

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

TachoSil matriks z lepilom za tkiva

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilo TachoSil na cm² vsebuje:

humani fibrinogen 5,5 mg

humani trombin 2,0 i.e.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Matriks z lepilom za tkiva

Zdravilo TachoSil je sivobel matriks z lepilom za tkiva. Učinkovita stran matriksa, ki je obložena s fibrinogenom in trombinom, je označena z rumeno barvo.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo TachoSil je indicirano pri odraslih in otrocih od 1 meseca starosti za podporno zdravljenje v kirurgiji, in sicer za izboljšanje hemostaze, hitrejšo zatesnitev tkiv in podporo šivom v žilni kirurgiji, kjer standardne kirurške tehnike ne zadostujejo.

Zdravilo TachoSil je indicirano pri odraslih za podporo tesnjenju dure mater za preprečevanje uhajanja cerebrospinalne tekočine po nevrokirurškem posegu (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo TachoSil lahko uporabljajo le izkušeni kirurgi.

Odmerjanje

Pri določanju potrebne količine zdravila TachoSil je vedno treba upoštevati osnovno klinično potrebo bolnika. Uporabljena količina zdravila TachoSil je odvisna od velikosti poškodovane površine.

Kirurg mora uporabo zdravila TachoSil prilagoditi posameznemu bolniku. V kliničnih študijah so običajno uporabili od 1 do 3 enote zdravila (9,5 cm x 4,8 cm), poročali pa so tudi o uporabi do 10 enot. Za manjše rane, npr. pri minimalno invazivnem kirurškem posegu, priporočamo uporabo matriksov manjše velikosti (4,8 cm x 4,8 cm ali 3,0 cm x 2,5 cm) ali matriks v že pripravljenem zvitku (na osnovi matriksa velikosti 4,8 cm x 4,8 cm).

Način uporabe

Samo za epilezijsko uporabo. Ne uporabljajte intravaskularno.

Za podrobnejša navodila za uporabo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo TachoSil se ne sme uporabljati intravaskularno.
Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Samo za epilezijsko uporabo.

Ne uporabljajte intravaskularno. Če se zdravilo uporabi intravaskularno, se lahko pojavijo življenjsko nevarni tromboembolični zapleti.

Specifični podatki o uporabi tega zdravila v gastrointestinalni anastomozni kirurgiji niso bili pridobljeni.

Ni znano, če zdravljenje z obsevanjem vpliva na učinkovitost zdravila TachoSil, če se ga uporablja za tesnjenje dure mater.

Kot pri uporabi drugih zdravil, ki vsebujejo beljakovine, se tudi pri uporabi tega zdravila lahko pojavijo alergijske preobčutljivostne reakcije. Znaki preobčutljivostnih reakcij vključujejo koprivnico, generalizirano urtikarijo, stiskanje v prsnem košu, piskajoče dihanje, hipotenzijo in anafilaksijo. V primeru pojava teh simptomov je treba zdravilo nemudoma prenehati uporabljati.

Za preprečevanje lepljenja tkiv na neželenih mestih se prepričajte, da so predeli tkiv zunaj zelenega območja nanosa pred nanosom zdravila TachoSil primerno očiščeni (glejte poglavje 6.6). Pri uporabi zdravila v abdominalni kirurgiji v bližini črevesa so poročali o primerih lepljenja na gastrointestinalna tkiva, kar je povzročilo gastrointestinalno obstrukcijo.

V primeru šoka upoštevajte veljavne medicinske standarde za zdravljenje šoka.

Standardni ukrepi za preprečevanje okužb zaradi uporabe zdravil, pripravljenih iz humane krvi ali plazme, vključujejo izbiro darovalcev, testiranje posameznih darovanj in zbirov plazme na specifične označevalce okužbe in vključitev učinkovitih proizvodnih postopkov za inaktivacijo/odstranitev virusov. Kljub temu pa pri uporabi zdravil, pripravljenih iz humane krvi ali plazme, možnosti prenosa povzročiteljev okužb ni mogoče povsem izključiti. To velja tudi za neznane ali nove viruse in druge povzročitelje bolezni.

