



01. febrúar 2016

## TachoSil (mannafíbrínógen/mannatrombín): nýjar ráðleggingar til að draga úr hættu á þarmateppu

Ágæti læknir,

Í samráði við Lyfjastofnun Evrópu og Lyfjastofnun kemur Takeda hér með á framfæri upplýsingum um hættu á samgróningum við maga- og þarmavefi sem leiða til þarmateppu, í tengslum við notkun TachoSil. Nýjar ráðleggingar um notkun eru lagðar fram í því skyni að draga úr þessari hættu.

### Samantekt:

- Við notkun TachoSil í kviðarholsaðgerðum, sem gerðar eru nálægt þörmum, hefur verið greint frá tilvikum um samgróninga við maga- og þarmavefi sem leitt hefur til þarmateppu.
- Til að koma í veg fyrir að samgróningar verði í vef á óæskilegum stöðum skal tryggja að vefsvæði, sem eru fyrir utan það svæði sem bera skal á, hafi verið hreinsuð af blóðleifum áður en TachoSil er notað.
- Til að tryggja rétta notkun TachoSil, sjá meðfylgjandi uppfærðar lyfjaupplýsingar og notkunarleiðbeiningar.

### Frekari bakgrunnur þessara öryggisupplýsinga:

TachoSil er lyf sem inniheldur virku efnin mannafíbrínógen og mannatrombín í þurrkuðu yfirborði kollagenetju sem húðuð er með virku efnunum. TachoSil var fyrst samþykkt hjá Evrópusambandinu árið 2004 og er ætlað sem stuðningsmeðferð við skurðaðgerðir til að bæta stöðvun blæðinga, stuðla að lokun vefja og styðja við sauma við skurðaðgerðir í æðum þar sem hefðbundnar aðferðir hafa ekki nægt.

Samkvæmt beiðni Lyfjastofnunar Evrópu hefur Takeda lagt mat á allar tilkynningar um þarmateppu sem tengjast notkun TachoSil. Þetta mat leiddi í ljós líkleg orsakatengsl milli notkunar TachoSil og samgróninga í meltingarvegi sem leiða til teppu. Vegna sterkrar tilhneigingar kollagens til að bindast blóði, getur TachoSil einnig loðað við aðlæga vefi með blóði á, ef aðgerðarstaðurinn er ekki rétt undirbúinn og/eða ef ekki er búið að hreinsa hann af blóði, eða ef TachoSil er ekki rétt notað.

### Aukaverkanatilkynningar

Vinsamlega tilkynnið allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu þ. á m. ranga notkun TachoSil til Lyfjastofnunar: [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is). Aukaverkanir má einnig tilkynna til Vistor hf. á tölvupóstfang [safety@vistor.is](mailto:safety@vistor.is).

Ef frekari spurningar vakna skal hafa samband við fulltrúa Takeda á Íslandi hjá Vistor hf. í síma 535 7000.

Með kveðju,  
f.h. Vistor hf.

Ragnhildur Reynisdóttir  
Markaðsstjóri Takeda á Íslandi.

### Viðaukar

Viðauki 1: Viðeigandi kaflar samantektar á eiginleikum lyfsins sem hafa verið endurskoðaðir (breytingar á textanum eru **feitletraðar**)

Viðauki 2: Uppfærðar notkunarleiðbeiningar

Viðauki 1:  
Viðeigandi kaflar samantektar á eiginleikum lyfs fyrir TachoSil sem hefur verið  
breytt (breytingar á textanum eru **feitletraðar**)

## Summary of Product Characteristics

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Aðeins til notkunar yfir vefjaskemmd.

Notið ekki í æð. Lífshættulegir fylgikvillar vegna segareka geta komið fyrir, berist lyfjaformið óvart í æð.

Ekki eru til sértæk gögn um notkun lyfjasvampsins við taugaskurðlækningar eða við sammyningaraðgerðir í meltingarfærum.

Líkt og með hvaða prótínlyf sem er, eru ofnæmisviðbrögð möguleg. Merki um ofnæmisviðbrögð eru meðal annars ofsakláði, almennur ofsakláði, þyngsli fyrir brjósti, blásturshljóð í lungum, lágþrýstingur og bráðaofnæmi. Hætta verður að nota lyfið samstundis ef þessi einkenni koma fram.

