

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TachoSil matrice pro tkáňové lepidlo

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden cm² TachoSilu obsahuje:

Fibrinogenum humanum	5,5 mg
Thrombinum humanum	2,0 IU

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Matrice pro tkáňové lepidlo

TachoSil je téměř bílá matrice pro tkáňové lepidlo. Léčivá strana matrice, která je pokryta fibrinogenem a trombinem, je označena žlutě.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

TachoSil je určen k podpůrné terapii v chirurgii ke zlepšení hemostázy u dospělých, k zvýšení tkáňového utěsnění, k podpoře nepropustnosti sutur v cévní chirurgii, když běžné techniky nejsou dostačující, a k podpůrnému utěsnění tvrdé pleny mozkové z důvodu prevence pooperačního úniku mozkomíšního moku po neurochirurgickém zákroku (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

TachoSil smí používat pouze zkušený chirurgové.

Množství přípravku TachoSil, které je třeba aplikovat, by mělo vždy záviset na zjištěné klinické potřebě pacienta. Množství přípravku TachoSil k použití je závislé na velikosti plochy rány.

Aplikace přípravku TachoSil musí být individuálně řízena ošetřujícím chirurgem. V klinických studiích se individuální dávka pohybovala mezi 1-3 jednotkami (9,5 cm x 4,8 cm), ale byla též zaznamenána aplikace až 10 jednotek. U malých ran například při minimálně invazivní chirurgii je vhodné použít matrice menších velikostí (4,8 cm x 4,8 cm nebo 3,0 cm x 2,5 cm) nebo předrolovanou matrici (v základním rozměru 4,8 cm x 4,8 cm).

Způsob a cesta podání

Pouze k epilezionálnímu podání. Nepoužívejte intravaskulárně.

Podrobnější pokyny viz bod 6.6.

Použití u dětí

Vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti se podávání přípravku TachoSil dětem a dospívajícím do 18 let věku nedoporučuje.

4.3 Kontraindikace

TachoSil nesmí být použit intravaskulárně.

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pouze k epilezionálnímu podání.

Nepoužívat intravaskulárně. V případě intravaskulární aplikace může dojít k tromboembolickým komplikacím s ohrožením života.

Specifické údaje o použití tohoto přípravku v chirurgii gastrointestinálních anastomóz nebyly získány.

Není známo, zda na účinnost přípravku TachoSil použitého k utěsnění tvrdé pleny mozkové nemá vliv nedávno provedená radioterapie.

Podobně jako u jiných přípravků obsahujících bílkoviny může dojít ke vzniku hypersenzitivních reakcí alergického typu. Příznaky hypersenzitivity zahrnují vyrážku, generalizovanou kopřivku, tísnivý pocit na hrudníku, sípání, hypotenzi a anafylaxi. Pokud se vyskytnou tyto příznaky, aplikace musí být okamžitě přerušena.

Aby se předešlo tkáňovým adhezím na nežádoucích místech, je třeba se ujistit, že tkáň mimo žádoucí místo aplikace jsou před použitím přípravku TachoSil dostatečně očištěny (viz bod 6.6). V souvislosti s použitím přípravku během chirurgických zákroků v oblasti dutiny břišní v blízkosti střev byly hlášeny případy adhezi ke gastrointestinálním tkáním, které vedly ke gastrointestinální obstrukci.

V případě šoku je nutno dodržovat standardní lékařské postupy pro léčbu šoku.

Standardní opatření zabráňující přenosu infekce v souvislosti s používáním léčivých přípravků vyrobených z lidské krve nebo plazmy zahrnují pečlivý výběr dárců, testování jednotlivých odběrových dávek krve a plazmy na specifické ukazatele infekce a účinné výrobní kroky odstraňující nebo deaktivující viry. Přes všechna tato opatření při přípravě léků vyráběných z lidské krve nebo plazmy nemůže být možnost přenosu infekce zcela vyloučena. Totéž platí pro jakékoli neznámé nebo vznikající viry nebo jiné patogeny.

Stanovená opatření jsou považována za účinná v souvislosti s obalenými viry, jako je virus lidské imunodeficience (HIV), virus hepatitidy typu B a virus hepatitidy typu C a neobalený virus hepatitidy typu A. Omezenou účinnost mají tato opatření u neobalených virů, jako je parvovirus B19. Infekce parvovirem B19 je velmi závažná zejména pro těhotné ženy (fetální infekce) a pro jedince se sníženou funkcí imunitního systému nebo jedince se zvýšenou erytropoézou (například hemolytická anemie).

