



Journal
mail
pi
age

Better Health, Brighter Future

Lægemiddelstyrelsen
Att.: Rikke Jensen (LMU)
Axhel Heids Gade 1
2300 København S

27. januar 2015

TachoSil (humant fibrinogen/humant thrombin): Nye anbefalinger for at mindske risikoen for tarm obstruktion

Kære læge og andet sundhedspersonale,

Efter aftale med det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) og Lægemiddelstyrelsen, ønsker Takeda at informere om risikoen for adhæsion til gastrointestinalt væv ved brug af TachoSil, som kan medføre tarm obstruktion. Der indføres nye anbefalinger vedrørende brugen med henblik på at mindske denne risiko.

Resumé:

- Der er rapporteret om tilfælde af adhæsion til gastrointestinalt væv, som har medført gastrointestinal obstruktion, i forbindelse med brugen af TachoSil under operation i abdomen i nærheden af tarmene.
- For at forhindre vævsadhæsioner uønskede steder bedes man sikre sig, at vævsområder uden for det ønskede anvendelsesområde er tilstrækkeligt rensed for tilbageværende blod før administration af TachoSil.
- For oplysninger om korrekt anvendelse af TachoSil henvises der til den vedlagte produktinformation og brugsanvisning.

Yderligere baggrundsinformation for denne sikkerhedsopdatering:

TachoSil er et lægemiddel, som består af en kollagen vævsklæbermatrix, hvor der er påført de aktive stoffer humant fibrinogen og humant thrombin. TachoSil blev første gang godkendt i EU i 2004 og er indiceret til voksne under kirurgiske indgreb til forbedring af hæmostase, til at fremme vævsforsegling og til at støtte sutur ved karkirurgiske operationer, hvor standardteknikker er utilstrækkelige. Efter krav fra EMA, har Takeda evalueret alle rapporter, der henviser til tarm obstruktion, som kan være forbundet med brugen af TachoSil. Evalueringen konkluderede, at der er en plausibel årsagssammenhæng mellem anvendelse af TachoSil og gastrointestinal adhæsion, der medførte obstruktion. På grund af kollagens stærke affinitet til blod kan TachoSil klæbe til tilstødende væv, der er dækket med blod, hvis operationsstedet ikke er tilstrækkeligt klargjort og/eller rensed for tilbageværende blod, eller hvis TachoSil ikke anvendes korrekt.

Produktresuméet vil snart blive opdateret med de nye anbefalinger.

Indberetning af formodede bivirkninger

Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger ved brug af Tachosil via det nationale rapporteringssystem.

Lægemiddelstyrelsen,

Axel Heides Gade 1, DK-2300 København S,

Websted: www.meldenbivirkning.dk,

E-mail: dkma@dkma.dk.

Kontaktoplysninger

Hvis du har yderligere spørgsmål bedes du kontakte Takeda Pharma A/S, Dybendal Alle 10, 2630 Taastrup, tlf. 46 77 10 10 eller mail til: info@takeda.dk

Venlig hilsen



Malene Kelstrup
Medicinsk Direktør
Takeda Pharma A/S

Bilag

- Bilag 1:** Relevante afsnit af "Produktresumé", som er blevet revideret (tilføjelser til teksten er angivet med **fed og blå**)
- Bilag 2:** Opdateret "Brugsanvisning" (tilføjelser til teksten er angivet med **fed og blå**)

BILAG I

**Relevante opdaterede sektioner af PRODUKTRESUMÉ'et for Tachosil.
(Tilføjelser til teksten er markedet med fed og blå)**

PRODUKTRESUMÉ

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Kun til anvendelse på læsioner.

Må ikke anvendes intravaskulært. Utilsigtet intravaskulær anvendelse af TachoSil kan medføre livstruende tromboemboliske komplikationer.

Der foreligger ikke specifikke data om anvendelse af TachoSil ved neurokirurgi eller til gastrointestinal anastomose.

Som ved ethvert andet proteinprodukt kan allergiske overfølsomhedsreaktioner forekomme. Tegn på allergiske overfølsomhedsreaktioner kan være nældefeber og generaliseret urticaria, trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning, hypotension og anafylaksi. Hvis disse symptomer opstår skal anvendelsen straks afbrydes.

For at hindre vævsadhæsion uønskede steder skal det tilstødende væv omkring applikationsområdet rengøres omhyggeligt, inden TachoSil appliceres (se pkt. 6.6). Der er rapporteret om adhæsion til gastrointestinalt væv og deraf følgende tarmobstruktion ved brug i forbindelse med abdominalkirurgi tæt på tarmen.

