le collagène équin.

Les données cliniques concernant la réexposition à TachoSil sont très limitées. Deux sujets ont été réexposés dans une étude clinique et n'ont pas rapporté d'événement indésirable d'origine immunologique ; toutefois, la présence chez ces patients d'anticorps dirigés contre le collagène ou le fibrinogène n'est pas connue.

Des complications thromboemboliques peuvent se présenter si la préparation est utilisée en intravasculaire (voir rubrique 4.4).

Quelques cas de résidus du produit susceptibles d'avoir provoqué une réaction aux corps étrangers sous forme de granulome ont été rapportés.

Pour la sécurité en matière de transmission virale, voir rubrique 4.4.

Résumé du profil de sécurité

Les données relatives à la sécurité de TachoSil indiquent généralement le type de complication

postopératoire liée aux environnements chirurgicaux où se sont déroulées les études et à la maladie sous-jacente des patients.

Les données issues des huit études cliniques contrôlées, effectuées par le titulaire de l'AMM, ont été regroupées en un ensemble de données combinées. Dans les analyses combinées, 997 patients ont été traités par TachoSil et 984 patients par un traitement comparatif. Pour des raisons pratiques (comparaison avec le traitement chirurgical conventionnel et le traitement hémostatique conventionnel), les études avec TachoSil ne pouvaient être effectuées en aveugle. Elles ont donc été réalisées en tant qu'études en ouvert.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés durant la commercialisation de TachoSil. La fréquence de tous les événements ci-dessous a été catégorisée comme indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe d'organe	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire	Choc anaphylactique, hypersensibilité
Affections vasculaires	Thrombose
Affections gastro-intestinales	Occlusion intestinale (lors de chirurgies abdominales)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Adhérences à des endroits non désirés Problème de non-adhérence du produit Formation d'un granulome à corps étranger

Des cas de problèmes de non-adhérence du produit, décrits comme manque d'adhérence du produit/manque d'efficacité, ont été rapportés. Une manipulation et une application correctes du produit sont requises (voir rubrique 4.2 et rubrique 6.6).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Hémostatiques locaux, Code ATC : B02BC30

TachoSil contient du fibrinogène et de la thrombine sous forme d'une couche sèche à la surface d'une matrice de collagène. Au contact des liquides physiologiques, comme le sang, la lymphe ou une solution saline physiologique, les composants de cette couche se dissolvent et diffusent partiellement à la surface de la lésion. Il s'ensuit une réaction entre le fibrinogène et la thrombine qui initie la dernière étape de la coagulation sanguine physiologique. Le fibrinogène est converti en monomères de fibrine qui polymérisent spontanément en un caillot fibrineux, qui maintient fermement la matrice de collagène à la surface de la lésion. La fibrine se lie alors au facteur XIII endogène, créant un réseau ferme, mécaniquement stable avec de bonnes propriétés adhésives et assurant aussi la fermeture tissulaire.

Des études cliniques démontrant l'hémostase ont été réalisées chez 240 patients (119 TachoSil, 121 laser Argon) ayant subi une résection chirurgicale partielle du foie et chez 185 patients (92 TachoSil, 93 traitement chirurgical conventionnel) ayant subi une résection chirurgicale d'une tumeur rénale superficielle. Une autre étude contrôlée, réalisée chez 119 patients (62 TachoSil, 57 avec tissu hémostatique), a démontré le collage, l'hémostase et le renforcement des sutures chez les patients ayant subi une chirurgie cardiovasculaire. L'étanchéité tissulaire en chirurgie pulmonaire a été évaluée au cours de deux études contrôlées chez des patients ayant subi une chirurgie pulmonaire. La première étude clinique contrôlée évaluant la fermeture tissulaire en chirurgie pulmonaire mesurée par fuite d'air n'a pu démontrer une supériorité par rapport au traitement conventionnel en raison de l'inclusion d'un grand nombre de patients (53 %) sans fuite d'air. Cependant, la seconde étude évaluant le collage tissulaire chez 299 patients (149 TachoSil, 150 traitement chirurgical conventionnel) présentant une fuite d'air peropératoire avérée a démontré la supériorité de TachoSil par rapport au traitement conventionnel.

