

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TachoSil-kudosliimamatriksi

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi neliösenttimetri TachoSil-valmistetta sisältää

ihmisen fibrinogeeniä 5,5 mg
ihmisen trombiinia 2,0 IU

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kudosliimamatriksi

TachoSil on luonnonvalkoinen kudosliimamatriksi. Matriksin aktiivinen puoli, joka on päällystetty fibrinogeenilla ja trombiinilla, on keltainen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

TachoSil-matriksia käytetään aikuisilla ja vähintään 1 kuukauden ikäisillä lapsilla tukihoitona leikkauksen yhteydessä hemostaasin parantamiseen, kudospintojen tiivistykseen ja verisuonikirurgiassa ommelten tukena silloin, kun tavanomaiset tekniikat eivät ole riittäviä. TachoSil-matriksia käytetään aikuisilla kovakalvon tiivistyksen tukena ehkäisemään postoperatiivista aivo-selkäydinnesteen vuotoa neurologisen leikkauksen jälkeen (katso kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

TachoSil-matriksia saavat käyttää vain kokeneet kirurgit.

Annostus

Käytettävien TachoSil-matriksien määrä tulisi aina päättää potilaskohtaisesti kliinisen tarpeen perusteella. Tarvittavien TachoSil-matriksien lukumäärä määräytyy haava-alueen koon mukaan.

Hoitavan kirurgin tulee päättää TachoSil-valmisteen käytöstä yksilöllisesti. Kliinisissä tutkimuksissa on tavallisesti käytetty 1- 3 matriksia (9,5 cm x 4,8 cm); jopa 10 matriksin käytöstä on raportteja. Pienehköjen haavojen hoitoon, esimerkiksi mini-invasiivisissa kirurgisissa toimenpiteissä, suositellaan pienempiä matrikseja (4,8 cm x 4,8 cm tai 3,0 cm x 2,5 cm) tai esirullattuja matrikseja (joita valmistetaan 4,8 cm x 4,8 cm:n matrikseista).

Antotapa

Vain kudosvaurion päälle. Ei suonensisäiseen käyttöön.

Tarkemmat ohjeet kohdassa 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

TachoSil-valmistetta ei saa käyttää intravaskulaarisesti.

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai jollekin kohdassa 6.1 luetelluista apuaineista.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annettun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Vain kudosisaurion päälle.

Ei suonensisäiseen käyttöön. Hengenvaarallisia tromboembolisia komplikaatioita saattaa esiintyä, jos valmiste joutuu verisuonen sisälle.

Tämän valmisteen käytöstä gastrointestinaalisessa anastomoosikirurgiassa ei ole saatu täsmällistä tietoa.

Ei tiedetä, vaikuttaako äskettäin annettu sädehoito TachoSil-valmisteen tehoon, kun sitä käytetään kovakalvon (dura mater) tiivistykseen.

Allergiset yliherkkyysreaktiot ovat mahdollisia, kuten kaikkien proteiinia sisältävien tuotteiden käytön yhteydessä. Yliherkkyysreaktion oireita ovat paukamat, yleistynyt nokkosrokko, puristava tunne rinnassa, hengityksen vinkuminen, alhainen verenpaine ja anafylaksia. Jos näitä oireita ilmenee, tulee valmisteen käyttö lopettaa välittömästi.

Kudoskiinnikkeiden muodostuminen epätoivottaviin kohtiin vältetään varmistamalla, että käyttökohtaa ympäröivät kudosalueet on puhdistettu riittävästi ennen TachoSilin käyttöä (ks. kohta 6.6). Maha-suolikanavan tukoksia aiheuttaneita maha-suolikanavan kudoskiinnikkeitä on ilmoitettu suoliston lähellä tehtyjen vatsaleikkausten yhteydessä.

Jos potilas joutuu sokkiin, tulee noudattaa voimassaolevia sokin hoito-ohjeita.

Tavanomaisia menetelmiä, joilla ehkäistään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettujen lääkevalmisteiden käytöstä seuraavat infektiot, ovat luovuttajien huolellinen valinta, infektiomerkkiaineiden seulonta yksittäisistä luovutuksista ja kerätystä veri-plasmasta sekä tehokkaiden valmistusvaiheiden käyttö virusten inaktivoimiseksi/poistamiseksi. Tästä huolimatta ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkevalmisteita käytettäessä ei voida kokonaan sulkea pois tartuntatautien välittymisen mahdollisuutta. Tämä koskee myös tuntemattomia tai äkillisesti ilmaantuvia viruksia ja muita patogeeneja.