Doporučuje se při každé aplikaci přípravku TachoSil zaznamenat jméno pacienta a číslo šarže přípravku, aby bylo možné zpětně přiřadit k pacientovi číslo použité šarže.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie sledující interakce přípravku TachoSil.

Matrice může být podobně jako jiné přípravky obsahující trombin denaturována kontaktem s roztoky obsahujícími alkohol, jód nebo těžké kovy (například antiseptické roztoky). Před aplikací přípravku TachoSil je tedy třeba tyto látky odstranit v maximální možné míře.

4.6 Těhotenství a kojení

Studie hodnotící bezpečnost použití přípravku TachoSil u těhotných nebo kojících žen nebyly provedeny. Experimentální studie na zvířatech nejsou dostatečné pro stanovení bezpečnosti tohoto přípravku v souvislosti s reprodukcí, vývojem embrya a fětu, průběhem těhotenství a perinatálním a postnatálním rozvojem.

Proto by měl být přípravek TachoSil podáván těhotným nebo kojícím ženám, jen pokud je to nezbytně nutné.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

U některých pacientů, kterým byla aplikována fibrinová pěna/hemostatika, může výjimečně dojít ke vzniku hypersenzitivity nebo alergických reakcí (které mohou zahrnovat dále uvedené stavy: angioedém, pálení a bodání v místě aplikace, bronchospasmus, třesavka, zčervenání, generalizovaná vyrážka, bolest hlavy, kopřivka, hypotenze, apatie, neklid, tachykardie, pocit sevření hrudníku, brnění, zvracení, sípání). V ojedinělých případech může dojít až k rozvoji anafylaktického šoku. Výše popsané alergické reakce se mohou objevit zvláště, je-li přípravek použit opakovaně nebo při přecitlivělosti na jakoukoli složku přípravku.

Imunogenicita:

Vzácně se mohou vytvořit protilátky na přípravky s fibrinovou pěnou/hemostatickým přípravkem. Avšak v klinickém hodnocení přípravku TachoSil v chirurgii jater, ve kterém se u pacientů sledovala tvorba protilátek, se u 26 % z 96 hodnocených pacientů léčených pomocí přípravku TachoSil vytvořily protilátky proti koňskému kolagenu. Protilátky proti koňskému kolagenu, které se u některých pacientů po použití přípravku TachoSil vytvořily, nebyly reaktivní s lidským kolagenem. U jednoho pacienta se vyvinuly protilátky proti lidskému fibrinogenu. Nevyskytly se žádné nežádoucí účinky, které by souvisely s tvorbou protilátek proti lidskému fibrinogenu nebo koňskému kolagenu. K dispozici je velmi málo klinických dat týkajících se opakovaného kontaktu s přípravkem TachoSil. V rámci studie se do opakovaného kontaktu s tímto přípravkem dostali dva pacienti a ti nehlásili žádné nežádoucí účinky zprostředkované imunitou. Stav jejich protilátek proti kolagenu nebo fibrinogenu však není znám.

V případě intravaskulární aplikace může dojít k tromboembolickým komplikacím (viz bod 4.4).

Informace o bezpečnosti přípravku Tachosil z hlediska možného přenosu virových onemocnění se nachází v bodu 4.4.

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní údaje o přípravku TachoSil obecně odrážejí pooperační komplikace, které se vyskytly při chirurgických postupech použitých v klinické studii, a v souvislosti se základním onemocněním pacienta.

Údaje z osmi kontrolovaných klinických studií provedených držitelem rozhodnutí o registraci vedly ke vzniku uceleného souboru dat. V začleněných analýzách bylo 997 pacientů léčeno přípravkem TachoSil a 984 pacientům byla podána srovnávací léčba. Z praktických důvodů (srovnání standardní chirurgické léčby a standardní hemostatické léčby) nebylo možné použít v klinických studiích s přípravkem TachoSil zaslepení. Proto byly klinické studie provedeny jako otevřené studie.

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

Po uvedení přípravku TachoSil na trh byly v souvislosti s tímto přípravkem hlášeny následující nežádoucí účinky. Četnost výskytu všech příhod uvedených níže byla stanovena jako není známa (nelze ji odhadnout z dostupných dat).

