



Konstanz, 29.01.2016

TachoSil® (Fibrinogen vom Menschen/Thrombin vom Menschen): neue Empfehlungen zur Reduzierung des Darmverschluss-Risikos

Sehr geehrte Damen und Herren,

in Absprache mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und dem Paul Ehrlich Institut (PEI) möchte Takeda Sie über das Risiko von Adhäsionen im Gastrointestinaltrakt in Verbindung mit TachoSil® informieren, die zu Darmverschlüssen führen können. Zur Reduzierung dieses Risikos wurden neue Empfehlungen zur Anwendung erarbeitet.

Zusammenfassung:

- **In Verbindung mit der Anwendung von TachoSil® bei abdominalen Eingriffen in der Nähe des Darms wurde über Fälle von Adhäsionen im Gastrointestinaltrakt berichtet, die zu einem Darmverschluss führten.**
- **Zur Verhinderung unerwünschter Adhäsionen müssen die Gewebereiche außerhalb des gewünschten Applikationsbereichs vor der Versorgung mit TachoSil® von Blut gereinigt werden.**
- **Informationen zur bestimmungsgemäßen Anwendung von TachoSil® finden Sie in der beigefügten aktualisierten Fachinformation und in der Gebrauchsinformation enthaltenden „Gebrauchsanweisung“.**

Weitere Informationen zu diesem aktualisierten Bericht über die Sicherheit:

TachoSil® ist ein Arzneimittel, das die auf ein Kollagen-Patch aufgetragenen Wirkstoffe Fibrinogen vom Menschen und Thrombin vom Menschen enthält. TachoSil® ist in der EU seit 2004 zugelassen. Es wird in der Chirurgie zur Verbesserung der Hämostase und zur Unterstützung der Geweberversiegelung angewendet und in der Gefäßchirurgie zur Nahtsicherung, wenn Standardverfahren nicht ausreichen.

Auf Anforderung der EMA hat Takeda alle Berichte zu Darmverschlüssen in Verbindung mit der Anwendung von TachoSil® ausgewertet. Die Auswertung ergab einen plausiblen Kausalzusammenhang zwischen der Anwendung von TachoSil® und durch Adhäsionen im

Takeda GmbH
Postfach 100310
78403 Konstanz
Byk-Gulden-Str. 2
78467 Konstanz
Deutschland

T +49 7531 84-0
F +49 7531 84-2474
www.takeda.de
Registergericht: Freiburg,
HRB-Nr. 701016

Vorsitzender des Aufsichtsrats: Stefan Kollmann
Geschäftsführung: Günter Kloucek (Sprecher),
Uwe Hoffmeister, Dr. Jürgen-A. Mahling,
Dr. Hans-Christian Meyer, Ralf Schaulfer

Deutsche Bank AG Konstanz
Kto-Nr. 116 400 00, BLZ 690 700 32
SWIFT/BIC: DEUTDE6F690
IBAN: DE84 6907 0032 0011 6400 00
UST-Ident-Nr. DE252323692
ST-Nr. 09048/14346

Gastrointestinaltrakt verursachten Darmverschlüssen. Aufgrund der starken Affinität von Kollagen zu Blut kann TachoSil® an angrenzenden mit Blut bedeckten Geweben haften, wenn das Operationsgebiet unzureichend vorbereitet und/oder nicht von Blutrückständen gereinigt wurde oder wenn TachoSil® nicht bestimmungsgemäß verwendet wird.

Aufruf zur Meldung

Bitte melden Sie jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung, einschließlich einer nicht-bestimmungsgemäßen Anwendung von TachoSil®, an das

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

Kontaktstelle

Weitere Informationen erhalten Sie bei der Takeda GmbH über das MedInfo Center:

Telefon: 0800 8253325
Telefax: 0800 8253329
E-Mail: medinfo@takeda.de

Mit freundlichen Grüßen



i. V. Dr. med. Thomas Hibbe
*Medizinischer Direktor
Abteilungsleiter Med. Informationscenter
Bereich Medizin*



i. V. Dr. rer. nat. Wilhelm Franzen
*Leiter Arzneimittelsicherheit und QA
Stufenplanbeauftragter
Bereich Medizin*

Anlagen

Anhang 1: Relevante Abschnitte der Fachinformation, die überarbeitet wurden (Änderungen des Textes sind **fett** gedruckt).

Anhang 2: Aktualisierte „Gebrauchsanweisung“ (diese ist Bestandteil der Gebrauchsinformation und ganz am Ende derjenigen zu finden)

ANHANG I

Relevante Abschnitte der TachoSil Versiegelungsmatrix „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“, die überarbeitet wurden (Änderungen des Texts sind in **Fettdruck** kenntlich gemacht)

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Fachinformation

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nur zur epiläsionalen Anwendung.