Käytettyjä toimenpiteitä pidetään tehokkaina vaipallisten virusten, kuten HIV:n, HBV:n ja HCV:n, ja vaipattoman viruksen HAV:n kohdalla. Käytetyt toimenpiteet tehoavat mahdollisesti vain osittain vaipattomiin viruksiin, kuten parvovirus B19:ään. Parvovirus B19:n aiheuttama infektio saattaa olla vakava raskaana oleville naisille (sikiön infektio) ja henkilöille, joilla on immuunivajavuus tila tai runsas punasolujen tuotanto (esim. hemolyyttinen anemia).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Kuten vastaavia tuotteita tai trombiiniliuoksia käytettäessä, kudosisiima-aine voi denaturoitua, jos se on joutunut alttiiksi alkoholia, jodia tai raskasmetalleja sisältäville liuoksille (esimerkiksi antiseptisille liuoksille). Tällaiset aineet tulee poistaa mahdollisimman tarkasti ennen valmisteen käyttöä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

TachoSil-valmisteen turvallisuutta raskaana oleville tai imettäville naisille ei ole varmistettu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Kokeelliset eläintutkimukset eivät anna riittävästi tietoa, jotta voitaisiin arvioida turvallisuutta suhteessa lisääntymiseen, alkion tai sikiön kehitykseen, raskauden kulkuun ja peri- ja postnataalikehitykseen.

Tämän vuoksi TachoSil-valmistetta tulisi käyttää raskaana oleville ja imettäville naisille vain siinä tapauksessa, että se on selvästi tarpeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen

4.8 Haittavaikutukset

Yliherkkyyttä tai allergisia reaktioita (joita voivat olla mm. angioedeema, polttelu ja kirvely käyttökohdassa, bronkospasmi, vilunväristykset, punoitus, yleistynyt urtikaria, päänsärky, nokkospaukamet, hypotensio, letargia, pahoinvointi, rauhattomuus, takykardia, puristava tunne rinnassa, pistely, oksentelu, hengityksen vinkuminen) saattaa esiintyä harvoin, kun potilaita hoidetaan fibriinikudosliimavalmisteeilla/hemostaateilla. Yksittäisissä tapauksissa näistä reaktioista saattaa kehittyä vaikea anafylaksia. Yllämainittuja reaktioita esiintyy erityisesti silloin, kun valmistetta käytetään toistuvasti, tai kun sitä käytetään sellaisten potilaiden hoidossa, joiden tiedetään olevan yliherkkiä valmisteen aineosille.

Immunogeenisuus

Harvoissa tapauksissa saattaa kehittyä vasta-aineita fibriinivalmisteen/hemostaatin aineosille. Kliinisessä tutkimuksessa, jossa TachoSil-valmistetta käytettiin maksakirurgian yhteydessä ja jossa potilailta tutkittiin vasta-aineiden kehittymistä, 26 %:lle 96 testatusta ja TachoSil-valmisteella hoidetusta potilaasta kehittyi hevosen kollageenin vasta-aineita. TachoSil-valmisteen käytön jälkeen joillekin potilaille kehittyneet hevosen kollageenin vasta-aineet eivät reagoineet ihmisen kollageenin kanssa. Yhdelle potilaalle kehittyi ihmisen fibrinogeenin vasta-aineita.

Ihmisen fibrinogeenin tai hevosen kollageenin vasta-aineiden kehittyminen ei aiheuttanut haittavaikutuksia.

TachoSil-valmisteen uudelleenkäytöstä samalla potilaalla on vain hyvin vähän kliinistä tietoa. Kaksi koehenkilöä on altistunut TachoSil-valmisteelle uudelleen kliinisessä tutkimuksessa eivätkä he ole raportoineet immuunivälitteisiä haittavaikutuksia; ei kuitenkaan ole tiedossa, kehittyikö heille kollageenin tai fibrinogeenin vasta-aineita.

Tromboembolisia komplikaatioita saattaa esiintyä, jos valmistetta joutuu verisuonen sisälle (ks. kohta 4.4).

Joitakin valmisteen jäämien tapauksia, jotka ovat saattaneet aiheuttaa granuloomana ilmenneen vierasesinereaktion, on raportoitu.

Virusturvallisuuteen liittyvät asiat, katso kohta 4.4.

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

TachoSil-valmisteen turvallisuustiedot heijastelevat yleisesti sellaisia postoperatiivisia komplikaatioita, jotka liittyvät niihin leikkaustilanteisiin, joissa tutkimukset on tehty, sekä potilaiden perussairauksia.

Kahdeksasta myyntiluvan haltijan tekemästä kontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta saadut tiedot on yhdistetty. Yhdistetyissä analyyseissä 997 potilasta hoidettiin TachoSil-valmisteella ja 984 potilasta sai vertailuhoitoa. Käytännön syistä (vertailu kirurgisen standardihoidon ja hemostaattisen standardihoidon kanssa) sokkoutus ei ollut mahdollista TachoSil-tutkimuksissa. Tutkimukset toteutettiin siis avoimina.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

TachoSil-valmisteen käytön yhteydessä on myyntiluvan myöntämisen jälkeen raportoitu seuraavia haittavaikutuksia. Kaikkien alla lueteltujen tapahtumien esiintymistiheys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys tuntematon
Immuunijärjestelmä	Anafylaktinen sokki, yliherkkyys
Verisuonisto	Tromboosi
Ruoansulatuskanava	Suolitukos (vatsakirurgiassa)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kiinnikkeet Vierasesinegranulooman muodostuminen

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Paikalliset hemostaatit, ATC-koodi: B02BC30

TachoSil sisältää fibrinogeenia ja trombiinia kuivattuna päällyksenä kollageenimatriksin pinnalla. Kun päällyksen aineosat joutuvat kosketuksiin fysiologisten nesteiden, kuten veren, imunesteen tai fysiologisen suolaliuoksen, kanssa, ne liukenevat ja kulkeutuvat osittain haavan pintaan. Tästä seuraa fibrinogeeni-trombiinireaktio, joka panee alulle fysiologisen veren hyytymisen viimeisen vaiheen. Fibrinogeeni muuttuu fibriinimonomeereiksi, jotka spontaanisti polymerisoituvat fibriinihyttymäksi, joka kiinnittää kollageenimatriksin tiukasti haavan pintaan. Sitten fibriinisäikeet takertuvat toisiinsa endogeenisen tekijän XIII vaikutuksesta, jolloin syntyy luja, mekaanisesti vakaa verkko, jolla sen vuoksi on hyvät tartunta- ja tiivistysominaisuudet.

Kliinisissä tutkimuksissa osoitettiin hemostaasi yhteensä 240 potilaalla (119 potilaalle TachoSil, 121 potilaalle argon), joille tehtiin osittainen maksanpoistoleikkaus, sekä 185 potilaalla (92 potilaalle TachoSil, 93 potilaalle kirurginen standardihoito), joille tehtiin pinnallisen munuaiskasvaimen poistoleikkaus. Kontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 119 kardiovaskulaarileikkauksen läpikäyvää potilasta (62 potilaalle TachoSil, 57 potilaalle hemostaattinen peite), osoitettiin kudospintojen tiivistys, hemostaasi ja ommelten tuki. Kudospintojen tiivistystä keuhkoleikkauspotilailla tutkittiin kahdessa kontrolloidussa tutkimuksessa. Ensimmäisessä kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa tavanomaista hoitoa parempaa tehoa ei pystytty osoittamaan ilmavuodon tiivistämisessä keuhkoleikkauksen yhteydessä, sillä mukana oli suuri joukko potilaita (53 %), joilla ei ollut ilmavuotoa. Toisessa, 299 potilaalla (149 potilaalle TachoSil, 150 potilaalle

kirurginen standardihoito) tehdyssä tutkimuksessa pystyttiin kuitenkin osoittamaan TachoSilvalmisteen parempi teho ilmapuodon tiivistämisessä verrattuna standardihoitoon.

TachoSil-valmisteen tehoa testattiin satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 726 potilasta (362 TachoSil-valmisteella hoidettua potilasta ja 364 verrokkia), joille tehtiin kallonpohjan leikkaus, ja TachoSil-valmistetta käytettiin ommelten lisäksi kovakalvon tiivistyksessä. Tehotulokset mitattiin postoperatiivisesti ja siinä otettiin huomioon vahvistettu aivo-selkäydinnesteen vuoto tai pseudomeningoseele tai hoidon epäonnistuminen leikkauksen aikana. Tässä tutkimuksessa ei voitu dokumentoida TachoSil-valmisteen käytön paremmuutta nykyiseen käytäntöön verrattuna (vallitseva käytäntö: ompeleet, duraplastia ja fibrini- ja polymeerikudosliimat tai niiden yhdistelmät). Niiden koehenkilöiden lukumäärät, joilla ilmeni tehotulokseen liittyvä tapahtuma, olivat seuraavat: TachoSil 25 (6,9%) ja nykyinen käytäntö 30 (8,2%), jolloin kerroinsuhde oli 0,82 (95%:n luottamusväli: 0,47, 1,43). Kerroinsuhteen tulosten 95%:n luottamusväli osoitti kuitenkin, että TachoSil oli yhtä tehokas kuin nykyinen käytäntö. Tässä tutkimuksessa arvioitiin kahta TachoSilvalmisteen asetustekniikkaa: TachoSil-matriksin asettaminen kovakalvon päälle ja TachoSil-matriksin asettaminen kovakalvon molemmille puolille. Tulokset eivät tukeneet jälkimmäisen menetelmän käyttöä. TachoSil-valmiste osoittautui hyvin siedetyksi ja turvalliseksi, kun sitä käytettiin neurokirurgiassa kovakalvon sulkemisessa lisäteknikkana.

Pediatriset potilaat

Tietoja, jotka tukevat TachoSil-valmisteen tehoa ja turvallisuutta pediatriassa potilailla, on vain vähän saatavilla. Kliinisissä tutkimuksissa yhteensä 36 pediatria 0–13 vuoden ikäistä potilasta sai hoitoa TachoSil-valmisteella maksaleikkauksen yhteydessä. Toinen näistä tutkimuksista keskeytettiin ennenaikaisesti, kun mukaan oli otettu 16 suunnitelluista 40 potilaasta. Toiseen tutkimukseen otettiin mukaan 8 pediatria tutkittavaa vertailevaan tutkimusasetelmaan ja lisäksi 12 tutkittavaa avoimeen tutkimusasetelmaan.

Valideja tietoja immunogeenisuudesta ei ole saatavilla.

5.2 Farmakokinetiikka

TachoSil on tarkoitettu vain paikalliseen käyttöön. Käyttö verisuonen sisällä ei ole mahdollista.

Tämän vuoksi suonensisäistä käyttöä koskevia farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty ihmisillä.

TachoSil hajoaa vähitellen sen jälkeen, kun se on asetettu haavan pinnalle. Eläinkokeissa TachoSil hajoaa vähitellen itsestään, ja 13 viikon kuluttua siitä on jäljellä vain vähäisiä jäänteitä. Joillakin eläimillä TachoSil oli hajonnut kokonaan 12 kuukautta sen jälkeen, kun se oli asetettu maksahaavalle, mutta toisilla eläimillä siitä oli vielä havaittavissa pieniä jäänteitä. Hajoamiseen liittyi granulosyyttien infiltraatiota ja resorptiivisen granulaatiokudoksen muodostumista; granulaatiokudos kapseloi vähitellen hajonneen TachoSil-matriksin jäänteet. Eläinkokeissa havaittiin, että valmiste oli paikallisesti käytettynä hyvin siedetty.

Kun valmistetta on käytetty ihmisillä, yksittäisissä tapauksissa on sattumalta havaittu valmistejäänteitä. Niiden ei ole havaittu huonontavan elimen toimintaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yhden annoksen jälkeen eri eläinlajeilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa ei ole havaittu merkkejä akuuteista toksisista vaikutuksista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Hevososen kollageeni
Ihmisen albumiini
Riboflaviini (E101)
Natriumkloridi
Natriumsitraatti (E331)
L-arginiini-hydrokloridi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

TachoSil-matriksi tulee käyttää heti foliopussin (ulkopakkauksen) avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C:ssa.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot

Matriksit on pakattu erikseen PET-GAG-läpipainopakkauksiin, jotka on suljettu päällystetyllä polyeteenikalvolla. Läpipainopakkaukset on pakattu alumiinilla suljettuun foliopussiin, jossa on kuivatuspussi ja joka on pakattu rasiaan.

Pakkauskoot

1 matriksin pakkaus, matriksin koko 9,5 cm x 4,8 cm
2 matriksin pakkaus, matriksin koko 4,8 cm x 4,8 cm
1 matriksin pakkaus, matriksin koko 3,0 cm x 2,5 cm
5 matriksin pakkaus, matriksin koko 3,0 cm x 2,5 cm
1 esirullatun matriksin pakkaus, matriksin koko 4,8 cm x 4,8 cm

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

TachoSil on pakattu käyttövalmiina steriiliin pakkaukseen ja sitä tulee käsitellä sen mukaisesti. Käytä vain vahingoittumattomia pakkauksia. Jälkisterilointi ei ole mahdollista pakkauksen avaamisen jälkeen. Ulompi alumiinifoliopussi voidaan avata ei-steriilissä ympäristössä. Sisempi steriili pakkaus tulee avata steriileissä leikkaustiloissa. TachoSil tulee käyttää välittömästi sisemmän, steriilin pakkauksen avaamisen jälkeen.

TachoSil-valmistetta käytetään steriileissä olosuhteissa. Ennen käyttöä haavakohta tulee puhdistaa esimerkiksi verestä, desinfiointiaineista ja muista nesteistä. Kun tavanomainen, tasainen valmiste on poistettu steriilistä pakkauksesta, se esikostutetaan suolaliuoksessa ja asetetaan sitten välittömästi käyttökohtaan. Matriksin keltainen, aktiivinen puoli asetetaan vuotavaan kohtaan ja matriksia painetaan siihen kevyesti 3-5 minuutin ajan. Näin TachoSil kiinnittyy helposti haavan pintaan.

Kun esirullattu valmiste on poistettu steriilistä pakkauksesta, se pitää asettaa välittömästi käyttökohtaan troakaarin kautta **ilman** esikostutusta. Kun matriksi avataan, sen keltainen, aktiivinen puoli asetetaan vuotavaan kohtaan käyttämällä esimerkiksi puhdistettuja pihtejä ja sitä painetaan siihen kevyesti 3-5 minuutin ajan. Näin TachoSil kiinnittyy helposti haavan pintaan.

Valmistetta painetaan kostutetuilla käsineillä tai kostealla tupolla. Koska kollageeni liimautuu helposti vereen, TachoSil saattaa tarttua leikkausinstrumentteihin, käsineisiin tai viereisiin kudoksiin, joissa on verta. Tämä voidaan estää puhdistamalla leikkausinstrumentit, käsineet ja viereiset kudokset ennen paikalleen asettamista. On tärkeää huomata, että viereisten kudosten riittämätön puhdistus voi aiheuttaa kudoskiinnikkeitä (ks. kohta 4.4). Käsine tai tuppo tulee irrottaa varovasti sen jälkeen, kun TachoSil on painettu haavaan. Valmistetta voidaan pitää paikallaan toisesta päästä esimerkiksi pihdeillä, jottei se irtoaisi haavasta.

Jos verenvuoto on runsasta, TachoSil voidaan asettaa käyttökohtaan myös ilman esikostutusta. Myös tällöin sitä painetaan haavaan 3-5 minuutin ajan.

TachoSil-valmisteen aktiivinen puoli tulee asettaa käyttökohtaan siten, että se ulottuu 1-2 cm yli haavan reunojen. Jos käytetään useampaa kuin yhtä matriksia, niiden reunat tulee asettaa päällekkäin. Jos matriksit ovat liian suuria, ne voidaan leikata sopivan kokoisiksi ja muotoisiksi.

Neurokirurgiassa TachoSil asetetaan varsinaisen kovakalvon sulkukohdan päälle.

Esirullattua TachoSil-matriksia voidaan käyttää sekä avoleikkauksissa että mini-invasiivisissa leikkauksissa ja se voidaan asettaa käyttökohtaan 10 mm:n tai sitä suuremman portin tai troakaarin läpi.

Käyttämättä jääneet lääkevalmisteet ja jätteet tulee hävittää paikallisten suositusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Corza Medical GmbH
Speditionstraße 21
40221 Düsseldorf
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/04/277/001-005

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 8. kesäkuuta 2004

Viimeisin uudistamispäivämäärä: 30. huhtikuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISTEN VAIKUTTAVIEN AINEIDEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISTEN VAIKUTTAVIEN AINEIDEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA

Biologisten vaikuttavien aineiden valmistajien nimet ja osoitteet

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2)

- **Erän virallinen vapauttaminen**

Direktiivin 2001/83/EC 114 artiklan mukaisesti erän virallinen vapauttaminen on suoritettava valtion laboratoriossa tai tähän tarkoitukseen osoitetussa laboratoriossa.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskienhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

RASIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TachoSil-kudosliimamatriksi
ihmisen fibrinogeeni/ihmisen trombiini

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi matriksi sisältää neliösenttimetriä kohden
ihmisen fibrinogeeniä 5,5 mg
ihmisen trombiinia 2,0 IU

3. LUETTELO APUAINEISTA

Hevosen kollageeni, ihmisen albumiini, riboflaviini (E101), natriumkloridi, natriumsitraatti (E331),
L-arginiini-hydrokloridi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kudosliimamatriksi

1 matriksi, koko 9,5 cm x 4,8 cm
2 matriksia, koko 4,8 cm x 4,8 cm
1 matriksi, koko 3,0 cm x 2,5 cm
5 matriksia, koko 3,0 cm x 2,5 cm
1 esirullattu matriksi, koko 4,8 cm x 4,8 cm

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kudosvaurion päälle
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Käytettävä välittömästi foliopussin avaamisen jälkeen. Uudelleen sterilointi ei ole mahdollista.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C:ssa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitä käyttämättä jääneet tuotteet ja jätteet paikallisten suositusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Corza Medical GmbH
Speditionstraße 21
40221 Düsseldorf, Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/277/001 1 matriksi, koko 9,5 cm x 4,8 cm
EU/1/04/277/002 2 matriksia, koko 4,8 cm x 4,8 cm
EU/1/04/277/003 1 matriksi, koko 3,0 cm x 2,5 cm
EU/1/04/277/004 5 matriksia, koko 3,0 cm x 2,5 cm
EU/1/04/277/005 1 esirullattu matriksi, koko 4,8 cm x 4,8 cm

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:
ALUMIINILLA SULJETTU FOLIOPUSSI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

TachoSil-kudosliimamatriksi
ihmisen fibrinogeeni/ihmisen trombiini
Kudosvaurion päälle

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 matriksi, koko 9,5 cm x 4,8 cm
1 matriksi, koko 4,8 cm x 4,8 cm
1 matriksi, koko 3,0 cm x 2,5 cm
1 esirullattu matriksi, koko 4,8 cm x 4,8 cm

6. MUUTA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

POLYETYLEENITEREFTALAATTILÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TachoSil

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Corza Medical GmbH

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

TachoSil-kudosliimamatriksi Ihmisen fibrinogeeni/Ihmisen trombiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä TachoSil on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät TachoSil-valmistetta
3. Miten TachoSil-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. TachoSil-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä TachoSil on ja mihin sitä käytetään

Miten TachoSil toimii?

TachoSil-matriksin keltainen puoli sisältää vaikuttavia aineita, fibrinogeeniä ja trombiiniä. Matriksin **keltainen** puoli on siis valmisteen **vaikuttava puoli**. Kun aktiivinen puoli joutuu kosketuksiin nesteiden (kuten veren, imunesteen tai fysiologisen suolaliuoksen) kanssa, fibrinogeeni ja trombiini aktivoituvat ja muodostavat fibriniverkon. Tällöin TachoSil kiinnittyy kudoksen pintaan, veri hyytyy (paikallinen hemostaasi) ja kudos sulkeutuu. TachoSil liukenee elimistöön ja häviää kokonaan.

Mihin TachoSil-valmistetta käytetään?

TachoSil-valmistetta käytetään aikuisille ja vähintään 1 kuukauden ikäisille lapsille leikkauksen aikana sisäelinten verenvuodon tyrehtyttämiseen (hemostaasiin) ja kudospintojen tiivistämiseen. Lisäksi TachoSil-valmistetta käytetään aikuisille aivojen tai selkäytimen leikkauksen (neurokirurgian) aikana kovakalvon tiivistyksen tukena ehkäisemään leikkauksen jälkeistä aivo-selkäydinnesteen vuotoa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät TachoSil-valmistetta

Älä käytä TachoSil-valmistetta

- jos potilas on allerginen ihmisen fibrinogeenille, ihmisen trombiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

TachoSil on tarkoitettu vain paikalliseen käyttöön eikä sitä saa käyttää verisuonen sisällä. Veritulppia saattaa esiintyä, jos TachoSil-valmistetta joutuu vahingossa verisuonen sisälle.

On mahdollista, että sinulle tulee allerginen reaktio TachoSil-valmisteen käytön jälkeen. Sinulle saattaa tulla paukamia tai nokkosihottumaa muistuttavaa ihottumaa, epämiellyttävää tai puristavaa tunnetta rinnassa, hengityksen vinkumista tai alhaista verenvainetta. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos huomaat jotain näistä oireista.

Leikkausalueelle voi kehittyä arpikudosta vatsaleikkauksen jälkeen ja silloin, jos TachoSilia tarttuu läheisiin kudoksiin. Arpikudos voi aiheuttaa suoliston pintojen tarttumisen yhteen, jolloin suoli voi tukkeutua.

Kun ihmisen verestä tai plasmasta valmistetaan lääkkeitä, tehdään tiettyjä toimenpiteitä, jotta voitaisiin estää infektioiden siirtyminen potilaisiin. Näitä toimenpiteitä ovat veren ja plasman luovuttajien huolellinen valinta, jolla varmistetaan sairauden kantajien karsinta luovuttajien joukosta, sekä luovutetun veren ja kerätyn veriplasman testaaminen virusten/infektioiden varalta. Valmistuksen aikana verta ja plasmaa myös käsitellään niin, että virukset inaktivoituvat tai häviävät. Näistä toimenpiteistä huolimatta ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä käytettäessä ei voida täysin sulkea pois mahdollisuutta sairautta aiheuttavan viruksen siirtymiseen. Tämä koskee myös tuntemattomia tai äkillisesti ilmaantuvia viruksia ja muunlaisia tartuntatauteja.

Käytettyjä toimenpiteitä pidetään tehokkaina vaipallisten virusten, kuten immuunikatoviruksen (HIV), hepatiitti B -viruksen ja hepatiitti C -viruksen, sekä vaipattoman hepatiitti A -viruksen eliminoimisessa. Käytetyt toimenpiteet tehoavat mahdollisesti vain osittain vaipattomiin viruksiin, kuten parvovirus B19:ään. Parvovirus B19:n aiheuttama infektio saattaa olla vakava raskaana oleville naisille (sikiön infektio) ja henkilöille, joiden immuunijärjestelmä on puutteellinen tai joilla on tietynlainen anemia (esim. sirppisoluanemia tai hemolyyttinen anemia).

Muut lääkevalmisteet ja TachoSil

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

3. Miten TachoSil-valmistetta käytetään

Lääkäri käyttää TachoSil-valmistetta leikkauksen aikana. Käytettävien TachoSil-matriksien määrä riippuu haavan koosta. Matriksi asetetaan elimen päälle verenvuodon tyrehtyttämiseksi tai kudospinnan tiivistämiseksi. Käytön jälkeen TachoSil liukenee ja häviää.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan saa niitä.

TachoSil-matriksit valmistetaan proteiinia sisältävistä aineosista. Vaikuttavat aineosat valmistetaan ihmisen verestä. Kaikki ihmisen verta sisältävät lääkevalmisteet saattavat melko harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa allergisia reaktioita. Yksittäisissä tapauksissa näistä allergisista reaktioista saattaa kehittyä anafylaktinen sokki.

Näitä allergisia reaktioita saattaa ilmetä erityisesti, jos TachoSil-matrikseja käytetään toistuvasti tai jos potilas on allerginen jollekin TachoSil-valmisteen aineosalle.

Kliinisessä tutkimuksessa on havaittu, että osalle potilaista kehittyi joidenkin TachoSil-valmisteen aineosien vasta-aineita. Näiden vasta-aineiden kehittymisen ei kuitenkaan ole raportoitu aiheuttaneen haittavaikutuksia.

Joillekin potilaille voi kehittyä arpikudosta leikkauksen ja TachoSil-valmisteen käytön jälkeen. Vatsaleikkauksen jälkeen voi ilmetä myös suolistotukoksia ja kipua. Vierasesinegranulooman muodostumisen on havaittu olevan mahdollinen riski. Näiden vaikutusten yleisyyttä ei tunneta (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Kirurgi pienentää tätä riskiä puhdistamalla käyttöalueen ennen TachoSil-valmisteen käyttöä.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. TachoSil-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä TachoSil sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat ihmisen fibrinogeeni (5,5 mg/cm²) ja ihmisen trombiini (2,0 IU/cm²).
- Muut aineet ovat hevosen kollageeni, ihmisen albumiini, riboflaviini (E101), natriumkloridi, natriumsitraatti (E331) ja L-arginiini-hydrokloridi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

TachoSil on kollageenista valmistettu kudosliimamatriksi, joka on päällystetty keltaiselta puolelta ihmisen fibrinogeenillä ja ihmisen trombiinilla.

Matrikseja on erikokoisina, ja pakkauksessa on enintään 5 matriksia.