**Til að koma í veg fyrir að samgróningar verði í vef á óæskilegum stöðum skal tryggja að vefsvæði, sem er fyrir utan það svæði sem bera skal á, sé nægilega hreint áður en TachoSil er borið á (sjá kafla 6.6). Við notkun í kviðarholsaðgerðum, sem gerðar eru nálægt þörmum, hefur verið greint frá tilvikum um samgróninga við maga- og þarmavefi sem leitt hefur til þarmateppu.**

Ef sjúklingur fer í lost skal gefa meðferð í samræmi við gildandi hefðir hverju sinni.

Hefðbundnar ráðstafanir til að koma í veg fyrir smit vegna notkunar efna sem unnin eru úr blóði eða blóðvökva úr mönnum eru meðal annars val blóðgjafa, skimun einstakra blóðgjafa og blóðvökvasafna fyrir tilteknum vísbendingum um smit og beiting virkra aðgerða við framleiðslu til að gera veirur óvirkar/fjarlægja þær. Þrátt fyrir þetta er ekki hægt að koma fullkomlega í veg fyrir að smitað efni berist á milli þegar gefin eru lyf sem búin eru til úr blóði eða blóðvökva úr mönnum. Þetta á einnig við um óþekktar eða nýjar veirur og aðra sjúkdómsvalda.

Ráðstafanirnar sem gerðar eru teljast árangursríkar hvað varðar hjúpaðar veirur svo sem HIV, HBV og HCV og óhjúpuðu veiruna HAV. Ráðstafanirnar sem gerðar eru kunna að koma að litlu gagni gegn óhjúpuðum veirum svo sem parvoveiru B19. Smit af völdum parvoveiru B19 getur verið alvarlegt fyrir barnshafandi konur (sýking fósturs) og fyrir einstaklinga með ónæmisbrest eða aukna rauðkornamyndun (t.d. blóðlýsublóðleysi).

Það er eindregið mælt með því, í hvert sinn sem sjúklingi er gefið TachoSil, að heiti og lotunúmer lyfsins sé skráð til að hægt sé að rekja tengsl milli sjúklingsins og framleiðslulotu lyfsins.

### 4.8 Aukaverkanir

Ofnæmi eða ofnæmisviðbrögð (meðal annars ofsabjúgur, sviði og stingur við íkomustað, berkjukrampi, kuldahrollur, roði í andliti, almennur kláði, höfuðverkur, ofsakláði, blóðþrýstingsfall, svefnsýki, ógleði, óeirð, hraðtaktur, þrengsli fyrir brjósti, náladofi, uppköst, blásturshljóð í lungum) geta komið fyrir í einstaka tilfellum þegar sjúklingar eru meðhöndlaðir með fíbrín vefjalími/blæðingarlyfjum. Í einstaka tilfellum hafa þessi einkenni þróast í alvarlegt bráðaofnæmi. Slík viðbrögð koma einkum fram eftir endurtekna skammta, eða ef lyfið er gefið sjúklingum sem vitað er að eru með ofnæmi fyrir innihaldsefnum lyfsins.

Í einstaka tilfellum geta myndast mótEfni gegn innihaldsefnum fíbrín vefjalíms/blæðingarlyfja.

Fylgikvillar vegna segareka geta komið fyrir berist lyfið óvart í æð (sjá kafla 4.4).

Um öryggi gagnvart veirum sjá kafla 4.4

Tíðni aukaverkana fyrir TachoSil á grunni allra gagna um aukaverkanir úr sex klínískum rannsóknum, tveimur rannsóknum um öryggi eftir lokasamþykkt og tilkynninga af sjálfsdáðum.

Samantekt um öryggi

Gögn um öryggi TachoSils endurspeglar yfirleitt þær gerðir aukakvilla eftir aðgerð sem tengjast aðstæðum skurðaðgerðarinnar þegar rannsóknirnar voru gerðar og undirliggjandi sjúkdómi.

