

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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 Gewebersiegelung 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 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 x 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 x 4,8 cm oder 3,0 cm x 2,5 cm) oder der vorgerollten Matrix (basierend auf einer Matrix von 4,8 cm x 4,8 cm) empfohlen.

Eine korrekte Handhabung und Anwendung des Produkts ist erforderlich. Es wurden einige Fälle von Verklebungen (siehe Abschnitt 4.4) und von Problemen mit der Verklebung des Produkts gemeldet (siehe Abschnitt 4.8 und Abschnitt 6.6).

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.

Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen

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.

Allergische Reaktionen

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

Verklebungen

Um die Entwicklung von Gewebeverklebungen 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 Darmes wurde über gastrointestinale Verklebungen berichtet, die zur Obstruktion im Gastrointestinaltrakt führten.

Übertragbare Erreger

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 Parvovirus 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, Engegefühl 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 Pferdekollagen nachgewiesen werden. Die Pferdekollagen-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
Gefäßerkrankungen	Thrombose
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Darmverschluss (in der Bauchchirurgie)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Adhäsionen Bildung eines Fremdkörpergranuloms Probleme mit der Verklebung des Produkts Probleme mit der Nicht-Verklebung des Produkts

Es wurden einige Fälle von Nicht-Verklebung des Produkts in Form von mangelnder Verklebung/mangelnder Wirksamkeit gemeldet. Eine korrekte Handhabung und Anwendung des Produkts ist erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 6.6)

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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem 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 vorhandenen 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 Gewebeversiegelung 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 Gewebeversiegelung 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 getragen.

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 Immunogenität 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-Blister verpackt, der mit einer beschichteten Polyethylenfolie versiegelt ist. Der Blister 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 x 4,8 cm.

Packung mit 2 Matrizes zu je 4,8 cm x 4,8 cm.

Packung mit 1 Matrix zu 3,0 cm x 2,5 cm.

Packung mit 5 Matrizes zu je 3,0 cm x 2,5 cm.

Packung mit 1 vorgerollter Matrix zu 4,8 cm x 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 Operationssaales geöffnet werden. Der innere sterile Blister muss im sterilen Bereich des Operationssaales 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 Flüssigkeiten. 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 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

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

- **Staatliche Chargenfreigabe**

Gemäß Artikel 114 der Richtlinie 2001/83/EG in der jeweils gültigen Fassung, wird die amtliche Chargenfreigabe von einem amtlichen Arzneimittelkontrolllabor oder einem zu diesem Zweck benannten Labor vorgenommen.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt PSURs für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

SCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TachoSil Versiegelungsmatrix
Fibrinogen vom Menschen/Thrombin vom Menschen

2. WIRKSTOFFE

Jede Matrix enthält pro cm²:
Fibrinogen vom Menschen 5,5 mg.
Thrombin vom Menschen 2.0 I.E.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Versiegelungsmatrix.

1 Matrix zu 9,5 cm x 4,8 cm
2 Matrizes zu 4,8 cm x 4,8 cm
1 Matrix zu 3,0 cm x 2,5 cm
5 Matrizes zu 3,0 cm x 2,5 cm
1 vorgerollte Matrix zu 4,8 cm x 4,8 cm

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur epiläsionalen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nach Öffnen der äußeren Folie sofort verwenden. Nicht resterilisieren.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Produkt oder Abfallmaterial sind entsprechend der lokalen Anforderungen zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Corza Medical GmbH
Speditionstraße 21
40221 Düsseldorf, Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/277/001 1 Matrix zu 9,5 cm x 4,8 cm
EU/1/04/277/002 2 Matrizes zu 4,8 cm x 4,8 cm
EU/1/04/277/003 1 Matrix zu 3,0 cm x 2,5 cm
EU/1/04/277/004 5 Matrizes zu 3,0 cm x 2,5 cm
EU/1/04/277/005 1 vorgerollte Matrix zu 4,8 cm x 4,8 cm

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

SACHET AUS ALUMINIUMVERBUNDFOLIE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