L'efficacité de TachoSil a été testée dans le cadre d'une étude randomisée contrôlée, menée chez 726 patients (362 patients traités par TachoSil et 364 patients témoins) subissant une chirurgie de la base du crâne en complément d'une suture visant à assurer l'étanchéité de la dure-mère, et lors de laquelle le critère d'efficacité, à savoir les fuites de liquide céphalorachidien (LCR) ou les pseudoméninocèles confirmés, ou l'échec du traitement lors de la chirurgie, a été mesuré après l'intervention. Dans le cadre de cette étude, la supériorité du traitement par rapport aux pratiques actuelles (incluant la suture, la duroplastie et l'utilisation de colles à base de fibrine et de polymères ou des combinaisons de ces techniques) n'a pas pu être documentée. Le nombre de sujets ayant connu un effet correspondant au critère d'efficacité était de 25 (6,9 %) dans le groupe traité par TachoSil et de 30 (8,2 %) dans le groupe traité par les pratiques actuelles, soit un odds ratio de 0,82 (IC à 95 % : 0,47 - 1,43). Cependant, les intervalles de confiance à 95 % des odds ratio ont indiqué que l'efficacité de TachoSil était similaire à celle des pratiques actuelles. Dans cette étude, deux techniques d'application de TachoSil ont été évaluées : application de TachoSil sur la dure-mère et application de TachoSil sur les deux côtés de la dure-mère. Les résultats ne sont pas en faveur de la seconde méthode. La sécurité et la bonne tolérance de TachoSil ont été démontrées lors de son utilisation en complément de la suture de la dure-mère en neurochirurgie.

Population pédiatrique

Les données étayant l'efficacité et la sécurité de TachoSil dans la population pédiatrique sont limitées. Dans les études cliniques, 36 enfants et adolescents âgés de 0 à 13 ans au total ont été traités avec TachoSil dans le contexte d'une chirurgie hépatique. Une étude a été arrêtée prématurément après l'inclusion de 16 des 40 patients prévus. Dans une autre étude, 8 enfants et adolescents ont été inclus selon une méthodologie comparative et 12 autres patients ont été inclus en ouvert.

Il n'existe pas de données valides concernant l'immunogénicité.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

TachoSil est destiné à être utilisé par voie épilésionnelle uniquement. L'administration intravasculaire est contre-indiquée.

En conséquence, aucune étude pharmacocinétique par voie intravasculaire n'a été effectuée chez l'homme.

Les colles de fibrine/hémostatiques sont métabolisées de la même manière que la fibrine endogène par fibrinolyse et phagocytose.

Chez l'animal, TachoSil se biodégrade après application à la surface d'une lésion avec persistance de quelques résidus de TachoSil au bout de 13 semaines. Une dégradation complète du TachoSil a été observée chez certains animaux 12 mois après son application sur une lésion hépatique, alors que quelques résidus ont été observés chez d'autres animaux. La dégradation a été associée à une

infiltration de granulocytes et la formation d'un tissu de granulation résorptif, encapsulant les résidus dégradés de TachoSil. Aucun signe d'intolérance locale n'a été observé au cours des études réalisées chez l'animal.

Chez l'homme, il existe quelques cas isolés pour lesquels des résidus de TachoSil ont été observés de manière fortuite, sans troubles fonctionnels apparents.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité à dose unique menées dans différentes espèces animales n'ont montré aucun signe d'effet toxique aigu.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Collagène équin
Albumine humaine
Riboflavine (E101)
Chlorure de sodium
Citrates de sodium (E331)
Chlorhydrate de L-arginine.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Une fois le sachet ouvert, TachoSil doit être utilisé immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque matrice est emballée dans une plaquette en PET (polyéthylène téréphtalate)-GAG fermée avec une feuille recouverte de polyéthylène. La plaquette est emballée dans un sachet en papier aluminium et un sachet desséchant est inclus, emballé dans une boîte pliante.

