

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TachoSil Versiegelungsmatrix

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

TachoSil enthält pro cm²:

Fibrinogen vom Menschen 5,5 mg.

Thrombin vom Menschen 2,0 I.E.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Versiegelungsmatrix

TachoSil ist eine gelblich-weiße Versiegelungsmatrix. Die aktive Seite der Matrix, die mit Fibrinogen und Thrombin beschichtet ist, ist mit gelber Farbe gekennzeichnet.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

TachoSil wird bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von 1 Monat zur unterstützenden Behandlung in der Chirurgie zur Verbesserung der Hämostase, zur Unterstützung der Gewebeerseigerung und zur Nahtsicherung in der Gefäßchirurgie angewendet, wenn Standardtechniken insuffizient sind.

TachoSil wird bei Erwachsenen zur unterstützenden Versiegelung der Dura mater angewendet, um postoperative Liquorleckagen nach neurochirurgischen Eingriffen zu vermeiden (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Verwendung von TachoSil ist erfahrenen Chirurgen vorbehalten.

Dosierung

Die Verwendung von TachoSil ist erfahrenen Chirurgen vorbehalten.

Die Menge des zu verwendenden TachoSils sollte sich stets nach der zugrunde liegenden klinischen Situation des Patienten richten.

Die Menge des zu verwendenden TachoSils hängt von der Größe der Wundfläche ab.

Die Anwendung von TachoSil durch den behandelnden Chirurgen muss individuell angepasst werden. In klinischen Studien schwankten die individuellen Dosen typischerweise zwischen 1–3 Stück (9,5 cm × 4,8 cm). Über die Anwendung von bis zu 10 Stück wurde berichtet. Für kleinere Wunden, z. B. in der minimal-invasiven Chirurgie wird die Verwendung der kleineren Matrizes (4,8 cm × 4,8 cm oder 3,0 cm × 2,5 cm) oder der vorgerollten Matrix (basierend auf einer Matrix von 4,8 cm × 4,8 cm) empfohlen.

Art der Anwendung

Nur zur epiläsionalen Anwendung. Nicht intravaskulär anwenden.

Für genauere Anweisungen siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

TachoSil darf nicht intravaskulär angewendet werden.

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Nur zur epiläsionalen Anwendung.

Nicht intravaskulär anwenden. Bei intravaskulärer Anwendung kann es zu lebensbedrohlichen thromboembolischen Komplikationen kommen.

Spezifische Daten zur Anwendung des Produktes bei gastrointestinalen Anastomosen liegen nicht vor.

Es ist nicht bekannt, ob eine kürzlich erfolgte Strahlentherapie die Wirksamkeit von TachoSil bei der Dura mater-Versiegelung beeinflusst.

Wie bei jedem eiweißhaltigen Präparat ist das Auftreten von allergischen Reaktionen möglich. Zeichen allergischer Reaktionen sind Urtikaria, generalisierte Urtikaria, Enggefühl im Brustkorb, Atemgeräusche, Hypotension und Anaphylaxie. Bei Auftreten dieser Symptome muss die Anwendung sofort abgesetzt werden.

Um die Entwicklung von Gewebeerklebungen an unerwünschten Stellen zu vermeiden, muss sichergestellt werden, dass die unmittelbare Umgebung der zu behandelnden Stelle vor der Anwendung von TachoSil sorgfältig gereinigt wird (siehe Abschnitt 6.6). Bei der Anwendung des Produkts während bauchchirurgischer Operationen in unmittelbarer anatomischer Nähe des Darms wurde über gastrointestinale Verklebungen berichtet, die zur Obstruktion im Gastrointestinaltrakt führten.

Im Falle eines Schocks sind die gängigen medizinischen Maßnahmen der Schockbehandlung durchzuführen.

Standardmethoden zur Vermeidung von Infektionen, die aus der Anwendung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt sind, resultieren, beinhalten die Auswahl von Spendern, das Screening von individuellen Spenden und Plasmapools auf spezifische Marker von Infektionen und die Einbeziehung effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung/Entfernung von Viren. Trotzdem kann die Möglichkeit der Übertragung infektiöser Agenzien bei der Anwendung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt wurden, nicht völlig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für unbekannt oder neu entstehende Viren oder andere Pathogene.