I tilfælde af shock skal gældende medicinsk standard for shockbehandling iværksættes.

Til forebyggelse af infektioner, forårsaget af brugen af lægemidler fremstillet ud fra humant blod eller plasma, skal standardforholdsregler anvendes. Det drejer sig om udvælgelse af donorer, screening af de individuelle donationer og plasmareserver for specifikke tegn på infektion samt valg af effektive fremstillingstrin til inaktivering/fjernelse af virus. På trods af dette kan muligheden for at overføre smitsomme stoffer ikke udelukkes totalt, når der anvendes et medicinsk produkt udvundet af menneskeblod eller plasma. Dette gælder også for ukendte eller nyopdagede vira samt andre patogener.

Forholdsreglerne er vurderet effektive for kappeklædte vira som HIV, HBV samt HCV og for den ikke-kappeklædte virus HAV. Forholdsreglerne kan være af begrænset værdi for ikke-kappeklædte vira af typen parvovirus B19. En parvovirus B19-infektion kan være alvorlig for gravide kvinder (infektion hos fostret) og for individer med immundefekt eller forøget dannelse af røde blodlegemer (for eksempel hæmolytisk anæmi).

Det anbefales på det kraftigste hver gang at registrere navn og batchnummer for det anvendte TachoSil produkt i patientens journal. Dette giver en identificerbar forbindelse mellem patienten og den anvendte batch.

4.8 Bivirkninger

Overfølsomhed eller allergiske reaktioner (som kan inkludere angioødem, brændende og sviende fornemmelse ved applikationsstedet, bronkospasmer, kulderystelser, rødmen, generaliseret urticaria, hovedpine, udslæt, hypotension, letargi, kvalme, rastløshed, takykardi, trykken for brystet, prikkende fornemmelse, opkastning, hvæsende åndedræt) kan i sjældne tilfælde forekomme hos patienter behandlet med fibrinolytika/hæmostatika. I sjældne tilfælde kan disse reaktioner udvikle sig til alvorlig anafylaksi. Sådanne reaktioner ses især ved gentagen brug af produktet flere gange til samme patient eller ved anvendelse til patienter med kendt overfølsomhed over for et eller flere af indholdsstofferne i produktet.

Dannelse af antistoffer over for bestanddele af fibrinolytika/hæmostatika kan forekomme i sjældne tilfælde.

Tromboemboliske komplikationer kan forekomme, hvis produktet utilsigtet anvendes intravaskulært (se pkt. 4.4).

Virussikkerhed se pkt. 4.4.

Bivirkningsfrekvensen for TachoSil er baseret på alle bivirkningsdata fra seks kliniske studier, to post-marketing sikkerhedsstudier og spontane rapporter.

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

TachoSils sikkerhedsdata afspejler generelt typen af post-operative komplikationer forbundet med de operative forhold, hvor undersøgelserne er foretaget, samt patienternes tilgrundliggende sygdom.

Tabuleret sammendrag af bivirkningerne

Data fra de seks kontrollerede kliniske studier, som blev foretaget af markedsføringsindehaveren, er blevet samlet i et integreret datasæt, og hyppighedsfrekvenserne i dette produktresumé stammer fra dette integrerede datasæt. I de integrerede analyser blev 521 patienter behandlet med TachoSil og 511 patienter blev behandlet med komparator. Af praktiske grunde (sammenligning med standard operativ- og standard hæmostasebehandling), var det ikke muligt at blinde TachoSil-studierne. Studierne blev derfor udført som åbne studier.

De følgende kategorier anvendes til at rangere bivirkningerne efter hyppighed: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); og meget sjælden ($< 1/10.000$, ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)).

Hyppighed	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt, kan ikke estimeres ud fra forhåndværende data)
Organklasse			
Immunsystemet		Overfølsomhed	
Vaskulære sygdomme			Tromboembolisme (ved intravaskulær anvendelse)
Mave-tarm-kanalen			Tarmobstruktion (ved abdominalkirurgi)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Feber*		Adhæsion

*Feber forekom hos 6,3 % af patienterne, som blev behandlet med TachoSil, og hos 5,9 % af patienterne, som blev behandlet med komparator.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

TachoSil er pakket i brugsfærdige, sterile pakninger og skal behandles i overensstemmelse hermed. Brug kun ubeskadigede/uåbnede pakninger. Åbne pakninger kan ikke resteriliseres. Den ydre aluminiumsfolie kan åbnes i ikke-sterile omgivelser. Den indre sterile blisterpakning skal åbnes under sterile forhold på operationsstuen. TachoSil bør anvendes straks efter åbning af den sterile indre pakning.

