ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TachoSil matryca z klejem do tkanek

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

TachoSil zawiera w cm^2:

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 i dzieci w wieku od 1 miesiąca do stosowania w leczeniu pomocniczym podczas zabiegów chirurgicznych w celu poprawy skuteczności tamowania krwawienia, poprawy uszczelnienia tkanki i wzmocnienia szwów w chirurgii naczyniowej w sytuacjach, gdy standardowe techniki nie są wystarczające.

TachoSil jest wskazany u dorosłych do stosowania w celu wzmocnienia uszczelnienia szwów opony twardej w zabiegach neurochirurgicznych, aby uniknąć pooperacyjnego wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

TachoSil mogą używać jedynie doświadczeni chirurdzy.

<u>Dawkowanie</u>

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).

Wymagane jest prawidłowe przygotowanie produktu do stosowania i prawidłowa aplikacja. Zgłaszano przypadki zrostów (patrz punkt 4.4) i problemy z adhezją (patrz punkt 4.8 i punkt 6.6).

Sposób podawania

Wyłącznie do stosowania na zmianę chorobową. Nie używać wewnątrznaczyniowo.
Bardziej szczegółowe instrukcje, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu TachoSil nie należy stosować wewnątrznaczyniowo.

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

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

Ogólne środki ostrożności
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 zespoleń przewodu pokarmowego.

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

Reakcje nadwrażliwości
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.

Zrosty
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.

Czynniki zakaźne
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 nieznanych.

Zastosowane środki zapobiegawcze są uznawane za skuteczne w odniesieniu do wirusów w otoczce, 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).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie prowadzono 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 płodność, 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 obsługiwania 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, skurcz 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.

<u>Immunogenność</u>

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 ludzkiemu.

Pojawienie się przeciwciał przeciwko fibrynogenowi ludzkiemu 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).

Zgłaszano przypadki, w których resztki produktu mogły powodować reakcję na ciało obce w postaci ziarniniaka.

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 Powstanie ziarniniaka typu ciała obcego Problem z przyczepnością produktu Problemy z brakiem przyczepności produktu

Zgłaszano przypadki problemów z adhezyjnością produktu w postaci braku adhezji /braku skuteczności. Wymagane jest prawidłowe przygotowanie produktu do stosowania i prawidłowa aplikacja (patrz punkt 4.2 i punkt 6.6).

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

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 własnościach 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 miąższu 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.

<u>Dzieci i młodzież</u>

Dostępne są ograniczone dane potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu TachoSil u dzieci i młodzieży. W badaniach klinicznych leczenie produktem TachoSil w zabiegach

chirurgicznych w obrębie wątroby zastosowano łącznie u 36 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku 0-13 lat. Jedno badanie zakończono przedterminowo po włączeniu do badania 16 z 40 planowanych pacjentów. W dalszym badaniu 8 uczestników z grupy dzieci i młodzieży włączono do badania porównawczego, dodatkowych 12 uczestników włączono do badania otwartego.

Nie ma dostępnych rzetelnych danych dotyczących immunogenności.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

W związku z tym nie przeprowadzano badań farmakokinetyki wewnątrznaczyniowej u ludzi. Fibrynowe środki uszczelniające/hemostatyczne metabolizowane są w taki sam sposób jak fibryna endogenna: poprzez fibrynolizę 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 krawędzie 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

Corza Medical GmbH
Speditionstraße 21
40221 Düsseldorf
Niemcy

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

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

ANEKS II

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznych substancji czynnych

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

- **Oficjalne zwalnianie serii**

Zgodnie z art. 114 Dyrektywy 2001/83/EC, oficjalne zwalnianie serii będzie przeprowadzane przez laboratorium państwowe lub przez laboratorium wyznaczone do tego celu.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSURs) tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego

lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TachoSil matryca z klejem do tkanek
fibrynogen ludzki/trombina ludzka

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda matryca zawiera na cm^2
Fibrynogen ludzki 5,5 mg
Trombina ludzka 2,0 j.m.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kolagen koński, ryboflawina (E 101), albumina ludzka, sodu chlorek, sodu cytrynian (E 331), L-argininy chlorowodorek.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Matryca z klejem do tkanek