Die angewendeten Maßnahmen gelten als effektiv gegenüber behüllten Viren, wie HIV, HBV und HCV und dem nicht behüllten Virus HAV. Die angewendeten Maßnahmen sind bei nicht behüllten Viren, wie dem Parvovirus B19, möglicherweise von begrenzter Wirksamkeit. Infektionen mit Par-

vovirus B19 können für Schwangere (fetale Infektion) und für Personen mit Immunschwäche oder gesteigerter Erythropoese (z. B. hämolytische Anämie) schwerwiegende Folgen haben.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Ähnlich wie bei vergleichbaren Arzneimitteln oder Thrombinlösungen, kann die Versiegelungsmatrix durch alkohol-, jod- oder schwermetallhaltige Lösungen (z. B. antiseptische Lösungen) denaturiert werden. Solche Substanzen sollten so weit wie möglich vor Applikation der Versiegelungsmatrix entfernt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Sicherheit von TachoSil bei Verwendung während der Schwangerschaft oder Stillzeit wurde in kontrollierten klinischen Studien nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien reichen nicht aus, um die Sicherheit hinsichtlich der Fortpflanzung, der Entwicklung des Embryos oder Feten, des Gestationsverlaufes und der peri- und postnatalen Entwicklung zu bewerten.

Deshalb sollte TachoSil bei Schwangeren und Stillenden nur bei strenger Indikationsstellung angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Bei Patienten, die mit Fibrinkleber/Hämostatika behandelt wurden, kann es in seltenen Fällen zu Hypersensitivität oder allergischen Reaktionen kommen (inklusive Angioödem, Brennen und Stechen an der Applikationsstelle, Bronchospasmus, Schüttelfrost, Flush, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerz, Nesselausschlag, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Ruhelosigkeit, Tachykardie, Enggefühl in der Brust, Kribbeln, Erbrechen, keuchende Atmung). In Einzelfällen können diese Reaktionen bis zur schweren Anaphylaxie führen. Derartige Reaktionen können insbesondere bei wiederholter Anwendung oder bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber einem der Bestandteile des Präparates auftreten.

Immunogenität

Antikörper gegen Komponenten von Fibrinkleberprodukten/Hämostatika können in seltenen Fällen auftreten.

Allerdings konnten in einer klinischen Studie mit TachoSil bei Leberoperationen, in denen die Patienten hinsichtlich der Bildung von Antikörpern untersucht wurden, bei 26 % der 96 mit TachoSil behandelten und getesteten Patienten, eine Bildung von Antikörpern gegen Pferdecollagen nachgewiesen werden. Die Pferdecollagen-Antikörper, die sich in einigen Patienten bildeten, nachdem sie mit TachoSil behandelt wurden,

reagierten nicht mit humanem Kollagen. Ein Patient entwickelte Antikörper gegen humanes Fibrinogen.

Es gab keine unerwünschten Ereignisse, die auf die Bildung von Antikörpern gegen humanes Fibrinogen oder Pferdekollagen zurückzuführen waren.

Es liegen nur sehr begrenzte klinische Daten zu einer erneuten Exposition mit TachoSil vor. Zwei Patienten wurden in einer klinischen Studie mit TachoSil re-exponiert und zeigten keine immunbezogenen unerwünschten Ereignisse. Allerdings ist ihr Antikörper-Status bezüglich Kollagen oder Fibrinogen nicht bekannt.

Bei intravaskulärer Anwendung kann es zu thromboembolischen Komplikationen kommen (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurden einige Fälle berichtet, bei denen Produktreste eine Fremdkörperreaktion in Form eines Granuloms verursacht haben könnten.

Virale Sicherheit siehe unter Abschnitt 4.4.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von TachoSil spiegelt die mit den im Rahmen der klinischen Studien durchgeführten chirurgischen Eingriffen allgemein einhergehenden postoperativen Komplikationen sowie die Grunderkrankung der Patienten wider.