Třída orgánových systémů	Četnost výskytu není známa
Poruchy imunitního systému	Anafylaktický šok, hypersenzitivita
Cévní poruchy	Trombóza
Gastrointestinální poruchy	Intestinální obstrukce (při chirurgických zákrocích v oblasti dutiny břišní)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Adheze

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina:

Lokální hemostatikum, ATC kód: B02BC30

TachoSil obsahuje fibrinogen a trombin tvořící suchý potah na povrchu kolagenové matrice. Při kontaktu matrice s tělní tekutinou (např. krev, lymfa, fyziologický roztok) léčivé složky potahu se rozpustí a částečně rozptýlí na povrch rány. Následuje fibrinogen-trombinová reakce, která zahájí poslední fázi koagulace krve. Fibrinogen je přeměněn na fibrinové monomery spontánně polymerizující ve fibrinovou sraženinu, která upevní kolagenovou matici těsně k povrchu rány. Fibrin je potom sesíťován endogenním faktorem XIII, čímž vznikne pevná, mechanicky stabilní síť s dobrými adhesivními vlastnostmi, která poskytuje také utěsnění.

Klinické studie sledující hemostázu byly provedeny u celkem 240 pacientů (119 TachoSil, 121 argonový paprsek), kteří podstoupili částečnou resekci jater a u 185 pacientů (92 TachoSil, 93 standardní chirurgická léčba), kteří podstoupili chirurgické odstranění povrchového nádoru ledvin. Další kontrolovaná klinická studie u 119 pacientů (62 TachoSil, 57 hemostatické lepidlo) prokázala tkáňové utěsnění, hemostázu a podporu pevnosti sutury u pacientů, kteří podstoupili kardiovaskulární chirurgický výkon. Tkáňové utěsnění v plicní chirurgii bylo zkoumáno ve dvou kontrolovaných klinických studiích u pacientů, kteří podstoupili plicní chirurgický výkon. První kontrolovaná klinická studie sledující tkáňové utěsnění v plicní chirurgii nepřinesla důkaz o zlepšení ve srovnání se standardní terapií, měřeno unikajícím vzduchem, protože do studie byla zařazena velká skupina pacientů (53%) bez úniku vzduchu. Druhá klinická studie sledující tkáňové utěsnění u 299 pacientů (149 TachoSil, 150 standardní chirurgická léčba) s prokázaným intraoperačním únikem vzduchu dokumentovala zlepšení po použití přípravku TachoSil ve srovnání se standardní léčbou.

Účinnost přípravku TachoSil byla hodnocena v randomizované kontrolované studii u 726 pacientů (362 léčených přípravkem TachoSil a 364 kontrolních osob), kteří podstoupili chirurgický zákrok na spodině lebeční a u nichž byl tento přípravek použit jako doplněk k sutuře pro utěsnění tvrdé pleny mozkové, přičemž ukazatelem účinnosti, změřeným pooperačně, byl ověřený únik mozkomíšního moku (CSF) nebo pseudomeningokéla nebo selhání léčby během chirurgického zákroku. V této studii se neprokázalo zlepšení ve srovnání se standardními léčebnými postupy (ke kterým patřily sutura, duroplastika a fibrinová a polymerová tkáňová lepidla nebo jejich kombinace). Počet pacientů, u nichž se vyskytly příhody, které byly ukazatelem účinnosti, činil 25 (6,9 %) u pacientů s přípravkem TachoSil a 30 (8,2 %) u pacientů léčených standardními postupy, z čehož vyplývá míra pravděpodobnosti 0,82 (95% IS: 0,47, 1,43). Avšak 95% intervaly spolehlivosti výsledků míry pravděpodobnosti naznačily, že TachoSil má podobnou účinnost jako současné postupy. V této studii byly hodnoceny dvě techniky aplikace přípravku TachoSil: aplikace přípravku TachoSil na tvrdou plenu mozkovou a aplikace přípravku TachoSil na obě strany tvrdé pleny mozkové. Druhou metodu výsledky nepodpořily. Bylo zjištěno, že TachoSil je dobře snášen a je bezpečný při použití v neurochirurgii jako doplněk na uzávěr tvrdé pleny mozkové.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

TachoSil je určen pouze k epilezionálnímu použití. Intravaskulární aplikace je kontraindikována. Intravaskulární farmakokinetické studie nebyly tudíž u lidí prováděny. Fibrinová lepidla/hemostatika jsou metabolizována stejným způsobem jako endogenní fibrin, tedy fibrinolýzou a fagocytózou.

Studie na zvířatech prokázaly po aplikaci přípravku na plochu rány biodegradaci přípravku TachoSil, kdy po 13 týdnech byl ještě identifikován malý zbytek matrice. Ke kompletní degradaci přípravku TachoSil došlo u některých zvířat do 12 měsíců po aplikaci na ránu na játrech, avšak u jiných zvířat byly stále pozorovány malé zbytky. Degradace byla spojena s infiltrací granulocytů a tvorbou resorpční granulační tkáně kdy došlo k opouzdření postupně se rozkládajícího zbytku přípravku TachoSil. Ve studiích na zvířatech nebyla prokázána lokální nesnášenlivost.

