CAVE pro chirurgy!

29.1.2016

TachoSil (lidský fibrinogen / lidský trombin): nová doporučení pro snížení rizika střevní obstrukce

Vážená paní doktorko, Vážený pane doktore,

po dohodě s Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA) a Státním ústavem pro kontrolu léčiv by vás společnost Takeda ráda informovala o riziku srůstů gastrointestinálních tkání, které mohou vést ke střevní obstrukci, v souvislosti s použitím přípravku TachoSil. Za účelem snížení tohoto rizika byla uvedena nová doporučení pro použití tohoto přípravku.

Shrnutí:

- **V souvislosti s použitím přípravku TachoSil při břišních operacích prováděných v blízkosti střeva byly hlášeny případy srůstů gastrointestinálních tkání vedoucí ke gastrointestinální obstrukci.**
- **Chcete-li zabránit tkáňovým srůstům na nežádoucích místech, před podáním přípravku TachoSil se ujistěte, že tkáně ležící mimo požadovanou oblast aplikace jsou dostatečně očištěné od zbytkové krve, dezinfekčních roztoků a jiných tekutin.**
- **Pro správné použití přípravku TachoSil si prostudujte přiložené aktualizované informace o přípravku a "Návod k použití".**

Další informace k této bezpečnostní aktualizaci:

TachoSil je léčivý přípravek, který obsahuje léčivé látky lidský fibrinogen a lidský trombin nanesené na kolagenové matrici. Přípravek TachoSil byl poprvé schválen v EU v roce 2004 a je určen pro použití v chirurgii ke zlepšení hemostázy, ke zvýšení tkáňového utěsnění a k podpoře sutur v cévní chirurgii, když běžné techniky nejsou dostačující.
Na žádost agentury EMA společnost Takeda vyhodnotila všechny zprávy odkazující na střevní obstrukce vzniklé v souvislosti s používáním přípravku TachoSil. Z hodnocení vyplynul pravděpodobný příčinný vztah mezi aplikací přípravku TachoSil a gastrointestinálními srůsty vedoucími k obstrukci. Vzhledem k silné afinitě kolagenu ke krvi může přípravek TachoSil přilnout k okolní tkáni pokryté krví, a to v případě, že je místo chirurgického výkonu nedostatečně připraveno a /nebo není očištěno od zbytkové krve, nebo v případě, že je přípravek TachoSil aplikován nesprávně. Před aplikací musí být proto okolí rány očištěno např. od krve, dezinfekčních roztoků a jiných tekutin.

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Škrétova 490/12
120 00 Praha 2
CZ Česká republika

IČO: 60469803
DIČ: CZ60469803
Bankovní spojení: 314 470 0018 / 7910

Hlášení nežádoucích účinků
Jakékoliv podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob, včetně nesprávné aplikace přípravku TachoSil, je třeba hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.
Hlášení je možné zasílat pomocí tištěného nebo elektronického formuláře dostupného na webových stránkách SÚKL, vše potřebné pro hlášení najdete na:
www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz.

Kontaktní místo
V případě jakýchkoli dalších otázek se obraťte na :

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o., Škrétova 490/12, 120 00 Praha 2 - Vinohrady
Mobil: +420 731 620 895, Telefon: +420 234 722 722, Fax: +420 234 722 733,
email: reception.czech@takeda.com, www.takeda.cz

Nepřetržitá služba pro hlášení podezření na závadu v jakosti a padělky:
Tel: + 420 730 184 007

Nepřetržitá služba pro hlášení nežádoucích příhod:
Tel: + 420 731 620 870

Děkujeme Vám za pozornost a pochopení.
S pozdravem,

MUDr. Magdalena Hejrová, MBA
Medical Director MCO ECE

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Škrétova 490/12
120 00 Praha 2
CZ Česká republika

Přílohy
Příloha 1: Příslušné části "Souhrnných informací o přípravku", které byly revidované (pozměňovací návrhy k textu jsou zvýrazněny **tučně**)
Příloha 2: Aktualizovaný "Návod k použití

Příloha 1:
Příslušné části "Souhrnu údajů o přípravku", které byly revidované
(pozměňovací návrhy k textu jsou zvýrazněny **tučně**)

Souhrn údajů o přípravku

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pouze k epilezionálnímu podání.

Nepoužívat intravaskulárně.