Die Daten aus acht kontrollierten klinischen Studien, die der Zulassungsinhaber durchgeführt hat, wurden in einem Datenpaket gepoolt. In die Analyse wurden 997 mit TachoSil behandelte Patienten und 984 Patienten mit einer vergleichenden Behandlung einbezogen. Aus praktischen Gründen (Vergleich zur chirurgischen Standardversorgung und Standardblutstillung) war eine Verblindung in den TachoSil-Studien nicht möglich, folglich wurden diese in einem offenen Design durchgeführt.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden nach der Zulassung berichtet. Die Häufigkeit der unten aufgelisteten Nebenwirkungen wurden als „Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)“ kategorisiert.

Systemorganklasse	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktischer Schock, Überempfindlichkeit
Gefäßkrankungen	Thrombose
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Darmverschluss (in der Bauchchirurgie)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Adhäsionen, Bildung eines Fremdkörpergranuloms

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige

von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59

63225 Langen

Tel: +49 6103 77 0

Fax: +49 6103 77 1234

Website: www.pei.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lokales Hämostatikum, ATC Code: B02BC30

TachoSil enthält Fibrinogen und Thrombin als trockene Beschichtung auf der Oberfläche einer Kollagenmatrix. Im Kontakt mit physiologischen Flüssigkeiten, z. B. mit Blut, Lymphe oder physiologischer Kochsalzlösung lösen sich die Komponenten der Beschichtung und diffundieren zum Teil in die Wundoberfläche. Die dann einsetzende Fibrinogen-Thrombin-Reaktion initiiert die letzte Phase der physiologischen Blutgerinnung. Hierbei wird Fibrinogen in Fibrinmonomere umgewandelt, welche spontan zu einem Fibringerinnsel polymerisieren, das die Kollagenmatrix fest mit der Wundoberfläche verbindet. Durch endogen vorhandene Faktor XIII wird dann Fibrin vernetzt, wobei sich ein festes, mechanisch stabiles Netzwerk mit guten adhäsiven Eigenschaften bildet, wodurch zudem eine Versiegelung gewährleistet wird.

In klinischen Studien an insgesamt 240 Patienten (119 TachoSil, 121 Argon-Beamer) mit Leberteilresektion und 185 Patienten (92 TachoSil, 93 chirurgischer Standardeingriff) mit Resektion eines oberflächlichen Nierentumors wurde die Wirksamkeit bei der Blutstillung belegt. Mit einer weiteren, kontrollierten Studie wurde bei herzchirurgischen Eingriffen an 119 Patienten (62 TachoSil, 57 blutstillendes Vlies) die Versiegelung, Blutstillung und Nahtsicherung nachgewiesen. Die Gewebeerseiegelung bei chirurgischen Eingriffen an der Lunge wurde in 2 kontrollierten Studien untersucht. In der ersten Studie konnte die Überlegenheit von TachoSil gegenüber der Standardbehandlung auf Grund des Einschlusses einer großen Patientenzahl (53 %) ohne Luftfistel nicht dargestellt werden. Hingegen konnte in der zweiten Studie, in der die Gewebeerseiegelung an 299 Patienten (149 TachoSil, 150 chirurgischer Standardeingriff) untersucht wurde, die Überlegenheit von TachoSil gegenüber der Standardversorgung von intraoperativ aufgetretenen Luftfisteln gezeigt werden.

Die Wirksamkeit von TachoSil wurde in einer randomisierten, kontrollierten Studie mit 726 Patienten untersucht (362 waren der TachoSil-Gruppe, 364 der Kontrollgruppe zugeordnet), die sich einer Schädelbasisoperation unterziehen mussten. TachoSil