Présentations

Emballage contenant 1 matrice de 9,5 cm x 4,8 cm
Emballage contenant 2 matrices de 4,8 cm x 4,8 cm
Emballage contenant 1 matrice de 3,0 cm x 2,5 cm
Emballage contenant 5 matrices de 3,0 cm x 2,5 cm
Emballage contenant 1 matrice pré-enroulée de 4,8 cm x 4,8 cm.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

TachoSil est prêt à l'emploi en emballages stériles et doit être manipulé en conséquence. Utiliser uniquement des emballages intacts. Une fois que l'emballage est ouvert, une post-stérilisation n'est

pas possible. Le sachet en papier aluminium extérieur peut être ouvert dans un espace opératoire non stérile. La plaquette intérieure stérile doit être ouverte dans une zone stérile de la salle d'opération. TachoSil doit être utilisé immédiatement après l'ouverture de l'enveloppe stérile interne.

TachoSil est utilisé dans des conditions stériles. Avant son application, la surface lésée doit être épurée de traces de sang, de désinfectants et d'autres liquides. Une fois l'aplat de TachoSil conventionnel sorti de son emballage stérile, la matrice doit être préalablement humidifiée avec une solution saline et appliquée immédiatement. Le côté jaune, côté actif de la matrice, est appliqué sur la surface qui saigne ou qui est lésée et maintenue contre elle avec une légère pression pendant 3 à 5 minutes. Cette procédure permet une adhésion facile de TachoSil à la surface de la plaie.

Une fois la matrice de TachoSil pré-enroulée sortie de son emballage stérile, elle doit être immédiatement introduite à travers un trocart **sans** être préalablement humidifié. Pendant que la matrice est déroulée, le côté jaune, côté actif de la matrice, est appliqué sur la surface qui saigne ou qui est lésée à l'aide d'une pince soigneusement nettoyée et maintenue contre elle avec une légère pression pendant 3 à 5 minutes au moyen d'un tampon humide. Cette procédure permet une adhésion facile de TachoSil à la surface de la plaie.

Une pression est appliquée à l'aide de gants ou d'une compresse humide. En raison de la forte affinité du collagène et du sang, il est également possible que TachoSil colle aux instruments chirurgicaux, ou aux gants ou aux tissus adjacents recouverts de sang. Ce phénomène peut être évité en nettoyant les instruments chirurgicaux, les gants et les tissus adjacents avant application. Il est important de noter qu'un mauvais nettoyage des tissus adjacents peut entraîner des adhérences (voir rubrique 4.4). Après avoir pressé TachoSil sur la plaie, le gant ou la compresse doivent être retirés avec précaution. Afin d'éviter que TachoSil ne soit mal fixé, il peut être maintenu en place à une extrémité, par exemple à l'aide d'une pince.

Dans certains cas, par exemple en cas de saignement plus important, TachoSil peut être appliqué sans humidification préalable, tout en exerçant aussi une légère pression sur la plaie pendant 3 à 5 minutes.

Le côté actif de TachoSil doit être utilisé de telle sorte que ses bords dépassent de 1 à 2 cm les limites de la plaie. Si plus d'une matrice est utilisée, elles doivent se chevaucher. TachoSil peut être découpé pour obtenir la taille correcte et taillé s'il est trop grand.

En neurochirurgie, le TachoSil doit être appliqué au-dessus de la fermeture primaire de la dure-mère.

TachoSil pré-enroulé peut être utilisé à la fois en chirurgie ouverte ou en chirurgie mini-invasive. Il peut être introduit par une ouverture ou un trocart de 10 mm de large ou plus.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Corza Medical GmbH
Speditionstraße 21
40221 Düsseldorf
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/277/001-005

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 8 juin 2004

Date du dernier renouvellement : 30 avril 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVES
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU
MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVES D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Corza Medical Distribution GmbH, Austria Branch
St. Peter Strasse 25
A-4020 Linz
Autriche

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

- **Libération officielle des lots**

Conformément à l'article 114 de la Directive 2001/83/CE, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire d'État ou un laboratoire désigné à cet effet.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des PSURs pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE ses actualisations et publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TachoSil matrice pour collage tissulaire
fibrinogène humain/thrombine humaine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque matrice contient par cm²
Fibrinogène humain 5,5 mg
Thrombine humaine 2,0 UI