Uvedeni ukrepi veljajo za učinkovite proti virusom z ovojnico kot so HIV, HBV in HCV ter proti virusu brez ovojnice HAV. Ti ukrepi pa imajo lahko le omejeno vrednost proti virusom brez ovojnice, kot je parvovirus B19. Okužba s parvovirusom B19 lahko resno ogroža nosečnice (okužba ploda) in posameznike z imunsko pomanjkljivostjo ali povečano eritropoezo (npr. hemolitična anemija).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Kot primerljiva zdravila ali raztopine trombina se lahko tudi to lepilo za zapiranje ran denaturira, če pride v stik z raztopinami, ki vsebujejo alkohol, jod ali težke kovine (npr. antiseptične raztopine). Pred namestitvijo lepila za zapiranje ran je treba takšne snovi v največji možni meri odstraniti.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Varnost uporabe zdravila TachoSil med nosečnostjo ali dojenjem pri ljudeh ni bila dokazana v nadzorovanih kliničnih študijah. Eksperimentalne študije na živalih ne zadoščajo za oceno varnosti glede vpliva na sposobnost razmnoževanja, razvoj zarodka ali ploda, potek nosečnosti ter perinatalnega in postnatalnega razvoja.

Zdravilo TachoSil se lahko pri nosečnicah ali doječih materah uporablja le, če je to nujno potrebno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Pri bolnikih, ki se zdravijo s fibrinskimi/hemostatičnimi sredstvi za zapiranje ran, se v redkih primerih lahko pojavijo preobčutljivostne ali alergijske reakcije (ki lahko vključujejo angioedem, pekoč občutek in zbadanje na mestu aplikacije, bronhospazem, mrzlico, zardevanje, generalizirano urtikarijo, glavobol, koprivnico, hipotenzijo, letargijo, navzeo, nemir, tahikardijo, tiščanje v prsnem košu, mravljinčenje, bruhanje in/ali piskajoče dihanje). V posameznih primerih se lahko te reakcije stopnjujejo do hude anafilaksije. Takšne reakcije se lahko še posebej pojavijo pri večkratni uporabi zdravila, ali bolnikih, za katere je znano, da so preobčutljivi na sestavine zdravila.

Imunogenost

V redkih primerih se lahko razvijejo protitelesa proti sestavinam fibrinskih/hemostatičnih zdravil za zapiranje ran.

V klinični študiji uporabe zdravila TachoSil v jetrni kirurgiji, v kateri so raziskovali razvoj protiteles, so o razvoju protiteles proti konjskemu kolagenu poročali pri 26 % od 96 testiranih bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom TachoSil. Protitelesa proti konjskemu kolagenu, ki so se razvila pri nekaterih bolnikih po uporabi zdravila TachoSil, niso bila reaktivna s humanim kolagenom.

Protitelesa proti humanemu fibrinogenu so se razvila pri enem bolniku.

Razvoj protiteles proti humanemu fibrinogenu ali konjskemu kolagenu ni bil povezan s pojavom neželenih učinkov.

Kliničnih podatkov o ponovni izpostavljenosti zdravilu TachoSil je zelo malo. V klinični študiji sta bila dva bolnika ponovno izpostavljena zdravilu. Pri teh dveh bolnikih niso poročali o nobenem imunsko pogojenem neželenem učinku, vendar pa njun protitelesni status proti kolagenu ali fibrinogenu ni bil znan.

Če se zdravilo uporabi intravaskularno, se lahko pojavijo trombombolični zapleti (glejte poglavje 4.4).

Poročali so o nekaterih primerih ostanka zdravila, ki bi lahko povzročili reakcijo proti tujku v obliki granuloma.

Za varnost pred virusi glejte poglavje 4.4.

Povzetek varnostnega profila

Podatki o varnosti zdravila TachoSil v splošnem odražajo vrsto kooperativnih zapletov, ki so povezani s kirurškim okoljem, v katerem so preskušanja potekala, in osnovnimi boleznimi bolnikov.