Tafla með samantekt aukaverkana

Gögnum úr þeim sex klínísku rannsóknum sem markaðsleyfishafi lét gera hefur verið safnað í samþætta gagnagrunn og tíðni tilfella í þessari samantekt á eiginleikum lyfs eru úr þessum samþætta gagnagrunni. Í samþætta greiningunum fengu 521 sjúklingur TachoSil og 511 sjúklingar fengu samanburðarmeðferð. Af hagsýnum ástæðum (samanburður hefðbundinnar skurðaðgerðar við hefðbundna blóðhemjandi meðferð) var blindun rannsókna með TachoSil ekki framkvæmanleg. Þess vegna voru rannsóknirnar hafðar opnar.

Eftirfarandi flokkar eru notaðir til að raða aukaverkunum eftir tíðni þeirra: mjög algengar (>1/10), algengar (>1/100 til <1/10), sjaldgæfar (>1/1.000 til <1/100), mjög sjaldgæfar (>1/10.000 til <1/1.000) og koma örsjaldan fyrir (<1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tíðni	Algengar (≥1/100 til < 1/10)	Sjaldgæfar (>1/1.000 til < 1/100)	<b>Koma örsjaldan fyrir (&lt;1/10.000), ¶Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum.</b>
Líffæraflokkur			
Ónæmiskerfi		Ofurnæmi	
Æðar			Segarek í bláæð (ef notað í æð)
<b>Meltingarfæri:</b>			<b>¶armateppa (í kviðarholsaðgerðum)</b>
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hiti*		<b>Samgróningar</b>

\*Hiti kom fram hjá 6,3% sjúklinga sem fengu meðferð með TachoSil og hjá 5,9% sjúklinga sem fengu samanburðarmeðferð.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

TachoSil er tilbúið til notkunar í sæfðum pakkningum og verður að meðhöndla í samræmi við það. Notið aðeins óskemmdar pakkningar. Þegar pakkningin hefur verið opnuð er ekki hægt að sæfa innihaldið eftir á. Ytri álþynnupokann má opna á ósæfðu skurðaðgerðarsvæði. Innri sæfðu þynnuna verður að opna á sæfðu skurðaðgerðarsvæði. TachoSil á að nota tafarlaust eftir að innri sæfðu umbúðirnar hafa verið opnaðar.

TachoSil er notað við sæfðar aðstæður. Fyrir notkun skal hreinsa svæðið umhverfis sárið, t.d. blóð, sóttvarnarefni og aðra vökva. Þegar venjulegt, flatt TachoSil hefur verið tekið úr sæfðu pakkningunni á að væta það í saltvatnslausn og leggja það síðan strax á. Gula, virka hlið netjunnar er lögð á yfirborðið sem blæðir/lekur úr, honum haldið við það með léttum þrýstingi í 3-5 mínútur. Þessi aðferð gefur auðveldla viðlöðun TachoSil við yfirborð sársins.

Eftir að forvafið TachoSil hefur verið tekið úr sæfðu pakkningunni á að nota það tafarlaust í gegnum holsting **án þess** að væta það áður. Þegar netjan er vafin sundur er gula, virka hliðin á netjunni sett á blæðandi/vessandi yfirborðið, t.d. með hreinsuðum tóngum og haldið við með rakri grisju með vægum þrýstingi í 3-5 mínútur. Þessi aðferð auðveldar viðloðun TachoSil við yfirborð sársins.

Þrýst er með vættum hönskum eða vættum púða. Vegna sterkrar tilhneigingar kollagens til að bindast blóði, getur TachoSil einnig loðað við skurðáhöld, ~~eða~~ hanska **eða aðlæga vefi** með blóði á. Hægt er að koma í veg fyrir það með því að hreinsa skurðáhöld og hanska **og aðlæga vefi** fyrirfram. **Mikilvægt er að hafa í huga að ef aðlægir vefir eru ekki hreinsaðir nægilega vel getur það valdið samgróningum (sjá kafla 4.4).** Eftir að TachoSil hefur verið þrýst að sárinu, verður að fjarlægja hanskan eða púðann varlega. Til að koma í veg fyrir að TachoSil losni frá má halda því kyrru á öðrum endanum, t.d. með tóngum.

