



Lisboa, 21 de Janeiro de 2016

TachoSil (fibrinogénio humano/trombina humana): recomendações complementares para minimizar o risco de obstrução intestinal

Estimado(a) Sr.(a) Doutor(a):

A Takeda, em concordância com a Agência Europeia do Medicamento (EMA) e com o INFARMED, I.P., vem informá-lo sobre o risco de aderências a tecidos gastrointestinais, resultando em obstrução intestinal, associado ao TachoSil. De forma a minimizar este risco são introduzidas recomendações complementares de utilização do medicamento.

Resumo:

- **Foram comunicados casos de aderências a tecidos gastrointestinais, resultando em obstrução gastrointestinal, com a utilização de TachoSil em cirurgia abdominal realizada na proximidade do intestino.**
- **Para prevenir a formação de aderências em locais indesejados, certifique-se que as superfícies dos tecidos adjacentes ao local de aplicação pretendido são devidamente limpas de sangue residual antes da utilização de TachoSil.**
- **Para a aplicação adequada de TachoSil, consulte o Resumo das Características do Medicamento (RCM) atualizado e as “Instruções de Utilização” em anexo.**

Informação complementar:

TachoSil é um medicamento que consiste numa matriz de colagénio revestida num dos lados pelas substâncias ativas fibrinogénio humano e trombina humana. TachoSil foi aprovado na União Europeia em 2004 e é indicado em adultos para o tratamento de apoio em cirurgia, para melhoria da hemostase, para promover a colagem dos tecidos, e para o apoio de suturas em cirurgia vascular quando as técnicas padrão se mostram insuficientes. A pedido da EMA, a Takeda avaliou todos os casos referentes a obstrução intestinal associados à utilização de TachoSil. Esta avaliação concluiu que existe uma relação causal plausível entre a aplicação de TachoSil e a ocorrência de aderências gastrointestinais, resultando em obstrução gastrointestinal. Devido à forte afinidade do colagénio com o sangue, o TachoSil pode aderir a tecidos adjacentes cobertos com sangue se o local cirúrgico for indevidamente preparado e/ou o sangue residual não for limpo, ou se o TachoSil for aplicado inadequadamente.

Contactos para a notificação de suspeitas de reações adversas

Por favor notifique quaisquer suspeitas de reações adversas, incluindo qualquer aplicação incorreta de TachoSil diretamente ao INFARMED, I.P., através dos seguintes contactos:

Formulário online do Portal RAM disponível no sítio do INFARMED, I.P. em <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage> (preferencialmente)



ou

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel.: +351 21 798 73 73 e Linha do Medicamento: 800 222 444 (gratuita)

Fax: +351 21 798 73 97

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

Contacto do Titular de AIM

Em caso de dúvidas, contacte

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.

Telefone: 91 353 0000

E-mail: DSO-PT@takeda.com

Anexos

Anexo 1: Secções relevantes do "Resumo das Características do Medicamento" que foram revistas (as alterações ao texto estão indicadas **em negrito**)

Anexo 2: "Instruções de Utilização" atualizadas

Maria Inês Silva

Drug Safety Officer

Anexo 1:

Secções relevantes do “Resumo das Características do Medicamento” de TachoSil matriz selante que foram revistas (as alterações ao texto estão indicadas em **negrito**)

Resumo das Características do Medicamento

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Apenas para uso epilesional.

Não utilize intravascularmente. Poderão ocorrer complicações tromboembólicas que podem pôr em risco a vida do doente caso a preparação seja aplicada intravascularmente de forma acidental.

Não foram obtidos dados específicos sobre a utilização deste produto em neurocirurgias ou em cirurgia de anastomoses gastrointestinais.

Tal como acontece com qualquer produto proteico, são possíveis reações de hipersensibilidade de tipo alérgico. Os sinais de reações de hipersensibilidade incluem urticária, urticária generalizada, aperto no peito, sibilo, hipotensão e anafilaxia. Caso ocorram estes sintomas, a administração deve ser imediatamente interrompida.

Para prevenir o desenvolvimento de aderências em tecidos em locais indesejáveis, certifique-se de que as áreas de tecido fora da área de aplicação desejada estão adequadamente limpas antes da administração de TachoSil (ver secção 6.6). Na utilização em cirurgia abdominal realizada na proximidade do intestino, foram notificados eventos de aderências em tecidos gastrintestinais que resultaram em obstrução gastrintestinal.

Em caso de choque, devem ser respeitados os padrões médicos atuais para o tratamento do choque.