Podatke iz osmih nadzorovanih kliničnih študij, ki jih je izvedel imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, so združili v skupen nabor podatkov. Združena analiza vključuje podatke, pridobljene pri 997 bolnikih, zdravljenih z zdravilom TachoSil, in 984 bolnikih, zdravljenih s primerjalno obliko zdravljenja. Zaradi praktičnih razlogov (primerjava s standardnim kirurškim in standardnim hemostatskim zdravljenjem) slepih preskušanj z zdravilom TachoSil ni bilo mogoče izvesti. Študije so bile torej izvedene kot odprte študije.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali med uporabo zdravila TachoSil po pridobitvi dovoljenja za promet. Pogostnost vseh navedenih neželenih učinkov je neznana (je ni mogoče oceniti na podlagi razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema	anafilaktični šok, preobčutljivost
Žilne bolezni	tromboza
Bolezni prebavil	obstrukcija črevesja (pri abdominalnih operacijah)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	lepljenje nastanek granuloma zaradi tujka

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Hemostatiki za lokalno zdravljenje, oznaka ATC: B02BC30

Zdravilo TachoSil vsebuje fibrinogen in trombin kot sušen nanos na površini kolagenskega matriksa. V stiku s fiziološkimi tekočinami, npr. s krvjo, z limfo ali s fiziološko raztopino, se sestavine nanosa raztopijo in delno razporedijo po površini rane. Temu sledi fibrinogeno-trombinska reakcija, ki sproži zadnjo fazo fiziološke koagulacije krvi. Fibrinogen se pretvori v fibrinske monomere, ki spontano polimerizirajo v fibrinski strdek, ki tesno drži kolagenski matriks na površini rane. Fibrin se nato navzkrižno poveže z endogenim faktorjem XIII in tvori trdno, mehansko stabilno mrežo z dobrimi adhezivnimi lastnostmi in zato omogoči tudi zapiranje rane.

V kliničnih študijah za prikaz hemostaze so spremljali skupno 240 bolnikov (119 zdravilo TachoSil, 121 argonska plazemska koagulacija), pri katerih so opravili delno resekcijo jeter, in 185 bolnikov (92 zdravilo TachoSil, 93 standardno kirurško zdravljenje), pri katerih so opravili kirurško resekcijo površinskega ledvičnega tumorja. Nadaljnja nadzorovana študija pri 119 bolnikih (62 zdravilo TachoSil, 57 hemostatska krpica) je pokazala tesnjenje, hemostazo in podporo šivom pri bolnikih s srčnožilnimi kirurškimi posegi. Tesnjenje tkiv pri kirurških posegih na pljučih so raziskali z dvema

nadzorovanima študijama pri bolnikih, ki so bili operirani na pljučih. V prvi nadzorovani klinični študiji, v kateri so raziskovali tesnjenje tkiva v pljučni kirurgiji, prednosti pred standardno obliko zdravljenja, vrednoteno na osnovi uhajanja zraka, niso dokazali, saj je bil v študijo vključen velik delež bolnikov (53 %) brez uhajanja zraka. Druga študija o tesnjenju tkiv, izvedena pri 299 bolnikih (149 zdravilo TachoSil, 150 standardno kirurško zdravljenje) z ugotovljenim intraoperativnim uhajanjem zraka pa je pokazala superiornost zdravila TachoSil v primerjavi s standardno obliko zdravljenja.