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Collagène équin, albumine humaine, riboflavine (E101), chlorure de sodium, citrate de sodium (E331), chlorhydrate de L-arginine

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Matrice pour collage tissulaire

1 matrice de 9,5 cm x 4,8 cm
2 matrices de 4,8 cm x 4,8 cm
1 matrice de 3,0 cm x 2,5 cm
5 matrices de 3,0 cm x 2,5 cm
1 matrice pré-enroulée de 4,8 cm x 4,8 cm

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour usage épilésionnel.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Après ouverture du sachet en aluminium, utiliser immédiatement. Ne pas restériliser.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Corza Medical GmbH
Speditionstraße 21
40221 Düsseldorf
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/277/001 1 matrice de 9,5 cm x 4,8 cm
EU/1/04/277/002 2 matrices de 4,8 cm x 4,8 cm
EU/1/04/277/003 1 matrice de 3,0 cm x 2,5 cm
EU/1/04/277/004 5 matrices de 3,0 cm x 2,5 cm
EU/1/04/277/005 1 matrice pré-enroulée de 4,8 cm x 4,8 cm

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SACHET EN PAPIER ALUMINIUM

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

TachoSil matrice pour collage tissulaire
fibrinogène humain/thrombine humaine
Pour usage épilésionnel

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 matrice de 9,5 cm x 4,8 cm
1 matrice de 4,8 cm x 4,8 cm
1 matrice de 3,0 cm x 2,5 cm
1 matrice pré-enroulée de 4,8 cm x 4,8 cm

6. AUTRE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS**

PLAQUETTE EN POLYÉTHYLÈNE TÉRÉPHTALATE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TachoSil

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Corza Medical GmbH

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

TachoSil matrice pour collage tissulaire fibrinogène humain/thrombine humaine

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que TachoSil et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser TachoSil
3. Comment utiliser TachoSil
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver TachoSil
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que TachoSil et dans quel cas est-il utilisé

Comment fonctionne TachoSil ?

La face jaune de TachoSil contient les composants actifs : le fibrinogène et la thrombine. La face **jaune** de la matrice est la **partie active**. Lorsque la matrice entre en contact avec des liquides (tels que sang, lymphe ou solution saline), le fibrinogène et la thrombine sont activés et forment un réseau de fibrine. Ceci signifie que TachoSil colle à la surface du tissu, le sang coagule (hémostase locale) et le tissu se referme. Dans le corps, TachoSil se dissout et disparaît complètement.

Dans quel cas TachoSil est-il utilisé ?

TachoSil est utilisé chez les adultes et les enfants âgés d'un mois et plus au cours d'interventions chirurgicales pour arrêter les saignements locaux (hémostase) et pour coller les surfaces tissulaires des organes internes.

TachoSil est également utilisé chez les adultes pour favoriser la fermeture étanche de la dure-mère en prévention de fuites postopératoires de liquide céphalo-rachidien après une chirurgie neurologique.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser TachoSil

N'utilisez jamais TachoSil

- si vous êtes allergique au fibrinogène humain, à la thrombine humaine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

TachoSil est uniquement destiné à un usage local et ne doit pas être appliqué à l'intérieur d'un vaisseau sanguin. Des caillots de sang peuvent se former si TachoSil est utilisé involontairement en intravasculaire.

Il est possible que vous présentiez une réaction allergique après application de TachoSil. Les signes en seraient un urticaire ou une irruption similaire, une gêne voire une oppression au niveau de la poitrine, une respiration sifflante ou une baisse de la pression sanguine. Contactez immédiatement votre médecin si vous ressentez l'un de ces symptômes.

Après une chirurgie abdominale où TachoSil se serait collé aux tissus adjacents, il est possible que des tissus cicatriciels se forment au niveau de la zone opérée. Les tissus cicatriciels peuvent provoquer une

adhérence au niveau des parois de votre intestin, ce qui peut entraîner un blocage de l'intestin.