Nicht intravaskulär anwenden. Bei versehentlicher intravaskulärer Anwendung kann es zu lebensbedrohlichen thromboembolischen Komplikationen kommen.

Spezifische Daten zur Anwendung des Produktes in der Neurochirurgie oder bei gastrointestinalen Anastomosen liegen nicht vor.

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

Um die Entwicklung von Gewebeverklebungen an unerwünschten Stellen zu vermeiden, muss sichergestellt werden, dass die unmittelbare Umgebung der zu behandelnden Stelle vor der Anwendung von TachoSil sorgfältig gereinigt wird (siehe Abschnitt 6.6). Bei der Anwendung des Produkts während bauchchirurgischer Operationen in unmittelbarer anatomischer Nähe des Darmes wurde über gastrointestinale Verklebungen berichtet, die zur Obstruktion im Gastrointestinaltrakt führten.

Im Falle eines Schocks sind die gängigen medizinischen Maßnahmen der Schockbehandlung durchzuführen.

Standardmethoden zur Vermeidung von Infektionen, die aus der Anwendung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt sind, resultieren, beinhalten die Auswahl von Spendern, das Screening von individuellen Spenden und Plasmapools auf spezifische Marker von Infektionen und die Einbeziehung effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung/Entfernung von Viren. Trotzdem kann die Möglichkeit der Übertragung infektiöser Agenzien bei der Anwendung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt wurden, nicht völlig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für unbekannt oder neu entstehende Viren oder andere Pathogene.

Die angewendeten Maßnahmen gelten als effektiv gegenüber behüllten Viren, wie HIV, HBV und HCV und dem nicht behüllten Virus HAV. Die angewendeten Maßnahmen sind bei nicht behüllten Viren, wie dem Parvovirus B19, möglicherweise von begrenzter Wirksamkeit. Infektionen mit Parvovirus B 19 können für Schwangere (fetale Infektion) und für Personen mit Immunschwäche oder gesteigerter Erythropoese (z. B. hämolytische Anämie) schwerwiegende Folgen haben.

Es wird dringend empfohlen, dass bei jeder Anwendung von TachoSil der Name des Patienten und die Chargennummer des Produktes dokumentiert wird, um eine Verbindung zwischen dem Patienten und der Charge des Produktes herstellen zu können.

4.8 Nebenwirkungen

Bei Patienten, die mit Fibrinkleber/Hämostatika behandelt wurden, kann es in seltenen Fällen zu Hypersensitivität oder allergischen Reaktionen kommen (inklusive Angioödem, Brennen und Stechen an der Applikationsstelle, Bronchospasmus, Schüttelfrost, Flush, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerz, Nesselausschlag, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Ruhelosigkeit, Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Kribbeln, Erbrechen, keuchende Atmung). In Einzelfällen können diese Reaktionen bis zur schweren Anaphylaxie führen. Derartige Reaktionen können insbesondere bei wiederholter Anwendung oder bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber einem der Bestandteile des Präparates auftreten.

Antikörper gegen Komponenten von Fibrinkleberprodukten/Hämostatika können in seltenen Fällen auftreten.

Bei versehentlicher intravaskulärer Anwendung kann es zu thromboembolischen Komplikationen kommen (siehe Abschnitt 4.4).

Virale Sicherheit siehe unter Abschnitt 4.4.

Häufigkeit der Nebenwirkungen von TachoSil basierend auf sämtlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus sechs klinischen Studien, zwei Sicherheitsstudien nach Erteilung der Zulassung und auf Spontanberichten.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von TachoSil spiegelt die mit den im Rahmen der klinischen Studien durchgeführten chirurgischen Eingriffen allgemein einhergehenden postoperativer Komplikationen sowie die Grunderkrankung der Patienten wider.

Tabellarische Zusammenfassung der unerwünschten Reaktionen

Die Daten aus sechs kontrollierten klinischen Studien, die der Zulassungsinhaber durchgeführt hat, wurden in einem Datenpaket gepoolt. Die Frequenz der in dieser Fachinformation angeführten unerwünschter Reaktionen wurde an Hand dieses Datenpools erhoben. In die Analyse wurden 521 mit TachoSil behandelte Patienten und 511 Patienten mit einer vergleichenden Behandlung einbezogen. Aus praktischen Gründen (Vergleich zur chirurgischen Standardversorgung und Standardblutstillung) war eine Verblindung in den TachoSil-Studien nicht möglich, folglich wurden diese in einem offenen Design durchgeführt.