As medidas padrão para prevenção de infeções resultantes da utilização de medicamentos preparados a partir de sangue humano ou plasma incluem a seleção dos doadores, a realização de testes de doações individuais e de *pools* de plasma quanto a marcadores específicos de infeção e, a inclusão de etapas de produção eficazes na inativação/remoção de vírus. Apesar disto, quando os medicamentos preparados a partir de sangue humano ou plasma são administrados, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser totalmente excluída. Isto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e a outros agentes patogénicos.

As medidas tomadas são consideradas eficazes para vírus com envelope tais como VIH, VHB e VHC e para o vírus sem envelope VHA. As medidas tomadas podem apresentar um valor limitado contra vírus sem envelope como o parvovírus B19. A infeção pelo parvovírus B19 pode ser grave em mulheres grávidas (infeção fetal) ou em indivíduos com imunodeficiência ou eritropoiese aumentada (p. ex., anemia hemolítica).

Recomenda-se vivamente que, cada vez que TachoSil é administrado a um doente, o nome e o número do lote do produto sejam registados, de forma a manter uma ligação entre o doente e o lote do produto.

4.8 Efeitos indesejáveis

Podem ocorrer raramente hipersensibilidade ou reações alérgicas (que podem incluir angioedema, queimadura e picada no local de aplicação, broncospasmo, arrepios, rubor, urticária generalizada, cefaleia, urticária, hipotensão, letargia, náuseas, agitação, taquicardia, aperto no peito, formigueiro, vômitos, sibilo) em doentes tratados com cola para tecidos de fibrina/hemostáticos. Em casos isolados, estas reações podem evoluir para anafilaxia grave. Este tipo de reações podem ser observadas em especial se a preparação for aplicada repetidamente ou administrada a doentes que se sabe serem hipersensíveis aos constituintes do produto.

Podem formar-se raramente anticorpos contra os componentes da cola para tecidos de fibrina/hemostáticos.

Podem ocorrer complicações tromboembólicas se a preparação for aplicada intravascularmente de forma não intencional (ver secção 4.4).

Para obter informações sobre segurança viral, ver secção 4.4

Frequência de efeitos indesejáveis para TachoSil baseada em todos os dados de acontecimentos adversos de seis ensaios clínicos, dois estudos de segurança após a autorização de introdução no mercado e notificações espontâneas.

Resumo do perfil de segurança

Os dados de segurança de TachoSil geralmente refletem o tipo de complicações pós-operatórias relacionadas com as condições cirúrgicas em que os ensaios foram conduzidos e com a doença subjacente dos doentes.

Resumo em tabela das reações adversas

Os dados de seis ensaios clínicos controlados, conduzidos pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado, foram combinados num grupo de dados integrado, e as frequências da ocorrência neste RCM provêm deste grupo de dados integrado. Nas análises integradas, 521 doentes foram tratados com TachoSil e 511 doentes foram tratados com tratamento comparador. Devido a motivos práticos (comparação com cirurgia padrão e tratamento hemostático padrão), não foi possível a ocultação nos ensaios de TachoSil. Consequentemente, os estudos foram realizados como estudos abertos.

São usadas as seguintes categorias para ordenar os efeitos indesejáveis por frequência de ocorrência: muito frequentes ($>1/10$); frequentes ($>1/100$ a $<1/10$); pouco frequentes ($>1/1000$ a $<1/100$); raros ($>1/10.000$ a $<1/1.000$), e muito raros ($<1/10.000$), desconhecidos (não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis).

| Frequência | Frequentes ($\geq 1/100$, $<1/10$) | Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$) | Muito raros ($<1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis) |
|--|--|---|---|
| Classes de sistemas de órgãos | | | |
| Doenças do sistema imunitário | | Hipersensibilidade | |
| Vasculopatias | | | Tromboembolismo (se aplicado intravascularmente) |
| Doenças gastrintestinais | | | Obstrução intestinal (em cirurgia abdominal) |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Pirexia* | | <u>Aderências</u> |

*Pirexia ocorre em 6,3% dos doentes tratados com TachoSil e em 5,9% dos doentes tratados com tratamento comparador.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente de acordo com listagem do [Anexo V](#).

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

TachoSil é fornecido em embalagens estéreis e deve ser manuseado em conformidade. Utilizar unicamente embalagens não danificadas. Uma vez aberta a embalagem, não é possível voltar a esterilizar. A saqueta de alumínio externa pode ser aberta numa área de operação não estéril. O blister interno deve ser aberto numa área estéril da sala de cirurgia. TachoSil deve ser utilizado imediatamente após a abertura da tampa estéril interna.

TachoSil é utilizado em condições estéreis. Antes da aplicação, a área da ferida deve ser limpa de sangue, desinfetantes e outros fluidos. Depois da remoção da apresentação convencional, plana de TachoSil da embalagem estéril, esta deve ser humedecida previamente em solução salina e depois imediatamente aplicada. O lado amarelo, ativo da matriz, é aplicado na superfície com hemorragia/perda de fluidos e mantido suavemente premido durante 3 a 5 minutos. Este procedimento permite uma fácil adesão de TachoSil à superfície da ferida.