1 matryca o wymiarach 9,5 cm x 4,8 cm
2 matryce o wymiarach 4,8 cm x 4,8 cm
1 matryca o wymiarach 3,0 cm x 2,5 cm
5 matryc o wymiarach 3,0 cm x 2,5 cm
1 zrolowana matryca o wymiarach 4,8 cm x 4,8 cm

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do stosowania na zmianę chorobową.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Użyć natychmiast po otwarciu foliowej saszetki. Nie sterylizować ponownie.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Corza Medical GmbH
Speditionstraße 21
40221 Düsseldorf
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/277/001 1 matryca o wymiarach 9,5 cm x 4,8 cm
EU/1/04/277/002 2 matryce o wymiarach 4,8 cm x 4,8 cm
EU/1/04/277/003 1 matryca o wymiarach 3,0 cm x 2,5 cm
EU/1/04/277/004 5 matryc o wymiarach 3,0 cm x 2,5 cm
EU/1/04/277/005 1 zrolowana matryca o wymiarach 4,8 cm x 4,8 cm

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji podanej systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH
SASZETKA Z FOLII ALUMINIOWEJ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

TachoSil, matryca z klejem do tkanek fibrynogen ludzki/trombina ludzka
Do stosowania na zmianę chorobową.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

1 matryca o wymiarach 9,5 cm x 4,8 cm
1 matryca o wymiarach 4,8 cm x 4,8 cm
1 matryca o wymiarach 3,0 cm x 2,5 cm
1 zrolowana matryca o wymiarach 4,8 cm x 4,8 cm

6. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
BLISTER Z POLITEREFTALANU ETYLENU

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TachoSil

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Corza Medical GmbH

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

TachoSil matryca z klejem do tkanek
fibrynogen ludzki/trombina ludzka

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki
1. Co to jest lek TachoSil i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku TachoSil
3. Jak stosować lek TachoSil
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek TachoSil
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek TachoSil i w jakim celu się go stosuje

Jak działa TachoSil?
Żółta strona matrycy TachoSil zawiera substancje czynne: fibrynogen i trombinę. **Żółta** strona matrycy TachoSil jest zatem **stroną czynną**. Gdy strona czynna matrycy zetknie się z płynami (takimi jak krew, limfa lub roztwór soli fizjologicznej), następuje aktywacja fibrynogenu i trombiny, które tworzą sieć fibrynową. Oznacza to, że TachoSil przywiera do powierzchni tkanki, krew krzepnie (miejscowa hemostaza) i następuje uszczelnienie tkanki. W ciele TachoSil rozpuszcza się i ulega całkowitemu rozkładowi.

W jakim celu stosuje się TachoSil?
TachoSil jest używany w trakcie zabiegów chirurgicznych w celu zatamowania miejscowego krwawienia (hemostazy) oraz do uszczelniania tkanki na powierzchni narządów wewnętrznych u dorosłych i dzieci w wieku od 1 miesiąca.
TachoSil jest także wskazany do stosowania u dorosłych w zabiegach neurochirurgicznych w celu wzmocnienia uszczelnienia szwów opony twardej i uniknięcia pooperacyjnego wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku TachoSil

Kiedy nie stosować leku TachoSil
- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na ludzki fibrynogen, ludzką trombinę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

TachoSil jest tylko do stosowania miejscowego i nie powinien być stosowany wewnątrz naczynia krwionośnego. Jeśli TachoSil zostanie przypadkowo zastosowany wewnątrznaczyniowo, może wystąpić zakrzep krwi.

Możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości po zastosowaniu leku TachoSil.
Może wystąpić pokrzywka lub wysypka podobna do pokrzywki, dyskomfort lub ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech lub niskie ciśnienie krwi.

W razie wystąpienia tych objawów należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.

Jeśli po operacji jamy brzusznej produkt TachoSil przywiera do sąsiednich tkanek, w polu operacyjnym mogą powstać tkanki bliznowate. Tkanki bliznowate mogą spowodować przywieranie do siebie powierzchni jelit, co może prowadzić do niedrożności jelit.