Zkušenosti u lidí ukázaly izolované případy, kdy byla náhodně pozorována přítomnost zbytků přípravku bez příznaků funkčního poškození.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie toxicity po podání jedné dávky provedené u různých druhů zvířat neprokázaly žádné příznaky akutní toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Koňský kolagen
Lidský albumin
Riboflavin (E 101)
Chlorid sodný
Dihydrát natrium-citrátu(E331)
Arginin-hydrochlorid

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Po otevření plastového sáčku musí být TachoSil použit okamžitě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Jedna matrice pro tkáňové lepidlo je balena v PET-GAG blistru hermeticky uzavřeném polakovanou PE folií. Blistr je vložen do zataveného sáčku z hliníkové fólie společně s vysušujícím sáčkem. Hliníkový sáček je balen v krabičce.

Velikosti balení:

Balení s 1 kusem matrice – 9,5 cm x 4,8 cm

Balení s 2 kusy matrice – 4,8 cm x 4,8 cm

Balení s 1 kusem matrice – 3,0 cm x 2,5 cm

Balení s 5 kusy matrice – 3,0 cm x 2,5 cm

Balení s 1 kusem předrolované matrice – 4,8 cm x 4,8 cm

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

TachoSil je dodáván ve sterilním balení, a tudíž s ním musí být podle toho zacházeno. Používejte pouze nepoškozená balení. Je-li balení již jednou otevřeno, není možné přípravek znovu sterilizovat. Zevní obal z hliníkové fólie je možné otevřít v nesterilní části operačního traktu. Vnitřní sterilní blistr smí být otevřen pouze v prostředí sterilního operačního sálu. TachoSil musí být použit bezprostředně po otevření vnitřního sterilního obalu.

TachoSil se používá ve sterilních podmínkách. Před aplikací musí být okolí rány očištěno např. od krve, dezinfekčních roztoků a jiných tekutin. Po vyjmutí běžného, plochého přípravku Tachosil ze sterilního obalu musí být zvlhčen fyziologickým roztokem a pak ihned aplikován. Žlutá léčivá strana matrice se přikládá ke krvácejícímu povrchu a jemným tlakem se na něj přitiskne a přidrží po dobu 3-5 minut. Tento postup umožní snadné přilnutí přípravku TachoSil k povrchu rány.

Po vyjmutí předrolovaného přípravku Tachosil ze sterilního obalu musí být ihned aplikován trokarem **bez** předchozího navlhčení. Po rozvinutí matrice se žlutá léčivá strana matrice přiloží ke krvácejícímu povrchu za použití např. druhých sterilních chirurgických kleští a jemným tlakem přes vlhkou roušku se na něj přitiskne a přidrží po dobu 3-5 minut. Tento postup umožní snadné přilnutí přípravku TachoSil k povrchu rány.

Tlak provádíme navlhčenou rukavicí nebo vlhkou rouškou. Kolagen má silnou afinitu ke krvi, proto může TachoSil přilnout také ke krvi znečištěným nástrojům, rukavicím nebo okolním tkáním. Tomu lze zabránit tím, že před aplikací očístíme chirurgické nástroje, rukavice a okolní tkáň. Je třeba si uvědomit, že nedostatečné očištění okolních tkání může způsobit adheze (viz bod 4.4). Rukavice nebo vlhkou roušku tisknoucí Tachosil k ráně musíme odstraňovat opatrně. Odlepení přípravku TachoSil od rány zabráníme tak, že ji v požadovaném místě přidržíme například chirurgickými kleštěmi.

Jedná-li se o silné krvácení, lze TachoSil použít bez předchozího navlhčení. Přesto jej ale musíte jemně přitisknout k ráně a přidržet po dobu 3-5 minut.

Léčivá strana přípravku TachoSil musí být aplikována tak, aby matrice přesahovala okraj rány o 1-2 cm. Použijete-li více než jednu matici, musí se překrývat. Je-li matrice příliš velká, lze ji oříznutím upravit. Tento materiál lze také tvarovat.

V neurochirurgii by se měl TachoSil aplikovat na primární uzávěr tvrdé pleny mozkové.

Předrolovaný přípravek TachoSil může být použit pro oba chirurgické způsoby použití, při otevřeném chirurgickém zákroku a i při miniinvazivním chirurgickém zákroku. Velikost předrolované matrice odpovídá velikosti trokaru 10 mm a více.

Všechny nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/04/277/001-005

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. června 2004

Datum posledního prodloužení registrace: 8. června 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

30. 3.2016

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.