Quand des médicaments sont préparés à partir de sang ou de plasma humain, certaines mesures sont mises en place pour éviter la transmission d'infections aux patients. Celles-ci comportent une sélection soigneuse des donneurs de sang ou de plasma, de façon à exclure ceux qui sont susceptibles d'être porteurs d'infections, ainsi qu'une recherche dans tous les échantillons individuels et pools de plasma, de signes d'infections/virus. Les fabricants de ces produits incluent aussi dans le traitement du sang et du plasma des étapes permettant l'inactivation ou l'élimination des virus. Malgré ces mesures, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'infection ne peut être totalement exclu. Ceci s'applique aussi à des virus inconnus ou nouvellement apparus ou à d'autres types d'infections.

Les mesures prises sont considérées efficaces pour les virus enveloppés comme le virus d'immunodéficience humaine (VIH), les virus de l'hépatite B et de l'hépatite C et le virus non enveloppé de l'hépatite A. Ces mesures peuvent être de valeur limitée pour les virus non enveloppés comme le parvovirus B19. Une infection par parvovirus B19 peut être grave pour la femme enceinte (infection fœtale) ou pour les individus dont le système immunitaire est déprimé ou qui présentent certains types d'anémie (par exemple, drépanocytose ou anémie hémolytique).

Autres médicaments et TachoSil

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

3. Comment utiliser TachoSil

Le médecin traitant vous appliquera TachoSil au cours de l'intervention chirurgicale. La quantité de TachoSil à appliquer dépend de la taille de la plaie. Le médecin placera TachoSil sur l'organe interne pour arrêter le saignement ou pour coller le tissu. Par la suite, TachoSil va se dissoudre et disparaître.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

TachoSil est fabriqué à partir de composants à base de protéines. Les composants actifs sont issus de sang humain. Tous les médicaments à base de sang humain peuvent, dans des cas peu fréquents, provoquer des réactions allergiques. Dans des cas isolés, ces réactions allergiques peuvent évoluer vers un choc anaphylactique (allergie sévère).

Ces réactions allergiques peuvent spécialement se manifester si TachoSil est utilisé de manière répétée ou si vous êtes allergique à l'un des composants du TachoSil.

Une étude clinique a montré que certains patients produisent des anticorps dirigés contre les composants de TachoSil, mais aucun effet indésirable n'a été rapporté suite au développement de ces anticorps.

Des tissus cicatriciels peuvent se développer chez certains patients suite à une chirurgie et à l'utilisation de TachoSil. Une occlusion intestinale et des douleurs peuvent également survenir après des chirurgies abdominales. La formation d'un granulome à corps étranger a également été identifiée comme risque potentiel. La fréquence de ce type d'événements n'est pas connue (elle ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles). Votre chirurgien s'assurera que la zone à opérer est parfaitement nettoyée lorsqu'il appliquera TachoSil, afin de réduire ce risque.

Des cas de problèmes de non-adhérence du produit, décrits comme manque d'adhérence du produit/manque d'efficacité, ont été rapportés. Une manipulation et une application correctes du produit sont requises lors de l'utilisation de TachoSil afin de réduire ce risque (voir Instructions

d'utilisation après la rubrique 6).

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#) décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver TachoSil

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient TachoSil

- Les substances actives sont le fibrinogène humain (5,5 mg par cm²) et la thrombine humaine (2,0 UI par cm²)
- Les autres composants sont le collagène équin, l'albumine humaine, la riboflavine (E 101), le chlorure de sodium, le citrate de sodium (E 331) et le chlorhydrate de L-arginine.

Qu'est-ce que TachoSil et contenu de l'emballage extérieur

TachoSil est une matrice pour collage tissulaire de collagène imprégnée de fibrinogène humain et de thrombine humaine sur sa face jaune.