TachoSil Versiegelungsmatrix
Fibrinogen vom Menschen/Thrombin vom Menschen
Zur epiläsionalen Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. Bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 Matrix zu 9,5 cm x 4,8 cm
1 Matrix zu 4,8 cm x 4,8 cm
1 Matrix zu 3,0 cm x 2,5 cm
1 vorgerollte Matrix zu 4,8 cm x 4,8 cm

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

POLYETHYLENTEREPHTHALATBLISTER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TachoSil

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Corza Medical GmbH

3. VERFALLDATUM

Verw. Bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

TachoSil Versiegelungsmatrix

Fibrinogen vom Menschen/Thrombin vom Menschen

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist TachoSil und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von TachoSil beachten?
3. Wie ist TachoSil anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist TachoSil aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist TachoSil und wofür wird es angewendet?

Wie wirkt TachoSil?

Die gelbe Seite von TachoSil enthält die aktiven Bestandteile: Fibrinogen und Thrombin. Die **gelbe** Seite von TachoSil ist daher die **aktive Seite**. Sobald die aktive Seite mit Flüssigkeiten (z. B. Blut, Lymphe oder Kochsalzlösung) in Kontakt kommt, werden das Fibrinogen und das Thrombin aktiviert und bilden ein Fibringerinnsel. Das bedeutet, dass das TachoSil an der Gewebeoberfläche klebt, das Blut gerinnt (lokale Hämostase) und das Gewebe versiegelt wird. Im Körper löst sich TachoSil auf und verschwindet vollständig.

Wofür wird TachoSil angewendet?

TachoSil wird in der Chirurgie bei erwachsenen Patienten und Kindern ab einem Alter von 1 Monat angewendet, um an inneren Organen lokale Blutungen zu stillen (Hämostase) und Gewebeoberflächen zu versiegeln.

TachoSil wird bei Erwachsenen auch zur unterstützenden Versiegelung der Dura mater und zur Vermeidung von postoperativen Liquorleckagen nach neurochirurgischen Eingriffen angewendet.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von TachoSil beachten?

TachoSil darf nicht angewendet werden

- Wenn Sie allergisch gegen Fibrinogen vom Menschen, Thrombin vom Menschen oder einen der in Abschnitt 6. Genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

TachoSil dient nur zur lokalen Anwendung und darf nicht in ein Blutgefäß eingebracht werden. Unbeabsichtigtes Einbringen in ein Blutgefäß könnte zu Blutgerinnseln führen.

Es besteht die Möglichkeit, dass Sie nach der Anwendung von TachoSil eine allergische Reaktion erleiden könnten. Sie könnten eine Nesselsucht oder einen Ausschlag ähnlich einem Nesselausschlag erleiden, Beschwerden oder ein Engegefühl im Brustkorb, keuchendes Atmen oder einen erniedrigten Blutdruck.

Suchen Sie umgehend Ihren Arzt auf, falls Sie eine dieser Beschwerden an sich feststellen.

Nach bauchchirurgischer Operation und wenn TachoSil an den umgebenden Geweben haftet, kann sich Narbengewebe an der operierten Stelle bilden. Wegen des Narbengewebes können die Oberflächen des Darmes zusammenkleben, was zu Darmverschluss führen kann.

Bei Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt sind, müssen bestimmte Maßnahmen ergriffen werden, um eine Übertragung von Infektionen auf den Patienten zu verhindern. Diese beinhalten eine sorgfältige Auswahl von Blut- und Plasmaspendern, um sicherzustellen, dass Risikospender ausgeschlossen werden, sowie die Untersuchung jeder Spende und jedes Plasmapools auf Anzeichen von Viren/Infektionen. Hersteller dieser Produkte schließen auch Schritte in den Prozess der Verarbeitung von Blut oder Plasma ein, die Viren inaktivieren oder entfernen können. Trotz dieser Maßnahmen kann die Möglichkeit der Übertragung von Infektionen bei der Anwendung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt sind, nicht vollständig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für alle unbekannt oder neu entstehenden Viren oder andere Arten von Infektionen.