Učinkovitost zdravila TachoSil kot dodatka k šivom za tesnjenje dure mater so raziskali v randomizirani nadzorovani študiji pri 726 bolnikih (362 bolnikov v skupini z zdravilom TachoSil, 364 bolnikov v kontrolni skupini), pri katerih je bila opravljena operacija na lobanjskem dnu. Učinkovitost zdravljenja so vrednotili po operaciji s preverjanjem uhajanja cerebrospinalne tekočine ali razvojem psevdomeningokele oziroma med operacijo z neuspešnostjo posega samega. V tej študiji niso mogli dokazati superiornosti v primerjavi z obstoječo prakso zdravljenja (ki vključuje šive, duraplastiko in uporabo fibrinskih ter polimernih lepil za tkiva ali kombinacijo le-teh). Pri uporabi zdravila TachoSil je bil uspešen izid zdravljenja zabeležen pri 25 bolnikih (6,9 %), pri uporabi obstoječe prakse zdravljenja pa pri 30 bolnikih (8,2 %), kar daje razmerje obetov 0,82 (95 % interval zaupanja: 0,47; 1,43), vendar pa 95 % interval zaupanja rezultata razmerja obetov kaže, da je učinkovitost zdravila TachoSil podobna učinkovitosti obstoječe prakse. V tej študiji so vrednotili dve tehniki uporabe zdravila TachoSil: namestitev zdravila TachoSil preko dure in namestitev zdravila TachoSil na obeh straneh dure. Rezultati ne podpirajo uporabe druge metode. Bolniki so zdravilo TachoSil dobro prenašali, njegova uporaba kot pomoč pri zapiranju dure mater v nevrokirurgiji pa je bila varna.

Pediatrična populacija

Na voljo so omejeni podatki v podporo učinkovitosti in varnosti zdravila TachoSil v pediatrični populaciji. V kliničnih študijah so skupno 36 pediatričnih bolnikov, starih 0-13 let, zdravili z zdravilom TachoSil pri operacijah jeter. Eno študijo so predčasno končali po vključitvi 16 od 40 načrtovanih bolnikov. V drugi študiji so 8 pediatričnih preiskovancev vključili v primerjalno zasnovano, dodatnih 12 preiskovancev pa so vključili v odprto zasnovano.

Veljavnih podatkov o imunogenosti ni na voljo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo TachoSil je namenjeno samo za epilezijsko uporabo. Intravaskularna uporaba je kontraindicirana. Posledično intravaskularnih farmakokinetičnih študij pri ljudeh niso izvedli.

Fibrinska tesnila/hemostatiki se presnavljajo na enak način kot endogeni fibrin, to je s fibrinolizo in fagocitozo.

V študijah na živalih se je zdravilo TachoSil po nanosu na površino rane biološko razgradilo in po 13 tednih je bilo prisotnih le malo ostankov. 12 mesecev po uporabi zdravila TachoSil na rani v jetrih so pri nekaterih živalih ugotovili popolno razgradnjo zdravila, medtem ko so pri drugih živalih še vedno opazili manjše ostanke. Razgradnja je bila povezana z infiltracijo granulocitov in tvorbo resorpcijskega granulacijskega tkiva, ki je obdalo ostanke zdravila TachoSil v razgradnji. Pri študijah na živalih niso opazili znakov lokalne intolerance.

Pri uporabi zdravila pri ljudeh so poročali o posameznih primerih, pri katerih so ostanke opazili naključno, brez prisotnih znakov funkcionalne okvare.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije toksičnosti po enkratni uporabi zdravila pri različnih živalskih vrstah niso pokazale znakov akutnih toksičnih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

konjski kolagen
humani albumin
riboflavin (E101)
natrijev klorid
natrijev citrat (E331)
L-argininijev klorid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Zdravilo TachoSil je treba uporabiti takoj po odprtju folijske vrečice.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

En matriks z lepilom za tkiva je pakiran v pretisni omot iz PET-GAG-a, ki je zaprt s prevleko iz PE folije. Pretisni omot je pakiran v vrečico iz aluminijaste folije skupaj s sušilnim sredstvom in vstavljen v škatlo.

Velikosti pakiranj

Pakiranje z 1 matriksom velikosti 9,5 cm x 4,8 cm
Pakiranje z 2 matriksoma velikosti 4,8 cm x 4,8 cm
Pakiranje z 1 matriksom velikosti 3,0 cm x 2,5 cm
Pakiranje s 5 matriksi velikosti 3,0 cm x 2,5 cm
Pakiranje z 1 matriksom v že pripravljenem zvitku velikosti 4,8 cm x 4,8 cm

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Zdravilo TachoSil je že pripravljeno za uporabo in je na voljo v sterilni obojnini, zato morate z njim ustrezno ravnati. Uporabite lahko le nepoškodovana pakiranja. Po odprtju ovojnine ponovna sterilizacija ni več mogoča. Zunanjo vrečico iz aluminijaste folije lahko odprete v nesterilnih pogojih, stični sterilni pretisni omot pa lahko odprete izključno v sterilnih pogojih operacijske dvorane. Zdravilo TachoSil morate uporabiti takoj po odprtju stične sterilne ovojnine.