wurde unterstützend zur Versiegelung der Dura mater eingesetzt. Die Wirksamkeit wurde postoperativ an auftretenden Liquorleckagen (CSF) oder Pseudomeningozelen oder dem Scheitern der Behandlung während der Operation getestet. Eine Überlegenheit gegenüber der gängigen Praxis (die Nähen, Duraplastik und Fibrin- und Polymerkleber oder eine Kombination von diesen beinhaltete) konnte in dieser Studie nicht gezeigt werden. Postoperative Liquorleckagen, Pseudomeningozelen oder ein Behandlungsversagen wurde bei 25 (6,9 %) der mit TachoSil behandelten Patienten beziehungsweise 30 (8,2 %) der nach gängiger Praxis behandelten Patienten beobachtet, bei einer Odds Ratio von 0,82 (95 % CI: 0,47, 1,43). Das 95 %-Konfidenzintervall der Odds Ratio zeigte, dass TachoSil eine ähnliche Wirksamkeit gegenüber der gängigen Praxis aufwies. In dieser Studie wurden zwei Anwendungstechniken für TachoSil bewertet: Anwendung von TachoSil auf der Dura und Anwendung von TachoSil auf beiden Seiten der Dura. Die Ergebnisse unterstützten die zweite Methode nicht. TachoSil wurde gut und sicher bei der unterstützenden Versiegelung der Dura mater in der Neurochirurgie vertragen.

Kinder und Jugendliche

Es liegen nur begrenzte Daten zur Unterstützung der Sicherheit und Wirksamkeit von TachoSil bei Kindern und Jugendlichen vor. In klinischen Studien wurden insgesamt 36 pädiatrische Patienten im Alter von 0–13 Jahren im Rahmen eines leberchirurgischen Eingriffs mit TachoSil behandelt. Eine Studie wurde nach Aufnahme von 16 der geplanten 40 Patienten vorzeitig beendet. In einer weiteren Studie wurden 8 pädiatrische Patienten in einen Studienarm mit vergleichendem Studiendesign aufgenommen, zusätzliche 12 Patienten wurden in einem offenen Studienarm behandelt.

Es liegen keine validen Daten zur Immunität vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

TachoSil ist nur epiläsional anzuwenden. Intravaskuläre Anwendung ist kontraindiziert. Infolgedessen wurden keine pharmakokinetischen Studien am Menschen durchgeführt.

Fibrinkleber/Hämostatika werden auf die gleiche Weise wie endogenes Fibrin durch Fibrinolyse und Phagozytose metabolisiert.

In tierexperimentellen Untersuchungen wird TachoSil nach Aufbringen auf eine Wundoberfläche mit wenigen Überbleibseln nach 13 Wochen biologisch abgebaut. In manchen Tieren wurde ein kompletter Abbau von TachoSil 12 Monate nach der Anwendung an einer Leberwunde beobachtet, während bei anderen noch kleine Reste gefunden wurden. Der Abbau war von einer Infiltration mit Granulozyten und der Bildung von resorptivem Granulationsgewebe begleitet, das die abgebauten Überreste von TachoSil umschloss. Es wurden keine Hinweise auf eine lokale Unverträglichkeit in Tierversuchen beobachtet.

Aus der Erfahrung am Menschen sind Einzelfälle einer zufälligen Auffindung von Überresten bekannt, ohne Anzeichen einer funktionellen Beeinträchtigung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizitätsstudien mit Einzeldosen an verschiedenen Tierspezies lassen keine Zeichen eines akuten toxischen Effektes erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kollagen vom Pferd
 Albumin vom Menschen
 Riboflavin (E 101)
 Natriumchlorid
 Natriumcitrat (E 331)
 L-Arginin-Hydrochlorid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

TachoSil sofort nach Öffnen der äußeren Folie verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Versiegelungsmatrix ist in einen PET-GAG-Bliester verpackt, der mit einer beschichteten Polyethylenfolie versiegelt ist. Der Bliester ist in ein Sachet aus Aluminiumverbundfolie eingepackt und mit einem beigelegten Trocknungsmittel in einer Faltschachtel verpackt.