Die folgenden Kategorien wurden der Bewertung von Nebenwirkungen aufgrund ihrer Häufigkeit zugrunde gelegt: sehr häufig ($> 1/10$), häufig ($> 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($> 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($> 1/10000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

| Häufigkeit | Häufig ($\geq 1/100$ bis < 1/10) | Gelegentlich ($> 1/1.000$ bis < 1/100) | Sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)-Nicht bekannt |
|---|---|---|---|
| Organsystem | | | |
| Erkrankungen des Immunsystems | | Überempfindlichkeit | |
| Gefäßerkrankungen | | | Thromboembolie (bei intravaskulärer Anwendung) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | | Darmverschluss (in der Bauchchirurgie) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Fieber * | | Adhäsionen |

* Fieber trat bei 6,3 % der mit TachoSil behandelten Patienten, und bei 5,9 % der Patienten, die der Vergleichsbehandlung unterzogen wurden, auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

TachoSil ist gebrauchsfertig in sterilen Packungen verpackt und muss entsprechend gehandhabt werden. Nur unbeschädigte Packungen verwenden. Resterilisation bereits geöffneter Packungen ist nicht möglich. Die äußere Aluminiumverbundfolie kann im nicht-sterilen Bereich des Operationssaales geöffnet werden. Der innere sterile Blister muss im sterilen Bereich des Operationssaales geöffnet werden. TachoSil ist sofort nach Öffnen der inneren sterilen Verpackung zu verwenden.

TachoSil wird unter sterilen Bedingungen angewendet. Vor Anwendung sollte die Wundfläche gereinigt werden z. B. von Blut, Desinfektionsmitteln und anderen Flüssigkeiten. Nach Entnahme von herkömmlichem, planem TachoSil aus der sterilen Packung sollte es mit Kochsalzlösung angefeuchtet und dann sofort appliziert werden. Die gelbe, aktive Seite der Matrix wird auf die blutende/sickernde Oberfläche aufgelegt und mit leichtem Druck über einen Zeitraum von 3 bis 5 Minuten angedrückt. Dies ermöglicht eine einfache Verklebung von TachoSil mit der Wundoberfläche.

Nach Entnahme des vorgerollten TachoSils aus der sterilen Packung sollte es sofort durch den Trokar angewendet werden, **ohne** vorher befeuchtet zu werden. Während des Entrollens wird die gelbe, aktive Seite der Matrix auf die blutende/sickernde Oberfläche aufgelegt, z. B. mithilfe gereinigter Pinzetten, und mit einer feuchten Kompresse unter leichtem Druck für 3 bis 5 Minuten angedrückt. Dies ermöglicht eine einfache Verklebung von TachoSil mit der Wundoberfläche.

Der Druck wird mit befeuchteten Handschuhen oder einer befeuchteten Kompresse ausgeübt. Aufgrund der hohen Affinität von Kollagen zu Blut, kann TachoSil auch an Blut benetzten chirurgischen Instrumenten, ~~oder~~ Handschuhen **oder umgebendem Gewebe** anhaften. Dies kann durch Reinigen der chirurgischen Instrumente und der Handschuhe **sowie der umgebenden Gewebe** vor der Anwendung verhindert werden. **Hervorzuheben ist, dass das Versäumen einer angemessenen Reinigung/Trocknung der umgebenden Gewebe Verklebungen verursachen kann (siehe Abschnitt 4.4).** Nachdem TachoSil mit Druck auf die Wunde aufgebracht wurde, müssen Handschuhe oder Kompresse vorsichtig entfernt werden. Um zu verhindern, dass sich TachoSil ablöst, kann es an einem Ende, z. B. mit einer Pinzette, festgehalten werden.

Alternativ, z. B. im Falle stärkerer Blutungen, kann TachoSil ohne Vorbefeuchten, unter leichtem Druck für 3-5 Minuten, auf die Wunde appliziert werden.

Die aktive Seite von TachoSil sollte 1 - 2 cm über die Wundränder hinaus reichen. Werden mehr als eine Matrix benötigt, so sollten diese überlappend aufgelegt werden. Wenn die Matrix zu groß ist, kann TachoSil auf die passende Größe zugeschnitten und angepasst werden.

Vorgerolltes TachoSil kann in der offenen Chirurgie und in der minimal-invasiven Chirurgie angewendet werden. Es passt durch einen Zugang oder Trokar mit mindestens 10 mm Innendurchmesser.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

ANHANG II

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

GEBRAUCHSANWEISUNG

Vor Öffnen der Packung lesen:

TachoSil ist steril verpackt und deshalb ist es wichtig:

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

Anweisung

Wenden Sie TachoSil nur unter sterilen Bedingungen an.

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

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

TachoSil an einem Ende, z. B. mit einer Pinzette, festgehalten werden. Es gibt kein Restmaterial, das entfernt werden muss. Die komplette Matrix wird resorbiert.

Es wird dringend empfohlen, dass bei jeder Anwendung von TachoSil der Name des Patienten und die Chargennummer des Produktes dokumentiert wird, um eine Verbindung zwischen dem Patienten und der Charge des Produktes herstellen zu können.