Podczas wytwarzania leków z krwi lub osocza ludzkiego podejmowane są środki mające zapobiec przenoszeniu zakażeń na pacjentów. Do środków tych należy staranny dobór dawców krwi i osocza, wykluczający osoby potencjalnie zakażone, a także badanie poszczególnych donacji i puli osocza na obecność wirusów lub innych czynników zakaźnych. W procesie przetwarzania krwi i osocza wytwórcy ponadto uwzględniają czynności, które mogą unieczynnić lub usunąć wirusy. Mimo zastosowania tych środków podczas podawania leków pochodzących z ludzkiej krwi lub osocza nie można całkowicie wykluczyć ryzyka zakażenia. Dotyczy to również wszelkich nieznanych lub nowych wirusów oraz innych rodzajów zakażeń.

Zastosowane środki są uznawane za skuteczne w odniesieniu do wirusów otoczkowych, takich jak wirus ludzkiego upośledzenia odporności (HIV), wirus zapalenia wątroby typu B i typu C, oraz w odniesieniu do wirusa zapalenia wątroby typu A, bezotoczkowego. Skuteczność podjętych środków może być ograniczona w odniesieniu do wirusów bezotoczkowych, takich jak parwowirus B19. Zakażenie parwowirusem B19 może być groźne dla kobiet ciężarnych (zakażenie płodu), a także dla osób z osłabionym układem odpornościowym lub z niektórymi typami niedokrwistości (np. sierpowatą lub hemolityczną).

Inne leki i TachoSil
Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio lekach, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

3. Jak stosować lek TachoSil

TachoSil jest stosowany przez lekarza podczas zabiegu chirurgicznego. Liczba użytych matryc TachoSil zależy od wielkości rany. TachoSil jest umieszczany na narządzie wewnętrznym w celu powstrzymania krwawienia lub uszczelnienia tkanki. Po upływie pewnego czasu po zabiegu TachoSil rozpuszcza się i ulega rozkładowi.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. TachoSil składa się z substancji zawierających białko. Substancje czynne leku są wytwarzane z ludzkiej krwi. Wszystkie leki pochodzące z ludzkiej krwi mogą niezbyt często powodować reakcje uczuleniowe. W pojedynczych przypadkach reakcje uczuleniowe prowadzić do wstrząsu anafilaktycznego.

Te reakcje uczuleniowe mogą występować zwłaszcza wtedy, gdy TachoSil jest stosowany wielokrotnie, lub gdy pacjent jest uczulony na którykolwiek ze składników matrycy TachoSil. Badanie kliniczne wykazało, że u niektórych pacjentów wytworzyły się przeciwciała przeciwko substancjom czynnym leku TachoSil, ale nie zgłaszano działań niepożądanych związanych z wytworzeniem się tych przeciwciał.

U niektórych pacjentów po operacji i zastosowaniu produktu TachoSil mogą powstać tkanki bliznowate. Po operacji chirurgicznej jamy brzusznej mogą również wystąpić niedrożność jelit i ból. Jako potencjalne ryzyko zidentyfikowano powstanie ziarniniaka typu ciała obcego. Częstość tego rodzaju działań jest nieznana (nie można jej określić na podstawie dostępnych danych). Aby zmniejszyć to ryzyko, chirurg powinien upewnić się, że przed zastosowaniem produktu TachoSil oczyścił pole operacyjne.

Zgłaszano przypadki problemów z adhezyjnością produktu w postaci braku przyczepności /braku skuteczności. Aby zmniejszyć to ryzyko, podczas stosowania produktu TachoSil wymagane jest

prawidłowe przygotowanie produktu do stosowania i prawidłowa aplikacja (patrz punkt 6, Instrukcja stosowania).

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi.
Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek TachoSil

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie, po "EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek TachoSil

- Substancjami czynnymi są fibrynogen ludzki (5,5 mg na cm^2) i trombina ludzka (2,0 j.m. na cm^2).
- Pozostałe składniki to kolagen koński, albumina ludzka, ryboflawina (E 101), sodu chlorek, sodu cytrynian (E 331) i L-argininy chlorowodorek.

Jak wygląda lek TachoSil i co zawiera opakowanie

TachoSil jest matrycą z klejem do tkanek wykonaną z kolagenu, która po żółtej stronie pokryta jest fibrynogenem ludzkim i trombiną ludzką.