Að öðrum kosti, t.d. ef blæðing er mikil, má nota TachoSil án þess það væta það áður, með því að þrýsta svampinum á sama hátt létt að sárinu í 3-5 mínútur.

Nota á virku hlið TachoSil þannig að hún nái 1-2 cm út fyrir brúnir sársins. Ef notaðar eru fleiri en ein netja eiga þær að skarast. Hægt er að klippa TachoSil í rétta stærð og lögun ef það er of stórt.

Forvafið TachoSil er bæði hægt að nota við opnar skurðaðgerðir og litlar skurðaðgerðir, og það kemst í gegnum 10 mm eða stærra op eða holsting.

Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### 2. Áður en byrjað er að nota TachoSil

#### Varnaðarorð og varúðarreglur

TachoSil er aðeins ætlað til staðbundinnar notkunar og á ekki að nota í æð. Fram geta komið blóðsegar ef TachoSil er óvart notað í æð.

Verið getur að fram komi ofnæmi eftir notkun TachoSil. Þú gætir fengið ofsakláða eða útbrot sem líkjast bruna eftir brenninetlu, óþægindi eða þrengsli fyrir brjósti, blásturshljóð í lungum eða lágan blóðþrýsting. Þú ættir að leita tafarlaust til læknis ef þú finnur fyrir einhverjum þessara einkenna.

**Hugsanlegt er að örvefir geti myndast á skurðsvæðinu eftir kviðarholsaðgerð ef TachoSil límist við nærliggjandi vefi. Örvefir geta valdið því að yfirborð þarma límast saman sem getur leitt til þess að þarmarnir stíflast.**

Þegar lyf eru búin til úr blóði eða blóðvökva úr mönnum eru gerðar sérstakar ráðstafanir til að koma í veg fyrir að smit berist í sjúklinga. Þeirra á meðal er vandlegt val blóð- og blóðvökvagjafa til að tryggja að þeir séu útilokaðir sem hættu er á að beri smit, svo og prófun hverrar gjafar og blóðvökvasafna til að finna merki um veirur/smit. Framleiðendur þessara lyfja beita einnig aðgerðum við vinnslu blóðs og blóðvökva sem geta gert veirur óvirkar eða fjarlægð þær. Þrátt fyrir þessar ráðstafanir er ekki hægt að útiloka fullkomlega möguleikann á því að smit berist á milli þegar lyf eru unnin úr blóði eða blóðvökva úr mönnum. Þetta á einnig við um óþekktar eða nýjar veirur eða aðrar tegundir smits.

Ráðstafanirnar sem gerðar eru teljast árangursríkar gegn hjúpuðum veirum svo sem eyðniveiru (HIV), lifrabólgu B veiru og lifrabólgu C veiru, og óhjúpuðu lifrabólgu A veirunni. Ráðstafanirnar sem gerðar eru koma hugsanlega að litlu gagni gegn óhjúpuðum veirum svo sem parvoveiru B19. Sýking af völdum parvoveiru B19 getur verið alvarleg fyrir barnshafandi konur (sýking fósturs) og fyrir einstaklinga með ónæmisbrest eða þá sem eru með einhverja tegund blóðleysis (t.d. sigðkornablóðleysi eða blóðlýsublóðleysi).

Það er eindregið mælt með því, í hvert sinn sem TachoSil er notað, að heiti og lotunúmer lyfsins sé skráð á sjúkrastofnuninni til að halda skrá yfir þær lotur sem notaðar eru.

#### Notkun annarra lyfja samhliða TachoSil

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð, eða kynnu að verða notuð.

### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

TachoSil er búið til úr blóði úr mönnum. Öll lyf sem búin eru til úr blóði úr mönnum geta í sjaldgæfum tilfellum valdið ofnæmisviðbrögðum. Í einstaka tilfellum geta þessi ofnæmisviðbrögð þróast í ofnæmislost. Þessi ofnæmisviðbrögð geta komið fram sér í lagi eftir endurtekna skammta TachoSil eða ef til staðar er ofnæmi við einhverjum innihaldsefna TachoSil.

Í einstaka tilfellum geta myndast mótefni gegn virkum innihaldsefnum TachoSil. Þú getur fengið hita þegar þú tekur TachoSil.