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

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

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

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

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

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

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

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

4.8 Nežádoucí účinky

U některých pacientů, kterým byla aplikována fibrinová pěna/hemostatika, může výjimečně dojít ke vzniku hypersenzitivity nebo alergických reakcí (které mohou zahrnovat dále uvedené stavy: angioedém, pálení a bodání v místě aplikace, bronchospasmus, třesavka, zčervenání, generalizovaná vyrážka, bolest hlavy, kopřivka, hypotenze, apatie, nausea, neklid, tachykardie, pocit sevření hrudníku, brnění, zvracení, sípání). V ojedinělých případech může dojít až k rozvoji anafylaktického šoku. Výše

popsané alergické reakce se mohou objevit zvláště, je-li přípravek použit opakovaně nebo při přecitlivělosti na jakoukoli složku přípravku.

Vzácně se mohou vytvořit protilátky na přípravky s fibrinovou pěnou/hemostatickým přípravkem.

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

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

Frekvence výskytu nežádoucích účinků přípravku TachoSil je uváděna na základě informací o výskytu nežádoucích účinků v šesti klinických studiích, ve dvou poregistračních bezpečnostních studiích a na podkladě vyhodnocení spontánních hlášení.

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

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce
Údaje ze šesti kontrolovaných klinických studií provedených držitelem rozhodnutí o registraci vedly ke vzniku uceleného souboru dat a frekvencí výskytu, které jsou zavzaty v tomto SmPC. V začleněných analýzách bylo 521 pacientů léčeno přípravkem TachoSil a 511 pacientům byla podána srovnávací léčba. Z praktických důvodů (srovnání standardní chirurgické léčby a standardní hemostatické léčby) nebylo možné použít v klinických studiích s přípravkem TachoSil zaslepení. Proto byly klinické studie provedeny jako otevřené studie.

Nežádoucí účinky jsou uváděny v následujících kategoriích podle frekvence výskytu.: velmi časté (≥1/10); Časté (≥1/100, <1/10); Méně časté (≥1/1 000, <1/100); Vzácné (≥1/10 000, <1/1 000); Velmi vzácné (<1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Četnost výskytu **Třída orgánových systémů**	**Časté** (≥1/100 to <1/10)	**Méně časté** (>1/1000 to <1/100)	**Vzácné** **~~(<1/10,000), není známo (z dostupných údajů nelze určit)~~ Není známo**
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita	
Cévní poruchy			Thromboembolie (je-li podán intravaskulárně)
Gastrointestinální poruchy			**Intestinální obstrukce (při chirurgických zákrocích v oblasti dutiny břišní)**
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Horečka*		**Adheze**

*Horečka se vyskytla u 6,3 % pacientů, kteří byli léčeni přípravkem TachoSil a u 5,9 % pacientů, kterým byla podána srovnávací léčba.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

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

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

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

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

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

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

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

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

Příbalová informace: Informace pro uživatele

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete TachoSil používat

Upozornění a opatření

TachoSil je určen pouze k místnímu použití a nesmí být použit uvnitř krevní cévy. Pokud je TachoSil neúmyslně použit uvnitř krevní cévy, mohou vzniknout krevní sraženiny.

Je možné, že by se u Vás mohla vyskytnout alergická reakce po použití přípravku TachoSil. Může se vyskytnout kopřivka nebo zčervenání podobné kopřivce, nepříjemné pocity v hrudníku nebo pocit sevření, sípání nebo pokles tlaku. Neprodleně informujte svého lékaře, jestliže se u Vás projeví kterýkoliv z těchto příznaků.

Jestliže přípravek TachoSil po chirurgickém zákroku v oblasti dutiny břišní přilne k okolním tkáním, může v operovaném místě dojít k tvorbě jizevnatých tkání. Jizevnaté tkáně mohou způsobit vzájemné přilnutí povrchů ve střevě, což může vést k jejich obstrukci (ucpání).

Při výrobě léčivých přípravků z lidské krve nebo plazmy jsou dodržována jistá opatření zabraňující přenosu infekce na pacienta. Patří sem pečlivý výběr dárců krve a plazmy vylučující možné přenašeče infekčních onemocnění a testování každého vzorku plazmy na přítomnost viru/infekce. Zpracování krve a plazmy při výrobě těchto přípravků rovněž zahrnuje určité kroky, které virus deaktivují nebo odstraní. Přes všechna tato opatření při přípravě léků vyráběných z lidské krve nebo plasmy nemůže být možnost přenosu infekce zcela vyloučena. Totéž platí pro jakékoli neznámé nebo vznikající viry nebo jiné infekce.

Stanovená opatření jsou považována za účinná u obalených virů, jako je virus lidské imunodeficience (HIV), virus hepatitidy typu B a virus hepatitidy typu C a neobalený virus hepatitidy typu A. Omezený účinek mají tato opatření u neobalených virů, jako je parvovirus B19. Infekce parvovirem B19 je velmi závažná zejména pro těhotné ženy (infekce plodu) a pro jedince se sníženou funkcí imunitního systému nebo s anémií různého typu (např. srpkovitá nebo hemolytická anemie).