Le produit est disponible dans différents formats et se présente en emballages allant jusque 5 unités :

Emballage contenant 1 matrice de 9,5 cm x 4,8 cm

Emballage contenant 2 matrices de 4,8 cm x 4,8 cm

Emballage contenant 1 matrice de 3,0 cm x 2,5 cm

Emballage contenant 5 matrices de 3,0 cm x 2,5 cm

Emballage contenant 1 matrice pré-enroulée de 4,8 cm x 4,8 cm

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Corza Medical GmbH
Speditionstraße 21
40221 Düsseldorf, Allemagne

Fabricant

Corza Medical Distribution GmbH, Austria Branch
St. Peter Strasse 25

A-4020 Linz, Autriche

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

INSTRUCTIONS D'UTILISATION

Lisez ceci avant d'ouvrir l'emballage

TachoSil est présenté en emballage stérile et il est dès lors important :

- de n'utiliser *que* des emballages intacts qui n'ont pas été ouverts (la stérilisation après usage n'est pas possible).
- d'avoir une *personne* en condition *non stérile* pour ouvrir l'emballage externe en aluminium.
- d'avoir une *personne* en condition *stérile* pour ouvrir l'emballage interne.
- d'utiliser TachoSil *rapidement après* avoir ouvert l'emballage externe en aluminium.
- d'utiliser TachoSil *immédiatement* après ouverture de l'emballage interne stérile.

Instructions

Utilisez TachoSil uniquement dans des conditions stériles.

Déterminez la taille appropriée de TachoSil. La taille de la matrice pour collage tissulaire dépend de la taille de la plaie. Mais veuillez noter que la matrice doit dépasser de 1 à 2 cm les bords de la plaie. Si vous avez besoin de plus d'une matrice, celles-ci doivent se chevaucher. Pour des plaies plus petites, par exemple en chirurgie mini-invasive, les tailles les plus petites (4,8 cm x 4,8 cm ou 3,0 cm x 2,5 cm) ou TachoSil pré-enroulé (4,8 cm x 4,8 cm) sont recommandés. TachoSil peut être découpé pour obtenir la taille correcte et taillé pour s'ajuster à la plaie.

1. Nettoyez doucement la surface lésée avant de placer TachoSil sur la plaie. De forts saignements (pulsatiles) doivent être arrêtés chirurgicalement.
2. Ouvrez l'emballage stérile intérieur et retirez la matrice. Pré-humidifiez à plat la matrice de TachoSil avec une solution saline et placez-la sur la plaie immédiatement (si la plaie est complètement humide, par du sang et d'autres liquides, il ne convient pas d'humidifier la matrice avant l'application). Le TachoSil pré-enroulé ne doit **pas** être pré-humidifié avant d'être introduit à travers le trocart ou l'ouverture.
3. Nettoyez les instruments chirurgicaux, les gants et les tissus adjacents, si nécessaire. Il est possible que TachoSil colle aux instruments chirurgicaux, aux gants ou aux tissus adjacents recouverts de sang. Il est important de noter qu'un mauvais nettoyage des tissus adjacents peut entraîner des adhérences.
4. Si un trocart est utilisé pour accéder à la plaie, l'intérieur du trocart devra être sec. Il est recommandé de retirer la partie supérieure du trocart avant d'y introduire le TachoSil pré-enroulé.
5. Placez la face **jaune, active** de TachoSil sur la plaie. Maintenez TachoSil en appuyant légèrement pendant 3 à 5 minutes. Utilisez un gant humide ou un tampon humide pour maintenir TachoSil en place. En chirurgie mini-invasive, la matrice pré-enroulée peut être déroulée au moyen d'un instrument au niveau du site d'application. Le TachoSil déroulé devra alors être humidifié sur le site d'application à l'aide d'un tampon humide et maintenu en appuyant légèrement pendant 3 à 5 minutes.
6. Relâchez la pression avec précaution après 3 à 5 minutes. Pour éviter que TachoSil ne s'accroche au gant ou tampon humidifié et ne se détache de la plaie, elle peut être maintenue en place à une extrémité, par ex. en utilisant une pince. Aucun résidu ne doit être enlevé, la matrice entière est dissoute (résorbée). Cependant, quelques cas de résidus du produit susceptibles d'avoir provoqué une réaction aux corps étrangers sous forme de granulome ont été rapportés.

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.