Produkt jest dostępny w różnych rozmiarach i w opakowaniach zawierających do 5 matryc:
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.

Podmiot odpowiedzialny

Corza Medical GmbH
Speditionstraße 21
40221 Düsseldorf
Niemcy

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu/.
Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

INSTRUKCJA STOSOWANIA

Przed otwarciem opakowania należy zapoznać się z poniższymi informacjami:
TachoSil jest opakowany sterylnie, dlatego ważne jest przestrzeganie następujących zaleceń:

- używać *tylko* nieuszkodzonych opakowań, które nie były wcześniej otwarte (nie jest możliwa ponowna sterylizacja).
- zewnętrzne opakowanie aluminiowe może otworzyć *osoba niesterylna*.
- wewnętrzne opakowanie sterylne powinna otworzyć *osoba sterylna*.
- TachoSil należy użyć *wkrótce po* otwarciu zewnętrznego opakowania aluminiowego.
- TachoSil należy użyć *natychmiast* po otwarciu wewnętrznego opakowania sterylnego.

Instrukcja
Produkt TachoSil można używać wyłącznie w warunkach sterylnych.

Określić rozmiar potrzebnej matrycy TachoSil. Rozmiar matrycy z klejem do tkanek zależy od wielkości rany. Należy pamiętać, że matryca powinna wystawać 1-2 cm poza granice rany. Jeśli potrzebna jest więcej niż jedna matryca, powinny one na siebie zachodzić. W przypadku mniejszych ran, np. podczas zabiegów w 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 TachoSil (4,8 cm x 4,8 cm). Matrycę TachoSil można przyciąć na wymiar i nadać jej odpowiedni kształt, aby dopasować ją do wielkości rany.

1. Przed przyłożeniem produktu TachoSil delikatnie przetrzeć powierzchnię rany. Silne (pulsacyjne) krwawienie należy zatamować chirurgicznie.

2. Otworzyć wewnętrzne sterylne opakowanie i wyjąć matrycę. Wstępnie zwilżyć płaską matrycę TachoSil roztworem soli fizjologicznej i natychmiast przyłożyć do rany (jeśli rana jest całkowicie zwilżona krwią i innymi płynami, nie ma potrzeby zwilżania matrycy przed przyłożeniem). Zrolowanej matrycy TachoSil **nie** należy wstępnie zwilżać przed wprowadzeniem przez trokar lub port.

3. Należy oczyścić narzędzia chirurgiczne, rękawiczki i sąsiednie tkanki, jeśli to konieczne. TachoSil może przywierać do narzędzi chirurgicznych, rękawiczek lub sąsiednich tkanek pokrytych krwią. Ważne jest, aby wziąć pod uwagę, że może dojść do przywierania na skutek nieodpowiedniego oczyszczenia sąsiednich tkanek.

4. Jeżeli w celu uzyskania dostępu do rany używany jest trokar, wnętrze trokaru powinno być suche. Zaleca się usunięcie górnej części trokaru przed wprowadzeniem przez trokar zrolowanej matrycy TachoSil.

5. Przyłożyć **żółtą, czynną stronę** produktu TachoSil do rany. Przytrzymać produkt TachoSil przez 3-5 minut, delikatnie naciskając. Do przytrzymywania produktu TachoSil w miejscu użyć zwilżonej rękawiczki lub tamponu. W chirurgii małoinwazyjnej zrolowaną matrycę należy rozwinąć w miejscu zastosowania przy użyciu narzędzi chirurgicznych. Następnie rozwiniętą matrycę TachoSil należy zwilżyć w miejscu zastosowania i delikatnie do niego przyciskać przy użyciu wilgotnego tamponu przez 3-5 minut.

6. Po 3-5 minutach ostrożnie zwolnić nacisk. Aby uniknąć przyklejenia się matrycy do zwilżonej rękawiczki lub tamponu i oderwania jej od rany, TachoSil można przytrzymać z jednej strony, np. za pomocą kleszczyków. W organizmie nie pozostają żadne resztki produktu, które wymagałyby usunięcia; cała matryca ulega rozpuszczeniu (wchłonięciu) – zgłaszano jednak przypadki, w których resztki produktu mogły powodować reakcję na ciało obce w postaci ziarniniaka.

Identyfikowalność

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