Při aplikaci přípravku TachoSil se důrazně doporučuje zaznamenat jméno pacienta a číslo šarže přípravku, aby bylo možné zpětně zjistit údaje o použité šarži.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

TachoSil je vyroben z lidské krve. Všechna léčiva připravená z lidské krve mohou méně často způsobit alergické reakce. V ojedinělých případech se tyto alergické reakce mohou rozvinout až v anafylaktický šok.

Tyto alergické reakce se mohou vyskytnout, zvláště je-li TachoSil použit opakovaně nebo při přecitlivělosti na kteroukoliv složku přípravku TachoSil.

V ojedinělých případech může dojít k vytvoření protilátek proti léčivým složkám přípravku TachoSil. Při užívání přípravku TachoSil můžete dostat horečku.

U některých pacientů se po použití přípravku TachoSil při chirurgickém zákroku mohou utvořit jizevnaté tkáně. Po chirurgických zákrocích v oblasti dutiny břišní může rovněž dojít k obstrukci střev a bolesti břicha. Frekvence těchto nežádoucích účinků není známá (z dostupných údajů ji nelze určit). Aby se toto riziko snížilo, váš operující lékař při použití přípravku TachoSil zajistí vyčištění operovaného místa.

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků na:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

Příloha 2: Aktualizovaný "Návod k použití"

NÁVOD K POUŽITÍ

Tyto informace si přečtěte před otevřením balení:
TachoSil je dodáván ve sterilním balení a proto jsou důležité následující informace:

- používejte *pouze* přípravky s nepoškozeným obalem, které ještě nebyly otevřeny (následná sterilizace není možná).
- *nesterilní osoba* smí otevírat pouze hliníkový obal.
- *sterilní osoba* otevírá vnitřní sterilní obal
- použijte TachoSil *co nejdříve po* otevření vnějšího hliníkového obalu.
- použijte TachoSil *ihned* po otevření vnitřního sterilního obalu.

Návod
Používejte přípravek TachoSil pouze ve sterilních podmínkách.

Zjistěte, jakou velikost přípravku TachoSil potřebujete. Velikost matrice pro tkáňové lepidlo závisí na velikosti rány. Je ale nutné brát v úvahu, že matrice musí přesahovat okraje rány o 1-2 cm. Chcete-li použít více než jednu matrici, musí se překrývat. U malých ran například při minimálně invazivní chirurgii je vhodné použít menší velikosti (4,8 cm x 4,8 cm nebo 3,0 cm x 2,5 cm) nebo předrolovaný přípravek TachoSil (4,8 cm x 4,8 cm). TachoSil lze stříhat a tvarovat do požadované velikosti, aby odpovídal tvaru rány.

1. Před umístěním přípravku TachoSil jemně očistěte povrch rány. Silné (pulzující) krvácení musí být zastaveno chirurgicky.

2. Otevřete vnitřní sterilní obal a vyjměte matrici. Navlhčete plochou matrici přípravku TachoSil fyziologickým roztokem a přiložte ji bezprostředně na ránu (je-li rána dostatečně zvlhčená krví nebo jinou tekutinou, není nutné matrici před aplikací zvlhčovat). Předrolovaný přípravek Tachosil **nesmí** být navlhčen před vložením do trokaru nebo portu.

3. **Je-li to nutné, očistěte chirurgické nástroje, rukavice a okolní tkáně. TachoSil může přilnout také ke krví znečištěným nástrojům, rukavicím nebo okolním tkáním. Je třeba si uvědomit, že přípravek může přilnout k okolním tkáním a pokud nejsou dostatečně očištěny způsobit adheze.**

4. Pokud je k zavedení přípravku použit trokar, vnitřek trokaru musí být suchý. Doporučuje se odejmout horní část trokaru před vložením předrolovaného přípravku TachoSil do trokaru.

5. TachoSil umístěte **žlutou léčivou vrstvou** směrem k ráně a jemným tlakem jej zde 3-5 minut přidržte. K tomu použijte navlhčené rukavice nebo vlhkou roušku. Při použití při miniinvazivních chirurgických postupech má být předrolovaná matrice rozvinuta pomocí nástrojů v místě aplikace. Rozvinutý TachoSil poté v místě aplikace navlhčete vlhkou rouškou a přidržte v místě jemným tlakem po dobu 3-5 minut.

6. Po 3-5 minutách opatrně zmírněte tlak. Abyste se ujistili, že TachoSil nepřilne k navlhčené rukavici nebo roušce, a neodlepí se tak od rány, přidržte jeden konec přípravku TachoSil například za použití druhých chirurgických kleští. Není třeba odstraňovat žádné zbytky přípravku, celá matrice se zcela rozpustí (vstřebá).

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