**Örvefir geta myndast hjá sumum sjúklingum eftir aðgerð og notkun TachoSil. Parmateppa og verkir geta einnig komið fram eftir kviðarholsaðgerðir. Tíðni þessara atvika er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Skurðlæknirinn mun tryggja að aðgerðarsvæðið sé hreinsað þegar TachoSil er borið á til að minnka áhættuna.**

**Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## Viðauki 2: Uppfærðar notkunarleiðbeiningar



## NOTKUNARLEIÐBEININGAR

### Lesið þetta áður en umbúðir eru opnaðar:

TachoSil er afgreitt í sæfðum pakkningum og því er mikilvægt að:

- nota *aðeins* óskemmdar pakkningar sem hafa ekki verið opnaðar (ekki er hægt að sæfa eftir á).
- *ósæfður aðili* opni ytri álumbúðir
- *sæfður aðili* opni innri sæfðu pakkninguna
- nota TachoSil *fljótlega* eftir að ytri álumbúðir hafa verið opnaðar
- nota TachoSil *tafarlaust* eftir að innri sæfða pakkningin hefur verið opnuð

### Leiðbeiningar

Notið TachoSil aðeins við smitgát.

Kannið hvaða stærð TachoSil skal nota. Stærð vefjalímsnetjunnar fer eftir stærð sársins. Vinsamlegast athugið að netjan á að ná 1-2 cm út fyrir brúnir sársins. Ef þörf er á fleiri en einni netju, eiga þær að skarast. Fyrir minniháttar sár t.d. í litlum skurðaðgerðum, er mælt með minni stærðunum (4,8 x 4,8 cm eða 3,0 x 2,5 cm) eða forvöfðu TachoSil (4,8 cm x 4,8 cm). TachoSil er hægt að klippa í rétta stærð og lögum til að það passi við sárið.

1. Þurrkið létt yfirborð sársins áður en TachoSil er lagt á það. Miklar (sláttar-) blæðingar ætti að stöðva með skurðaðgerð.
2. Opnið innri sæfðu pakkninguna og takið netjuna úr. Vætið fyrst flata TachoSil netjuna í saltvatnslausn og leggið hann svo á sárið tafarlaust (ef sárið er alblautt af blóði og öðrum vökvum þarf ekki að væta netjuna áður en hún er lögð á). Forvafið TachoSil á **ekki** að væta áður en það er sett í gegnum holsting eða op.
3. Hreinsið skurðáhöld, hanska og aðlæga vefi ef nauðsynlegt er. TachoSil getur loðað við blóðug skurðáhöld, hanska eða aðlæga vefi. Mikilvægt er að athuga að séu aðlægir vefir ekki hreinsaðir nægilega vel getur það valdið samgróningum.
4. Ef notaður er holstingur til að komast að sárinu, á holstingurinn að vera þurr að innan. Ráðlagt er að fjarlægja efri hluta holstingsins áður en forvafið TachoSil er sett í gegnum holstinginn.
5. Leggið **gulu, virku hlið** TachoSil á sárið. Haldið TachoSil föstu með léttum þrýstingi í 3-5 mínútur. Notið vættan hanska eða vættan púða til að halda TachoSil á réttum stað. Fyrir litlar skurðaðgerðir er hægt að vefja sundur netjuna með áhöldum á notkunarstað. TachoSil sem búið er að vefja sundur á að væta á notkunarstað með rakri grisju og halda á réttum stað með vægum þrýstingi í 3-5 mínútur.
6. Léttið varlega á þrýstingnum eftir 3-5 mínútur. Til að ganga úr skugga um að TachoSil loði ekki við vættan hanskan eða hnoðrann og losni frá sárinu, er hægt að halda TachoSil kyrru við annan endann, t.d. með því að nota töng. Það eru engar leifar sem þarf að fjarlægja, öll netjan leysist upp (sogast upp).

Það er eindregið mælt með því, í hvert sinn sem sjúklingi er gefið TachoSil, að heiti og lotunúmer lyfsins sé skráð til að hægt sé að rekja tengsl milli sjúklingsins og framleiðslulotu lyfsins.