Packungsgrößen

Packung mit 1 Matrix zu 9,5 cm × 4,8 cm.
 Packung mit 2 Matrices zu je 4,8 cm × 4,8 cm.
 Packung mit 1 Matrix zu 3,0 cm × 2,5 cm.
 Packung mit 5 Matrices zu je 3,0 cm × 2,5 cm.
 Packung mit 1 vorgerollter Matrix zu 4,8 cm × 4,8 cm.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

TachoSil ist gebrauchsfertig in sterilen Packungen verpackt und muss entsprechend gehandhabt werden. Nur unbeschädigte Packungen verwenden. Resterilisation bereits geöffneter Packungen ist nicht möglich. Die äußere Aluminiumverbundfolie kann im nicht-sterilen Bereich des Operationsraumes geöffnet werden. Der innere sterile Bliester muss im sterilen Bereich des Operationsraumes geöffnet werden. TachoSil ist sofort nach Öffnen der inneren sterilen Verpackung zu verwenden.

TachoSil wird unter sterilen Bedingungen angewendet. Vor Anwendung sollte die Wundfläche gereinigt werden z. B. von Blut, Desinfektionsmitteln und anderen Flüssig-

keiten. Nach Entnahme von herkömmlichem, planem TachoSil aus der sterilen Packung sollte es mit Kochsalzlösung angefeuchtet und dann sofort appliziert werden. Die gelbe, aktive Seite der Matrix wird auf die blutende/sickernde Oberfläche aufgelegt und mit leichtem Druck über einen Zeitraum von 3 bis 5 Minuten angedrückt. Dies ermöglicht eine einfache Verklebung von TachoSil mit der Wundoberfläche.

Nach Entnahme des vorgerollten TachoSils aus der sterilen Packung sollte es sofort durch den Trokar angewendet werden, **ohne** vorher befeuchtet zu werden. Während des Entrollens wird die gelbe, aktive Seite der Matrix auf die blutende/sickernde Oberfläche aufgelegt, z. B. mithilfe gereinigter Pinzetten, und mit einer feuchten Kompresse unter leichtem Druck für 3 bis 5 Minuten angedrückt. Dies ermöglicht eine einfache Verklebung von TachoSil mit der Wundoberfläche.

Der Druck wird mit befeuchteten Handschuhen oder einer befeuchteten Kompresse ausgeübt. Aufgrund der hohen Affinität des Kollagens zu Blut kann TachoSil auch an mit Blut benetzten chirurgischen Instrumenten, Handschuhen oder umgebendem Gewebe haften. Dies kann durch Reinigen der chirurgischen Instrumente und der Handschuhe sowie der umgebenden Gewebe vor der Anwendung verhindert werden. Hervorzuheben ist, dass das Versäumen einer angemessenen Reinigung/Trocknung der umgebenden Gewebe Verklebungen verursachen kann (siehe Abschnitt 4.4). Nachdem TachoSil auf die Wunde geklebt wurde, müssen Handschuhe oder Kompresse vorsichtig entfernt werden. Um zu verhindern, dass sich TachoSil ablöst, kann es an einem Ende, z. B. mit einer Pinzette, festgehalten werden.

Alternativ, z. B. im Falle stärkerer Blutungen, kann TachoSil ohne Vorbefeuchten, unter leichtem Druck für 3 bis 5 Minuten, auf die Wunde appliziert werden.

Die aktive Seite von TachoSil sollte 1 bis 2 cm über die Wundränder hinaus reichen. Werden mehr als eine Matrix benötigt, so sollten diese überlappend aufgelegt werden. Wenn die Matrix zu groß ist, kann TachoSil auf die passende Größe zugeschnitten und angepasst werden.

In der Neurochirurgie soll TachoSil nur zuoberst auf dem primären Duraverschluss angewendet werden.

Vorgerolltes TachoSil kann in der offenen Chirurgie und in der minimal-invasiven Chirurgie angewendet werden. Es passt durch einen Zugang oder Trokar mit mindestens 10 mm Innendurchmesser.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Corza Medical GmbH
 Speditionstraße 21
 40221 Düsseldorf
 Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/277/001-005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 08.06.2004

Datum der letzten Verlängerung:
 30.04.2009

10. STAND DER INFORMATION

März 2023

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

1 10 7 1 0 1 8 59

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt