

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TachoSil matrice sigillante

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Contenuto per cm² di TachoSil:

Fibrinogeno umano	5,5 mg
Trombina umana	2,0 UI

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Matrice sigillante

TachoSil è una matrice sigillante di colore bianco avorio. Il lato attivo della matrice, rivestito con fibrinogeno e trombina, è riconoscibile dal colore giallo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

TachoSil è indicato negli adulti come trattamento di supporto negli interventi chirurgici per migliorare l'emostasi, per promuovere il sigillo dei tessuti, per il supporto delle suture in chirurgia vascolare dove le tecniche standard sono insufficienti e come sigillante di supporto della dura madre per prevenire le perdite di liquido cerebro-spinale post-operatorie a seguito di interventi di neurochirurgia (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

L'uso di TachoSil è riservato a chirurghi esperti.

La quantità di TachoSil da applicare deve sempre rispettare le esigenze cliniche del paziente. La quantità di TachoSil da applicare dipende dalle dimensioni della ferita.

L'applicazione di TachoSil deve essere personalizzata dal chirurgo a seconda delle esigenze. Nella sperimentazione clinica, le dosi individuali impiegate andavano da 1 a 3 unità (9,5 cm x 4,8 cm); sono stati segnalati casi in cui sono state applicate fino a 10 unità. Per le ferite più piccole, ad es. nella chirurgia mini-invasiva, si raccomanda l'uso delle matrici più piccole (4,8 cm x 4,8 cm oppure 3,0 cm x 2,5 cm) o della matrice pre-arrotolata (ottenuta da una matrice 4,8 cm x 4,8 cm).

Modo e istruzioni per la somministrazione

Solo per uso epilesionale. Non utilizzare per via intravascolare.

Per istruzioni dettagliate, vedere paragrafo 6.6.

Pazienti pediatrici

L'uso di TachoSil non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 18 anni di età a causa della insufficienza di dati sulla sicurezza ed efficacia.

4.3 Controindicazioni

TachoSil non deve essere applicato per via intravascolare.

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Solo per uso epilezionale.

Evitare l'uso intravascolare. Possono manifestarsi complicazioni tromboemboliche pericolose per la vita se la preparazione viene applicata in sede intravascolare.

Non sono disponibili dati specifici sull'uso del prodotto nella chirurgia delle anastomosi gastrointestinali.

Non è noto se una radioterapia recente incida sull'efficacia di TachoSil utilizzato come sigillante della dura madre.

Come per tutti i prodotti a base di proteine, sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico. I segni di reazione di ipersensibilità possono essere eruzioni cutanee, orticaria generalizzata, oppressione toracica, sibili, ipotensione e anafilassi. Se si manifestano questi sintomi, è necessario interrompere immediatamente la somministrazione.

Per prevenire l'aderenze dei tessuti nei siti indesiderati, assicurarsi che le zone tissutali esterne all'area di applicazione desiderata siano adeguatamente pulite prima dell'applicazione di TachoSil (vedere paragrafo 6.6). Casi di aderenze dei tessuti gastrointestinali che hanno portato a ostruzione sono stati segnalati con l'utilizzo in interventi addominali in prossimità dell'intestino.

In caso di shock, attenersi alle procedure mediche attualmente in uso per il trattamento degli shock.

Le misure standard per prevenire infezioni derivanti dall'uso di medicinali a base di sangue o plasma umani, includono la selezione dei donatori, lo screening delle singole donazioni e dei pool di plasma per la ricerca di marcatori specifici di infezione e l'introduzione di efficaci fasi di produzione per l'inattivazione e la rimozione dei virus. Nonostante queste misure, quando vengono somministrati medicinali a base di sangue umano o plasma, non è possibile escludere totalmente la possibilità di trasmissione di agenti infettivi. Questo vale anche per virus o altri agenti patogeni sconosciuti o emergenti.

Le misure poste in atto sono considerate efficaci per virus a involucro come HIV, HBV e HCV e per il virus senza involucro HAV. Queste misure possono avere valore limitato per virus senza involucro come il parvovirus B19. L'infezione da parvovirus B19 può essere grave per donne in stato di gravidanza (infezione fetale) e per individui che presentano immunodeficienza o aumento dell'eritropoiesi (ad esempio, anemia emolitica).

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi formali di interazione.

Analogamente a prodotti comparabili o a soluzioni di trombina, il sigillante può venire denaturato dopo l'esposizione a soluzioni contenenti alcool, iodio o metalli pesanti (ad esempio, soluzioni antisettiche). Tali sostanze devono essere rimosse il più possibile prima di applicare il sigillante.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non è stata stabilita, in studi clinici controllati, la sicurezza di TachoSil per un utilizzo durante la gravidanza o l'allattamento negli esseri umani. Gli studi sperimentali su animali sono insufficienti per stabilire la sicurezza in relazione alla riproduzione, allo sviluppo embrionale/fetale, al corso della gestazione e allo sviluppo peri- e post-natale.

Quindi, TachoSil deve essere somministrato a donne in stato di gravidanza o in allattamento solo se strettamente necessario.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Ipersensibilità o reazioni allergiche (che possono includere angioedema, bruciore e dolore pungente nel sito di applicazione, broncospasmo, brividi, vampate, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, senso di costrizione toracica, formicolio, vomito, sibili) possono manifestarsi in rari casi in pazienti trattati con sigillanti/emostatici a base di fibrina. In casi isolati, queste reazioni possono progredire a severa anafilassi. Tali reazioni possono essere riscontrate in particolare in caso di ripetuta applicazione della preparazione o di somministrazione a pazienti ipersensibili ai componenti del prodotto.

Immunogenicità:

Raramente si può verificare la produzione di anticorpi contro i componenti dei prodotti sigillanti/emostatici a base di fibrina.

Tuttavia, in una sperimentazione clinica con TachoSil in chirurgia epatica, nella quale è stato preso in esame lo sviluppo di anticorpi nei pazienti, il 26% dei 96 pazienti esaminati e trattati con TachoSil ha sviluppato anticorpi diretti contro il collagene equino. Gli anticorpi anti-collagene equino presenti in alcuni pazienti dopo l'impiego di TachoSil non sono risultati reattivi verso il collagene umano. Un paziente ha sviluppato anticorpi diretti contro il fibrinogeno umano.

Non sono stati segnalati eventi avversi ascrivibili allo sviluppo di anticorpi anti-fibrinogeno umano o anti-collagene equino.

I dati clinici disponibili sulla riesposizione a TachoSil sono molto limitati. Due soggetti sono stati riesposti nel corso di una sperimentazione clinica e non hanno manifestato eventi avversi immuno-mediati; tuttavia, non si hanno dati sullo stato dei loro anticorpi per il collagene o il fibrinogeno.

Complicazioni tromboemboliche possono manifestarsi se la preparazione viene applicata in sede intravascolare (vedi paragrafo 4.4).

Per la sicurezza virale vedere paragrafo 4.4.

Riassunto del profilo di sicurezza

I dati sulla sicurezza di TachoSil riflettono generalmente il tipo di complicazioni post-operatorie correlate all'ambito chirurgico in cui sono stati condotti gli studi e la patologia di base dei pazienti.

I dati degli otto studi clinici controllati condotti dal titolare dell'AIC sono stati raccolti in un dataset

integrato. Nelle analisi integrate, 997 pazienti sono stati trattati con TachoSil e 984 pazienti sono stati trattati con il trattamento di confronto. Per ragioni pratiche (comparazione con lo standard chirurgico e con il trattamento emostatico standard), non è stato possibile effettuare studi in cieco per TachoSil. Perciò gli studi sono stati condotti come studi in aperto.

Tabella delle reazioni avverse

Nell'esperienza post-marketing sono state segnalate le seguenti reazioni avverse con TachoSil. La frequenza di tutti gli eventi sotto elencati è stata classificata come non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza non nota
Disturbi del sistema immunitario	Shock anafilattico, ipersensibilità
Patologie vascolari	Trombosi
Patologie gastrointestinali	Ostruzione intestinale (nella chirurgia addominale)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Aderenze

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Emostatici locali, codice ATC: B02BC30

TachoSil contiene fibrinogeno e trombina come rivestimento secco della superficie di una matrice di collagene. In contatto con fluidi fisiologici, quali sangue, linfa o soluzione fisiologica salina, i componenti del rivestimento si dissolvono e si diffondono parzialmente nella superficie della ferita. A questo segue la reazione fibrinogeno-trombina che dà inizio all'ultima fase della normale coagulazione del sangue. Il fibrinogeno viene convertito in monomeri di fibrina che polimerizzano spontaneamente in coaguli di fibrina, che fanno aderire saldamente la matrice di collagene alla superficie della ferita. Si costituisce quindi un legame incrociato tra le molecole della fibrina per azione del fattore endogeno XIII, creando un reticolo saldo e meccanicamente stabile con buone proprietà adesive e perciò anche sigillanti.

Sono stati condotti studi clinici relativamente all'emostasi su un totale di 240 pazienti (119 TachoSil, 121 argon beamer) sottoposti a resezione parziale del fegato ed in 185 pazienti (92 TachoSil, 93 trattamento chirurgico standard) sottoposti a resezione chirurgica di tumore renale superficiale. Un ulteriore studio controllato in 119 pazienti (62 TachoSil, 57 tampone emostatico) ha dimostrato la capacità sigillante, l'emostasi ed il supporto per suture in pazienti sottoposti a chirurgia cardiovascolare. La capacità sigillante tissutale nella chirurgia polmonare è stata studiata in due studi controllati in pazienti sottoposti a chirurgia polmonare. Il primo studio controllato relativo alla capacità sigillante dei tessuti nella chirurgia polmonare non è riuscito a documentare la

superiorità rispetto al trattamento standard secondo una misurazione della perdita d'aria a causa dell'inclusione di un vasto gruppo di pazienti (53%) senza perdita d'aria. Tuttavia, il secondo studio che ha valutato la capacità sigillante in 299 pazienti (149 TachoSil, 150 trattamento chirurgico standard) con dimostrata perdita d'aria intraoperatoria ha mostrato la superiorità di TachoSil comparato al trattamento standard.

L'efficacia di TachoSil come sigillante coadiuvante nella suturazione della dura madre è stata sperimentata in uno studio randomizzato controllato condotto su 726 pazienti (362 trattati con TachoSil e 364 controlli) sottoposti a chirurgia della base del cranio; l'outcome di efficacia è stato misurato in fase post-operatoria come perdita verificata di liquido cerebro-spinale (CSF) o pseudomeningocele oppure come fallimento del trattamento durante l'intervento chirurgico. In questo studio non è stato possibile documentare la superiorità rispetto alle procedure correnti (che prevedevano l'impiego di suture, plastica durale, colla di fibrina e sigillanti polimerici, o una combinazione di queste tecniche). I soggetti che hanno mostrato un outcome di efficacia sono stati 25 (6,9%) e 30 (8,2%) rispettivamente per il trattamento con TachoSil e per il trattamento secondo le procedure correnti, con un odds ratio pari a 0,82 (IC al 95%: 0,47-1,43). Tuttavia, gli intervalli di confidenza al 95% relativi ai risultati dell'odds ratio hanno indicato un'efficacia di TachoSil simile a quella delle procedure correnti. In questo studio sono state valutate due tecniche di applicazione con TachoSil: l'applicazione di TachoSil sopra la dura madre e l'applicazione di TachoSil su entrambi i lati della dura madre. I risultati non sono a favore della seconda metodica. TachoSil è risultato ben tollerato e sicuro come coadiuvante per la chiusura della dura madre in neurochirurgia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

TachoSil è destinato esclusivamente all'uso epilezionale. E' controindicata la somministrazione intravascolare.

Di conseguenza, non sono stati condotti studi farmacocinetici intravascolari sull'uomo.

I sigillanti/emostatici a base di fibrina sono metabolizzati come la fibrina endogena tramite fibrinolisi e fagocitosi.

Negli studi su animali, TachoSil è soggetto a biodegradazione dopo applicazione sulla superficie della ferita con pochi residui presenti dopo 13 settimane. In alcuni animali è stata osservata la completa degradazione di TachoSil 12 mesi dopo la sua applicazione su una ferita al fegato, mentre in altri animali venivano ancora osservati piccoli residui. La degradazione era associata all'infiltrazione di granulociti e alla formazione di tessuto di granulazione riassorbibile che incapsulava i residui degradati di TachoSil. Non è stata osservata evidenza di intollerabilità locale negli studi su animali.

Dall'esperienza sull'uomo vi sono stati casi isolati in cui residui sono stati osservati come riscontro occasionale senza segni di compromissione funzionale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi singole su diverse specie di animali non hanno mostrato segni di effetti tossici acuti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Collagene equino
Albumina umana
Riboflavina (E101)
Sodio cloruro

Sodio citrato (E331)
L-arginina-cloridrato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

TachoSil deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura della confezione sigillata.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni matrice sigillante è confezionata in un blister di PET-GAG sigillato con una lamina rivestita con PE. Il blister è confezionato in una bustina in alluminio accoppiato con inclusa una bustina di essiccante e confezionato in una scatola di cartone.

Confezioni:

Confezione con 1 matrice di 9,5 cm x 4,8 cm

Confezione con 2 matrici di 4,8 cm x 4,8 cm

Confezione con 1 matrice di 3,0 cm x 2,5 cm

Confezione con 5 matrici di 3,0 cm x 2,5 cm

Confezione con 1 matrice pre-arrotolata di 4,8 cm x 4,8 cm

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

TachoSil viene fornito pronto per l'uso in confezioni sterili e quindi deve essere maneggiato accuratamente. Usare esclusivamente confezioni integre. Dopo avere aperto la confezione non è possibile risterilizzare il prodotto. La bustina esterna in alluminio sottile può essere aperta in un'area di lavoro non sterile. Il blister sterile interno deve essere aperto in sala operatoria sterile. TachoSil deve essere usato immediatamente dopo l'apertura della confezione interna sterile.

TachoSil è usato in condizioni sterili. Prima dell'applicazione è necessario pulire l'area della ferita, es. da sangue, disinfettanti e altri fluidi. Dopo aver estratto la matrice convenzionale distesa di TachoSil dalla confezione sterile, la matrice deve essere preventivamente inumidita in soluzione salina e quindi applicata immediatamente. Il lato attivo, giallo, della matrice, viene applicato sulla superficie sanguinante e deve essere premuto delicatamente per 3-5 minuti. Questa procedura consente di fare aderire facilmente TachoSil alla superficie della ferita.

Dopo aver estratto TachoSil pre-arrotolato dalla confezione sterile, la matrice deve essere applicata immediatamente attraverso il trocar **senza** inumidirla preventivamente. Mentre si srotola la matrice, il lato attivo, giallo, della matrice è applicato sulla superficie sanguinante, usando, ad esempio, una pinza pulita, si tiene premuto con un tampone umido applicando una pressione delicata per 3-5 minuti.

Questa procedura consente di fare aderire facilmente TachoSil alla superficie della ferita.

Applicare la pressione con guanti inumiditi o con un tampone umido. Data la forte affinità del collagene con il sangue, TachoSil potrebbe aderire anche agli strumenti chirurgici, ai guanti o ai tessuti adiacenti coperti di sangue. Per evitare ciò, pulire preventivamente gli strumenti chirurgici, i guanti e i tessuti adiacenti prima dell'applicazione. Se i tessuti adiacenti non vengono puliti adeguatamente, potrebbero verificarsi aderenze (vedere paragrafo 4.4). Dopo aver premuto TachoSil sulla ferita, il guanto o il tampone devono essere rimossi attentamente. Per evitare che TachoSil si stacchi dalla ferita è possibile tenerla premuta a un'estremità, utilizzando ad esempio una pinza.

In alternativa, ad esempio in caso di emorragie acute, TachoSil può essere applicato senza inumidirlo preventivamente, tenendolo premuto delicatamente sulla ferita per 3-5 minuti.

Il lato attivo di TachoSil deve essere applicato in modo da coprire 1-2 cm oltre i margini della ferita. Se viene usata più di una matrice, queste devono sovrapporsi. TachoSil può essere tagliato alle dimensioni e forma appropriate se troppo grande.

In neurochirurgia, TachoSil deve essere applicato sopra la chiusura primaria della dura madre.

TachoSil pre-arrotolato può essere usato nella chirurgia a cielo aperto e mini-invasiva, e può passare attraverso un trocar o un port di 10 mm o più largo.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/277/001-005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 Giugno 2004

Data dell'ultimo rinnovo: 30 Aprile 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore dei principi attivi biologici

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della direttiva 2001/83/EC come modificata, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia Europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo

del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

Agenzia Italiana del Farmaco