Die unternommenen Maßnahmen gelten als wirksam gegenüber behüllten Viren, wie dem menschlichen Immunschwächevirus (HIV), dem Hepatitis B Virus und dem Hepatitis C Virus, und dem nicht behüllten Hepatitis A Virus. Die angewendeten Maßnahmen können bei den nicht behüllten Viren, wie dem Parvovirus B19, von begrenzter Wirksamkeit sein. Infektionen mit Parvovirus B19 können für Schwangere (fetale Infektion) und für Personen mit Immunschwäche oder einigen Anämieformen (z. B. Sichelzellenanämie oder hämolytische Anämie) schwerwiegende Folgen haben.

Anwendung von TachoSil zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

3. Wie ist TachoSil anzuwenden?

Der behandelnde Arzt wird TachoSil während der Operation anwenden. Die Menge des verwendeten TachoSils hängt von der Größe der Wunde ab. Der Arzt wird TachoSil auf das innere Organ aufbringen, um die Blutung zu stillen oder um das Gewebe zu versiegeln. TachoSil wird sich mit der Zeit auflösen und verschwinden.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

TachoSil wird aus proteinhaltigen Komponenten hergestellt. Die aktiven Bestandteile werden aus menschlichem Blut gewonnen. Alle auf menschlichem Blut basierenden Arzneimittel können gelegentlich allergische Reaktionen verursachen. In Einzelfällen können diese Reaktionen bis zum anaphylaktischen Schock führen.

Diese Reaktionen können insbesondere bei wiederholter Anwendung oder, wenn Sie gegenüber einem der Bestandteile des Präparates allergisch sind, auftreten.

Eine klinische Studie zeigte, dass einige Patienten Antikörper gegen die Bestandteile von TachoSil produzierten. Jedoch wurden keine Nebenwirkungen hinsichtlich der Entwicklung dieser Antikörper berichtet.

Nach der chirurgischen Behandlung und der Anwendung von TachoSil kann sich Narbengewebe bilden. Nach einer bauchchirurgischen Operation mit Anwendung von TachoSil können Darmverschluss und Schmerzen auftreten. Als mögliches Risiko wurde die Bildung von Fremdkörpergranulomen identifiziert. Die Häufigkeit dieser Fälle ist nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Ihr Chirurg stellt sicher, dass zur Verringerung des Risikos im Falle der Anwendung von TachoSil das Operationsgebiet gereinigt wird.

Es wurden einige Fälle von Nicht-Verklebung des Produkts in Form von mangelnder Verklebung/mangelnder Wirksamkeit gemeldet. Um dieses Risiko zu verringern, ist eine korrekte Handhabung und Anwendung von TachoSil erforderlich (siehe Abschnitt 6 „Gebrauchsanweisung“)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist TachoSil aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „Verw. Bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25 °C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was TachoSil enthält

- Die Wirkstoffe sind: Fibrinogen vom Menschen (5,5 mg pro cm²) und Thrombin vom Menschen (2,0 I.E. pro cm²).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Kollagen vom Pferd, Albumin vom Menschen, Riboflavin (E 101), Natriumchlorid, Natriumcitrat (E 331), L-Arginin-Hydrochlorid.

Wie TachoSil aussieht und Inhalt der Packung

TachoSil ist eine Versiegelungsmatrix aus Kollagen, die auf der gelben Seite mit Fibrinogen vom Menschen und Thrombin vom Menschen beschichtet ist.

Das Produkt ist in unterschiedlichen Größen und in Packungen mit bis zu 5 Stück erhältlich: Packung mit einer Matrix zu 9,5 cm x 4,8 cm.

Packung mit 2 Matrizes zu je 4,8 cm x 4,8 cm.
Packung mit einer Matrix zu 3,0 cm x 2,5 cm.
Packung mit 5 Matrizes zu je 3,0 cm x 2,5 cm.
Packung mit einer vorgerollten Matrix zu 4,8 cm x 4,8 cm.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Corza Medical GmbH

Speditionstraße 21
40221 Düsseldorf
Deutschland

Hersteller

Corza Medical Distribution GmbH, Austria Branch

St. Peter Strasse 25
A-4020 Linz, Österreich

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

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

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU/EWR-Amtssprachen verfügbar.