TachoSil anvendes under sterile forhold. Forud for applikation bør såret renses for blod, desinfektionsmidler og andre væsker. Når den konventionelle, flade TachoSil er taget ud af den sterile pakning, bør den fugtes med sterilt fysiologisk saltvand og anvendes umiddelbart herefter. Den gule, aktive side vendes ned mod den sivende såroverflade, og matrixen trykkes let mod overfladen i 3-5 minutter. Dette medfører, at TachoSil let klæber til sårets overflade.

Når den prærullede TachoSil er taget ud af den sterile pakning, bør den appliceres straks gennem trokaren uden forudgående fugtning. Mens matrixen rulles ud, appliceres matrixens gule, aktive side på den sivende såroverflade ved hjælp af for eksempel et par rengjorte tænger. Matrixen presses let mod såroverfladen med et fugtet gazekompres i 3-5 minutter. Dette medfører, at TachoSil klæber let til sårets overflade.

Der trykkes med fugtede handsker eller et fugtet gazekompres. Da kollagen har stor affinitet til blod kan TachoSil også hænge fast i instrumenter, handsker eller tilstødende væv, der er dækket af blod. For at undgå dette kan instrumenter, handsker og tilstødende væv rengøres, inden TachoSil appliceres. **Det er vigtigt at være opmærksom på, at adhæsion kan forekomme, hvis det tilstødende væv ikke rengøres omhyggeligt (se pkt. 4.4).** Når TachoSil er trykket mod såret, fjernes handskerne eller gazekompresset forsigtigt. For at undgå at TachoSil trækkes løs, kan det holdes på plads i den ene ende med et par tænger eller lignende.

I tilfælde af stærkere blødninger fra såret kan TachoSil tages i brug uden forudgående fugtning. TachoSil skal også i dette tilfælde presses let mod såret i 3-5 minutter.

Den aktive side af TachoSil skal appliceres, så den dækker 1-2 cm uden for sårkanten. Hvis der skal bruges mere end én matrix til at dække såret, skal de overlappe hinanden. Hvis TachoSil er for stor i forhold til såret, kan den formes og/eller klippes til en passende størrelse.

Den prærullede TachoSil kan anvendes både ved åben kirurgi samt ved minimal invasiv kirurgi, og den kan passere gennem en 10 mm eller større port eller trokar.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald herfra skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Indlægsseddel: Information til brugeren

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge TachoSil

Advarsler og forsigtighedsregler

TachoSil er kun til lokal brug og bør ikke anvendes i blodkar. Hvis TachoSil ved et uheld påføres inden i et blodkar, kan der opstå blodpropper.

Det er sandsynligt, at du kan få en allergisk reaktion efter brug af TachoSil. Du kan få nældefeber, eller udslæt som ligner nældefeber, ubehag eller trykken i brystet, hvæsende vejrtrækning eller lavt blodtryk. Hvis du oplever nogle af disse symptomer, skal du straks kontakte din læge.

Hvis du er blevet opereret i maveregionen, og TachoSil klæber fast til tilstødende væv, kan det ske, at der dannes arvæv i det opererede område. Arvæv kan få ydersiderne af dine tarme til at klæbe sammen, og det kan medføre blokering af tarmene.

Når et lægemiddel fremstilles af blod og plasma, der stammer fra mennesker, tages der særlige forholdsregler for at forhindre overførsel af infektioner. Disse forholdsregler inkluderer omhyggelig udvælgelse af bloddonorer, for at udelukke smittebærere, samt undersøgelse af hver eneste portion blod for tegn på indhold af vira/infektioner. Fremstilling af denne type medicin omfatter desuden processer, der inaktiverer og/eller fjerner vira fra blod og plasma. På trods af alle disse forholdsregler kan risikoen for overførsel af en infektion ikke fuldstændig udelukkes, når man bruger lægemidler, der er fremstillet ud fra blod og plasma fra mennesker. Dette gælder også alle ukendte eller nyopdagede vira og andre typer infektioner.

De nævnte forholdsregler anses for tilstrækkelige til beskyttelse mod vira som HIV-virus, hepatitis B-virus og hepatitis C-virus (kappeklædte vira) og mod hepatitis A-virus (ikke-kappeklædte vira). Forholdsreglerne til beskyttelse mod vira kan være utilstrækkelige mod for eksempel Parvovirus B19 (ikke-kappeklædt virus). Infektioner med denne virus kan være alvorlige for gravide kvinder og for personer med svækket immunforsvar eller bestemte typer anæmi (blodmangel), for eksempel seglcelleanæmi og hæmolytisk anæmi.