Zdravilo TachoSil morate uporabljati v sterilnih pogojih. Pred namestitvijo morate področje rane očistiti, npr. krvi, razkužiti in drugih tekočin. Ko zdravilo TachoSil v običajni, ploščati obliki vzamete iz sterilne ovojnine, ga morate najprej navlažiti v fiziološki raztopini, nato pa takoj namestiti. Rumeno, učinkovito stran matriksa namestite na krvavečo/prepuščajočo površino in nato nanjo nežno pritiskajte od 3 do 5 minut. Na ta način se zdravilo TachoSil zlahka sprime s površino rane.

Ko zdravilo TachoSil v obliki že pripravljenega zvitka vzamete iz sterilne ovojnine, ga morate takoj namestiti s pomočjo trokarja, **brez** predhodnega vlaženja. Pri odvijanju matriksa rumeno, učinkovito stran matriksa namestite na krvavečo/prepuščajočo površino s pomočjo, npr. dveh očiščenih prijemalk, in nato z vlažno blazinico nežno pritiskajte na površino od 3 do 5 minut. Na ta način se zdravilo TachoSil zlahka sprime s površino rane.

Pritisk vršite z navlaženimi rokavicami ali vlažno blazinico. Zaradi močne afinitete kolagena do krvi se lahko zdravilo TachoSil prime tudi na kirurške instrumente, rokavice ali sosednja tkiva, na katerih je kri. Temu se lahko izognete tako, da očistite kirurške instrumente, rokavice in sosednja tkiva pred nanosom. Upoštevajte, da lahko do lepljenja pride, če nezadostno očistite sosednja tkiva (glejte poglavje 4.4). Po končanem pritiskanju zdravila TachoSil na rano morate rokavico ali blazinico pazljivo odstraniti. Da zdravila TachoSil ne potegnete z rane, ga lahko na enem koncu fiksirate na mestu, npr. s prijemalko.

Alternativno, npr. pri močnejši krvavitvi, lahko zdravilo TachoSil namestite brez predhodne navlažitve in ga nato nežno pritiskate na rano od 3 do 5 minut.

Učinkovito stran zdravila TachoSil namestite tako, da sega od 1 do 2 cm preko robov rane. Če uporabite več kot en matriks, se morajo matriksi prekrivati. Če je zdravilo TachoSil preveliko, ga lahko obrežete in oblikujete na ustrezno velikost.

V nevrokirurgiji je treba zdravilo TachoSil namestiti na površino primarnega zaprtja dure.

Zdravilo TachoSil v obliki že pripravljenega zvitka lahko uporabite tako pri odprtih operacijah kot minimalno invazivnih kirurških posegih. Potisnete ga lahko skozi 10-mm ali večjo odprtino ali s pomočjo trokarja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Corza Medical GmbH
Speditionstraße 21
40221 Düsseldorf
Nemčija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/04/277/001-005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 8. junij 2004
Datum zadnjega podaljšanja: 30. april 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKIH UČINKOVIN IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKIH UČINKOVIN IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca bioloških učinkovin

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

- **Uradna sprostitev serije**

V skladu s členom 114 Direktive 2001/83/ES z vsemi dopolnitvami in spremembami, serijo uradno sprostijo državni laboratorij ali laboratorij, določen v ta namen.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora PSUR za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

PRILOGA III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

TachoSil matriks z lepilom za tkiva
humani fibrinogen/humani trombin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En matriks na cm² vsebuje
humani fibrinogen 5,5 mg
humani trombin 2,0 i.e.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Konjski kolagen, humani albumin, riboflavin (E101), natrijev klorid, natrijev citrat (E331),
L-argininijev klorid

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Matriks z lepilom za tkiva

1 matriks velikosti 9,5 cm x 4,8 cm
2 matriksa velikosti 4,8 cm x 4,8 cm
1 matriks velikosti 3,0 cm x 2,5 cm
5 matriksov velikosti 3,0 cm x 2,5 cm
1 matriks v že pripravljenem zvitku velikosti 4,8 cm x 4,8 cm

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za epilezijsko uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Uporabite takoj po odprtju folijske vrečice. Ne sterilizirajte ponovno.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Corza Medical GmbH
Speditionstraße 21
40221 Düsseldorf
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/277/001 1 matriks velikosti 9,5 cm x 4,8 cm
EU/1/04/277/002 2 matriksa velikosti 4,8 cm x 4,8 cm
EU/1/04/277/003 1 matriks velikosti 3,0 cm x 2,5 cm
EU/1/04/277/004 5 matriksov velikosti 3,0 cm x 2,5 cm
EU/1/04/277/005 1 matriks v že pripravljenem zvitku velikosti 4,8 cm x 4,8 cm

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VREČICA IZ ALUMINIJASTE FOLIJE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

TachoSil matriks z lepilom za tkiva
humani fibrinogen/humani trombin
za epilezijsko uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 matriks velikosti 9,5 cm x 4,8 cm

1 matriks velikosti 4,8 cm x 4,8 cm

1 matriks velikosti 3,0 cm x 2,5 cm

1 matriks v že pripravljenem zvitku velikosti 4,8 cm x 4,8 cm

6. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT IZ POLIETILEN TEREFTALEATA

1. IME ZDRAVILA

TachoSil

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Corza Medical GmbH

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

TachoSil matriks z lepilom za tkiva humani fibrinogen/humani trombin

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo TachoSil in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo TachoSil
3. Kako uporabljati zdravilo TachoSil
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila TachoSil
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo TachoSil in za kaj ga uporabljamo

Kako deluje zdravilo TachoSil?

Rumena stran zdravila TachoSil vsebuje učinkovini fibrinogen in trombin. **Rumena** stran zdravila TachoSil je torej **učinkovita stran**. Ko učinkovita stran pride v stik s tekočinami (kot so kri, limfa ali fiziološka raztopina) se fibrinogen in trombin aktivirata in tvorita fibrinsko mrežo. To pomeni, da se zdravilo TachoSil prime na površino tkiva, kri koagulira (lokalna hemostaza) in tkivo se zapre. Zdravilo TachoSil nato v telesu postopoma razpade in popolnoma izgine.

Za kaj uporabljamo zdravilo TachoSil?

Zdravilo TachoSil uporabljamo med kirurškimi posegi za zaustavljanje lokalne krvavitve (hemostaza) in za zatesnitev tkivnih površin na notranjih organih pri odraslih in otrocih od 1 meseca starosti. Zdravilo TachoSil je indicirano tudi pri odraslih v nevrokirurgiji za podporo tesnjenju dure mater in preprečevanje uhajanja cerebrospinalne tekočine po nevrokirurškem posegu.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo TachoSil

Ne uporabljajte zdravila TachoSil

- če ste alergični na humani fibrinogen, humani trombin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo TachoSil je namenjeno le za lokalno uporabo in se ga ne sme vstaviti v žilo. V primeru nenamernega vnosa zdravila TachoSil v žilo se lahko pojavijo krvni strdki.

Po uporabi zdravila TachoSil se lahko pojavi alergijska reakcija. Simptomi lahko vključujejo koprivnico ali izpuščaj, podoben koprivnici, tiščanje ali nelagodje v prsnem košu, piskajoče dihanje ali nizek krvni tlak.

V primeru pojava katerega koli od teh simptomov, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

Če se po operaciji trebušne votline zdravilo TachoSil prilepi na bližnja tkiva, lahko na operiranem območju nastane zabrazgotinjeno tkivo. To lahko povzroči, da se površine v črevesu zlepijo skupaj, kar lahko privede do zapore črevesa.

Pri pripravi zdravil iz humane krvi ali plazme izdelovalec upošteva določene ukrepe za preprečevanje prenosa okužb na bolnika. Ti ukrepi obsegajo skrbno izbiro darovalcev krvi in plazme za izključitev možnih prenašalcev okužb ter testiranje posameznih darovanj in zbirov plazme na znake prisotnih virusov/okužb. Izdelovalci teh zdravil v postopke obdelave krvi prav tako vključujejo postopke, ki inaktivirajo ali odstranijo viruse. Kljub tem ukrepom pa pri uporabi zdravil, pripravljenih iz humane krvi ali plazme, možnosti prenosa okužb ni mogoče povsem izključiti. To velja tudi za neznane ali nove viruse in druge vrste okužb.

Uvedeni ukrepi so učinkoviti za viruse z ovojnico, kot so virus humane imunske pomanjkljivosti (HIV), virus hepatitisa B in virus hepatitisa C ter za virus brez ovojnice, virus hepatitisa A. Ti ukrepi pa imajo lahko le omejeno vrednost proti virusom brez ovojnice, kot je parvovirus B19. Okužba s parvovirusom B19 lahko resno ogroža nosečnice (okužba plodu) in posameznike z oslabljenim imunskim sistemom ali nekaterimi vrstami anemije (npr. srpastocelično anemijo ali hemolitično anemijo).

Druga zdravila in zdravilo TachoSil

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

3. Kako uporabljati zdravilo TachoSil

Zdravilo TachoSil vam bo namestil kirurg med kirurškim posegom. Količina uporabljenega zdravila TachoSil je odvisna od velikosti rane. Za zaustavitev krvavitve in za zatesnitev tkiva bo kirurg zdravilo TachoSil namestil na notranji organ. Zdravilo TachoSil bo nato sčasoma razpadlo in izginilo.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravilo TachoSil je izdelano iz beljakovinskih sestavin. Učinkovini sta izdelani iz humane krvi. Vsa zdravila, izdelana na osnovi humane krvi, lahko občasno povzročijo alergijske reakcije. V posameznih primerih se te alergijske reakcije lahko stopnjujejo do anafilaktičnega šoka.

Te alergijske reakcije se lahko še zlasti pojavijo, če se zdravilo TachoSil uporablja večkrat, ali če ste alergični na katero koli sestavino zdravila TachoSil.

Klinična študija je pokazala, da so se pri nekaterih bolnikih razvila protitelesa proti sestavinam zdravila TachoSil, vendar pa zaradi razvoja protiteles niso poročali o pojavu neželenih učinkov.

Pri nekaterih bolnikih lahko po operaciji in uporabi zdravila TachoSil nastane zabrazgotinjeno tkivo. Prav tako lahko pride do zapore črevesa in bolečin v trebuhu. Kot možno tveganje je prepoznani nastanek granuloma zaradi tujka. Pogostost teh vrst dogodkov ni znana (je ni mogoče oceniti na podlagi razpoložljivih podatkov). Vaš kirurg bo za zmanjšanje tveganja pred nanosom zdravila TachoSil očistil območje, ki ga bo operiral.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi

neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila TachoSil

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini poleg onake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo TachoSil

- Učinkovini sta humani fibrinogen (5,5 mg na cm²) in humani trombin (2,0 i.e. na cm²).
- Druge sestavine zdravila so konjski kolagen, humani albumin, riboflavin (E101), natrijev klorid, natrijev citrat (E331) in L-argininijev klorid.

Izgled zdravila TachoSil in vsebina pakiranja

Zdravilo TachoSil je kolagenski matriks z lepilom za tkiva, ki je na rumeni strani obložen s humanim fibrinogenom in humanim trombinom.

Zdravilo je na voljo v različnih velikostih in pakiranjih, ki vsebujejo do največ 5 enot:

Pakiranje z 1 matriksom velikosti 9,5 cm x 4,8 cm

Pakiranje z 2 matriksoma velikosti 4,8 cm x 4,8 cm

Pakiranje z 1 matriksom velikosti 3,0 cm x 2,5 cm

Pakiranje s 5 matriksi velikosti 3,0 cm x 2,5 cm

Pakiranje z 1 matriksom v že pripravljenem zvitku velikosti 4,8 cm x 4,8 cm

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Corza Medical GmbH
Speditionstraße 21
40221 Düsseldorf, Nemčija

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

NAVODILA ZA UPORABO

Pred odprtjem ovojnine preberite naslednje informacije:

Zdravilo TachoSil je pakirano sterilno, zato je pomembno:

- da uporabite *le* nepoškodovana pakiranja, ki še niso bila odprta (ponovna sterilizacija ni mogoča).
- da zunanjo aluminijasto ovojnino odpre *nesterilna oseba*.
- da stično sterilno ovojnino odpre *sterilna oseba*.
- da se zdravilo TachoSil uporabi *kmalu* po odprtju zunanje aluminijaste ovojnine.
- da se zdravilo TachoSil uporabi *takoj* po odprtju stične sterilne ovojnine.

Navodila

Zdravilo TachoSil uporabljajte le v sterilnih pogojih.

Ugotovite, katera velikost zdravila TachoSil je potrebna. Velikost potrebnega matriksa z lepilom za tkiva je odvisna od velikosti rane, vendar pa upoštevajte, da mora matriks segati od 1 do 2 cm preko robov rane. Če je potreben več kot en matriks, se morajo matriksi prekrivati. Za manjše rane, npr. pri minimalno invazivnem kirurškem posegu, priporočamo uporabo matriksov manjše velikosti (4,8 cm x 4,8 cm ali 3,0 cm x 2,5 cm) ali zdravilo TachoSil v že pripravljenem zvitku (4,8 cm x 4,8 cm). Če je zdravilo TachoSil preveliko, ga lahko obrežete in oblikujete, da se prilega rani.

1. Preden zdravilo TachoSil namestite na rano, morate rano nežno obrisati. Močno (pulzirajočo) krvavitev morate ustaviti kirurško.
2. Odprite stično sterilno ovojnino in iz nje vzemite matriks. Zdravilo TachoSil v obliki ploščatega matriksa predhodno navlažite s fiziološko raztopino in ga nato takoj namestite na rano (če je rana povsem vlažna zaradi krvi ali drugih tekočin, matriksa pred namestitvijo ni treba navlažiti). Zdravila TachoSil v obliki že pripravljenega zvitka pred nameščanjem preko trokarja ali odprtine **ne smete** navlažiti.
3. Po potrebi očistite kirurške instrumente, rokavice in sosednja tkiva. Zdravilo TachoSil se lahko prime na kirurške instrumente, rokavice ali sosednja tkiva, na katerih je kri. Upoštevajte, da lahko do lepljenja pride, če nezadostno očistite sosednja tkiva.
4. Če za dostop do rane uporabite trokar, mora biti njegova notranjost suha. Pred potiskom zdravila TachoSil v obliki že pripravljenega zvitka skozi trokar je priporočljivo odstraniti zgornji del trokarja.
5. Na rano namestite **rumeno, učinkovito stran** zdravila TachoSil. Zdravilo TachoSil nežno pritiskajte od 3 do 5 minut. Uporabite navlažene rokavice ali vlažno blazinico, da ostane zdravilo TachoSil na mestu. Pri minimalno invazivnem kirurškem posegu lahko matriks v že pripravljenem zvitku s pomočjo instrumentov odvijete na mestu namestitve. Odvito zdravilo TachoSil morate nato na mestu namestitve navlažiti z vlažno blazinico in držati na mestu z nežnim pritiskom od 3 do 5 minut.
6. Nežni pritisk previdno popustite po 3 do 5 minutah. Da se zdravilo TachoSil ne bi prijelo na navlažene rokavice ali blazinico in zato odstopilo z rane, ga lahko na enem koncu fiksirate na mestu, npr. s prijemalko. Matriks se v celoti razpusti (resorbira), zato morebitnih ostankov zdravila ni treba odstranjevati – vendar pa so poročali o nekaj primerih ostanka zdravila, ki je mogoče povzročil reakcijo proti tujku v obliki granuloma.

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.