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

GEBRAUCHSANWEISUNG

Vor Öffnen der Packung lesen:

TachoSil ist steril verpackt und deshalb ist es wichtig:

- *Nur* unversehrte Packungen, die noch nicht geöffnet wurden (Resterilisation ist nicht möglich), verwenden.
- Eine *unsterile Person* die äußere Aluminiumfolie öffnen lassen.
- Eine *sterile Person* die innere sterile Packung öffnen lassen.
- TachoSil *bald nach* Öffnen der äußeren Aluminiumfolie anwenden.
- TachoSil *sofort* nach Öffnen der inneren sterilen Verpackung anwenden.

Anweisung

Wenden Sie TachoSil nur unter sterilen Bedingungen an.

Ermitteln Sie die notwendige Größe von TachoSil. Die Größe der Versiegelungsmatrix richtet sich nach der Größe der Wunde. Aber bitte beachten Sie, dass die Matrix die Wundränder 1 bis 2 cm überlappen sollte. Wenn mehr als eine Matrix benötigt wird, sollten diese überlappend aufgebracht werden. Für kleinere Wunden, z. B. in der minimal-invasiven Chirurgie, wird die Verwendung der kleineren Matrizes (4,8 cm mal 4,8 cm oder 3,0 cm mal 2,5 cm) oder der vorgerollten Matrix (basierend auf einer Matrix von 4,8 cm mal 4,8 cm) empfohlen. TachoSil kann auf die passende Größe zugeschnitten und an die Wunde angepasst werden.

1. Reinigen Sie die Wundoberfläche vorsichtig bevor Sie TachoSil auflegen. Starke (pulsierende) Blutungen sollten chirurgisch gestillt werden.
2. Öffnen Sie die innere sterile Packung und entnehmen Sie die Matrix. Feuchten Sie die plane TachoSil-Matrix mit Kochsalzlösung an und legen sie umgehend auf die Wunde (wenn die Wunde vollständig mit Blut und anderen Flüssigkeiten benetzt ist, ist es nicht notwendig die Matrix vor der Anwendung zu befeuchten). Das vorgerollte TachoSil sollte **nicht** befeuchtet werden, bevor es durch den Trokar oder Zugang geführt wird.
3. Reinigen Sie die chirurgischen Instrumente, Handschuhe und die umgebenden Gewebe, falls notwendig. TachoSil kann an mit Blut benetzten chirurgischen Instrumenten oder Handschuhen bzw. an umgebenden Geweben haften. Hervorzuheben ist, dass das Unterlassen einer angemessenen Reinigung des Wundgebietes zu Verklebungen der umgebenden Gewebe führen kann.
4. Falls ein Trokar benutzt wird, um zur Wunde zu gelangen, sollte die Innenfläche des Trokars trocken sein. Es wird empfohlen, den Deckel des Trokars zu entfernen, bevor das vorgerollte TachoSil durch den Trokar geführt wird.
5. Applizieren Sie die **gelbe aktive Seite** von TachoSil auf die Wunde und drücken Sie TachoSil mit leichtem Druck für 3 bis 5 Minuten an. Verwenden Sie feuchte Handschuhe oder eine feuchte Kompresse, um das TachoSil am Applikationsort zu halten. In der minimalinvasiven Chirurgie kann die vorgerollte Matrix mithilfe von Instrumenten am Applikationsort entrollt werden. Das entrollte TachoSil sollte dann am Applikationsort mit einer feuchten Kompresse angefeuchtet werden und unter leichtem Druck für 3 bis 5 Minuten angedrückt werden.

6. Lockern Sie vorsichtig den Druck nach 3 bis 5 Minuten. Um sicherzustellen, dass TachoSil nicht am feuchten Handschuh oder Tupfer haftet und sich selbst von der Wunde löst, kann das TachoSil an einem Ende, z. B. mit einer Pinzette, festgehalten werden. Es gibt kein Restmaterial, das entfernt werden muss. Die komplette Matrix wird resorbiert, es wurden jedoch einige Fälle berichtet, in denen Produktreste eine Fremdkörperreaktion in Form eines Granuloms verursacht haben könnten.

Rückverfolgbarkeit

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