Det anbefales på det kraftigste, at hospitalet registrerer navn og batchnummer på den TachoSil, der anvendes til dig. Dette gør det muligt at identificere forbindelsen mellem dig og den anvendte TachoSil.

4. Bivirkninger

TachoSil kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

TachoSil fremstilles ud fra humant blod. Al medicin der fremstilles på basis af humant blod kan medføre allergiske reaktioner, som er ikke almindelige bivirkninger. I isolerede tilfælde kan disse tilstande udløse et anafylaktisk shock.

Disse allergiske reaktioner kan især forekomme hvis TachoSil anvendes ved gentagne operationer - eller hvis du er allergisk over for et eller flere af indholdsstofferne i TachoSil.

I sjældne tilfælde kan du producere antistoffer mod de aktive indholdsstoffer i TachoSil. Du kan få feber i forbindelse med brug af TachoSil.

Hos nogle patienter kan der dannes arvæv efter brug af TachoSil i forbindelse med en operation. Der kan også forekomme smerter og blokering af tarmene efter et operativt indgreb i maveregionen.

Hyppigheden af disse bivirkninger er ikke kendt (kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data). For at mindske denne risiko vil kirurgen rengøre operationsområdet omhyggeligt, inden TachoSil påføres.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

Bilag 2: Opdateret "Brugsanvisning"
(Tilføjelser til teksten er markedet med fed og blå)

BRUGSANVISNING

Læs dette før pakningen åbnes:

TachoSil leveres i en steril pakning og det er derfor vigtigt:

- *udelukkende* at anvende uåbnede/ubeskadigede pakninger - resterilisation er ikke mulig.
- at den ydre alufoliepakning åbnes af en *ikke-steril person*
- at den sterile indre blisterpakning åbnes af en *steril person*
- at anvende TachoSil *hurtigst muligt* efter åbning af den ydre alufoliepakning.
- at TachoSil tages i brug *straks* efter åbningen af den indre, sterile blisterpakning.

Instruktioner

Brug kun TachoSil under sterile forhold.

Beslut først, hvilken størrelse TachoSil, der behøves. Matrixens størrelse afhænger af sårets størrelse. BEMÆRK at matrixen skal dække 1-2 cm uden for sårkanten. Hvis det er nødvendigt at anvende mere end én matrix, skal samlingen overlappe. Til mindre sår (f.eks. ved minimal invasiv kirurgi) anbefales de mindre størrelser 4,8 x 4,8 cm eller 3,0 x 2,5 cm) eller den prærullede TachoSil (4,8 cm x 4,8 cm). TachoSil kan klippes/formes til en passende størrelse og facon.

1. Tør såroverfladen let, før TachoSil placeres på såret. Stærk (pulserende) blødning bør stoppes kirurgisk.
2. Åbn den sterile inderpakning og tag matrixen ud. Væd den flade TachoSil matrix med fysiologisk saltvand og placer den straks på såret. Hvis såret er fuldstændig vædet med blod og andre væsker, er der ingen grund til at fugte matrixen før anvendelse. Den prærullede TachoSil bør ikke fugtes, før den passerer gennem trokaren eller porten.
3. Rengør de kirurgiske instrumenter, handskerne og det tilstødende væv, hvis det er nødvendigt, da TachoSil klæber til disse, hvis de er dækket af blod. **Det er vigtigt at være opmærksom på, at adhæsion kan forekomme, hvis tilstødende væv ikke rengøres omhyggeligt.**
4. Hvis en trokar anvendes til at få adgang til såret, bør indersiden af trokaren være tør. Det anbefales at fjerne den øverste del af trokaren, før den prærullede TachoSil passerer gennem trokaren.
5. Anbring den gule, aktive side af TachoSil mod såret. TachoSil holdes på plads med et let tryk i 3-5 minutter. Brug en fugtet handske eller et fugtet gazekompres til at holde TachoSil på plads. Ved minimal invasiv kirurgi kan den prærullede TachoSil rulles ud med instrumenter på applikationsstedet. Den udrullede TachoSil skal så fugtes på applikationsstedet med et fugtet gazekompres og holdes på plads ved et let tryk i 3-5 minutter.
6. Fjern forsigtigt trykket efter 3-5 minutter. For at sikre at TachoSil ikke løsner sig igen på grund af vedhæftning til den fugtede handske eller gazekompres, kan den holdes fast i den ene ende med for eksempel et par tænger. Da TachoSil resorberes fuldstændigt i kroppen, er der ingen rest, der skal fjernes.

Det anbefales på det kraftigste hver gang at registrere navn og batchnummer for det anvendte TachoSil produkt i patientens journal. Dette giver en identificerbar forbindelse mellem patienten og den enkelte batch.