1 matriksin pakkaus, matriksin koko 9,5 cm x 4,8 cm

2 matriksin pakkaus, matriksin koko 4,8 cm x 4,8 cm

1 matriksin pakkaus, matriksin koko 3,0 cm x 2,5 cm

5 matriksin pakkaus, matriksin koko 3,0 cm x 2,5 cm

1 esirullatun matriksin pakkaus, matriksin koko 4,8 cm x 4,8 cm

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

Myyntiluvan haltija

Corza Medical GmbH
Speditionstraße 21
40221 Düsseldorf
Saksa

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

KÄYTTÖOHJEET

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

TachoSil-matriksit on pakattu steriiliin pakkaukseen ja sen vuoksi on tärkeää

- käyttää *ainoastaan* vahingoittumattomia pakkauksia, joita ei ole avattu (jälkisterilointi ei ole mahdollista)
- huomata, että alumiininen ulkopakkaus ei ole steriili ja sen avaa *ei-steriilisti pukeutunut* henkilö koskettamatta sisäpakkausta
- muistaa, että sisäpakkaus on steriili ja sen avaa *steriilisti pukeutunut* henkilö
- käyttää TachoSil-matriksit *pian* alumiinisen ulkopakkauksen avaamisen jälkeen
- käyttää TachoSil-matriksit *välittömästi* steriilin sisäpakkauksen avaamisen jälkeen.

Ohjeet

Käytä TachoSil-matrikseja vain steriileissä olosuhteissa.

Selvitä minkä kokoinen TachoSil tarvitaan. Tarvittavan kudossiimamatriksin koko riippuu haavan koosta. Ota huomioon, että matriksin tulee ulottua 1–2 cm haavan reunojen yli. Jos tarvitaan useampia matrikseja, niiden reunat tulee asettaa päällekkäin. Pieniä haavoja hoidettaessa, esim. miniinvasiivisessa kirurgiassa, suositellaan pienemmän kokoisia matrikseja (4,8 x 4,8 cm tai 3,0 x 2,5 cm) tai esirullattua matriksia (4,8 cm x 4,8 cm). TachoSil-matriksit voidaan leikata sopivan kokoisiksi ja muotoilla haavaan sopiviksi.

1. Pyyhi haavan pinta varovasti ennen matriksin asettamista haavalle. Voimakas (sykkivä) verenvuoto tulee tyrehtyttää kirurgisesti.
2. Avaa steriili sisäpakkaus ja ota matriksi pakkauksesta. Esikostuta tasainen TachoSil-matriksi fysiologisessa suolaliuoksessa ja aseta se haavan päälle välittömästi (jos haava on täysin veren ja muiden nesteiden kostuttama, matriksia ei tarvitse kostuttaa ennen haavalle asettamista). Esirullattua TachoSil-matriksia **ei saa** esikostuttaa ennen kuin se viedään troakaarin tai portin läpi.
3. Puhdista kirurgiset instrumentit, käsineet ja viereiset kudokset tarvittaessa. TachoSil-matriksit saattavat tarttua verisiin instrumentteihin, käsineisiin tai viereisiin kudoksiin. On tärkeää huomata, että viereisten kudosten riittämätön puhdistus voi aiheuttaa kudoskiinnikkeitä.
4. Jos haava-alueelle pääsyyn käytetään troakaaria, sen sisäpuolen pitää olla kuiva. On suositeltavaa poistaa troakaarin yläosa ennen esirullatun matriksin viemistä troakaarin läpi.
5. Aseta matriksin **keltainen, aktiivinen puoli** haavalle. Paina matriksia kevyesti haavaan 3–5 minuutin ajan. Pidä TachoSil paikallaan kostutetulla käsineellä tai kostealla tupolla. Miniinvasiivisessa kirurgiassa esirullattu matriksi voidaan avata instrumenteilla käyttökohdassaan. Avattu TachoSil kostutetaan sitten käyttökohdassa kostealla tupolla ja sitä pidetään paikallaan kevyesti painaen 3–5 minuutin ajan.

6. Lopeta painaminen varovasti 3–5 minuutin kuluttua. Matriksia voidaan pitää paikallaan esimerkiksi pihdeillä, jolloin varmistetaan, ettei se tartu kostutettuun käsineeseen tai tuppoon ja irtoa haavasta. Matriksista ei muodostu jäämiä, jotka pitäisi poistaa, koko matriksi häviää itsestään liukenemalla. Joitakin valmisteiden jäämien tapauksia, jotka ovat saattaneet aiheuttaa granuloomana ilmenneen vierasesinereaktion, on kuitenkin raportoitu.

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.