Após a remoção de TachoSil, pré-enrolado, da embalagem estéril, deverá ser aplicado imediatamente através do trocar **sem** pré-humedecimento. Enquanto desenrola a matriz amarela, o lado ativo da matriz é aplicado na superfície com hemorragia/perda de fluidos usando, por exemplo, um par de pinças esterilizadas e mantendo pressão de forma suave durante 3-5 minutos. Este procedimento permite uma fácil adesão de TachoSil à superfície da ferida.

A pressão é aplicada com luvas humedecidas ou uma compressa humedecida. Devido à forte afinidade do colagénio para o sangue, o TachoSil pode também aderir a instrumentos cirúrgicos, ~~ou~~ luvas cirúrgicas **ou tecidos adjacentes** cobertos com sangue. Isto pode ser evitado limpando os instrumentos e as luvas cirúrgicas, bem como **os tecidos adjacentes**, antes da aplicação. **É importante notar que ausência de uma limpeza adequada dos tecidos adjacentes pode causar aderências (ver secção 4.4).** Depois de premir o TachoSil sobre a ferida, a luva ou a compressa devem ser removidas cuidadosamente. Para evitar que o TachoSil se solte, esta pode ser mantida no lugar, segurando-a por uma extremidade com uma pinça, por exemplo.

Como alternativa, no caso de uma hemorragia mais forte, por exemplo, TachoSil pode ser aplicado sem ser humedecido previamente, premindo-o suavemente contra a ferida durante 3 a 5 minutos.

O lado ativo de TachoSil deve ser aplicado de forma a cobrir 1 a 2 cm além das extremidades da ferida. Caso seja utilizada mais de uma matriz, as mesmas devem sobrepor-se. TachoSil pode ser cortado no tamanho correto e ajustada se for demasiado grande.

TachoSil pré-enrolado pode ser utilizado em cirurgias abertas e em cirurgias minimamente invasivas e pode passar através de uma porta ou trocar de 10 mm.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

2. O que precisa de saber antes de utilizar TachoSil

Advertências e precauções

TachoSil é apenas para utilização local e não deve ser aplicado dentro de vasos sanguíneos. Podem ocorrer coágulos sanguíneos se TachoSil for aplicado acidentalmente dentro de um vaso sanguíneo.

É possível que possa sofrer uma reação alérgica após a aplicação de TachoSil. Pode sentir urticária, ou uma erupção cutânea semelhante a urticária, desconforto no peito, ou aperto, respiração ruidosa, ou baixa pressão sanguínea. Deve contactar imediatamente o seu médico se sentir alguns destes sintomas.

Depois de cirurgia abdominal e se o TachoSil aderir aos tecidos próximos, é possível que se desenvolvam tecidos cicatriciais na área operada. Os tecidos cicatriciais podem provocar a adesão entre superfícies no intestino, o que pode resultar no bloqueio do intestino.

Quando os medicamentos são produzidos a partir de sangue humano ou plasma, são tomadas algumas medidas para prevenir que sejam transmitidas infeções aos doentes. Estas medidas incluem uma cuidadosa seleção dos dadores de sangue e de plasma, para garantir que aqueles que apresentam risco de serem portadores de infeções sejam excluídos, e testes de cada doação e de pools de plasma quanto a sinais de vírus/infeções. Os fabricantes destes produtos incluem também etapas no processamento do sangue ou do plasma que podem inativar ou remover vírus. Apesar destas medidas, quando os medicamentos preparados a partir de sangue humano ou plasma são administrados, a possibilidade de transmissão de infeções não pode ser totalmente excluída. Isto também se aplica a quaisquer vírus desconhecidos ou emergentes ou a outros tipos de infeções.

As medidas tomadas são consideradas eficazes para vírus com envelope, tais como o vírus da imunodeficiência humana (VIH), vírus da hepatite B e vírus da hepatite C, e para o vírus sem envelope da hepatite A. As medidas tomadas podem apresentar um valor limitado contra vírus sem envelope como o parvovírus B19. A infeção pelo

parvovírus B19 pode ser grave em mulheres grávidas (infecção fetal) e em indivíduos cujo sistema imunitário está deprimido ou que apresentam alguns tipos de anemia (p. ex., doença de células falciformes ou anemia hemolítica).

Recomenda-se vivamente que, ao receber TachoSil, sejam registados no hospital o nome e o número de lote do produto, de forma a manter um registo dos lotes utilizados.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

TachoSil é feito a partir de sangue humano. Todos os medicamentos feitos a partir de sangue humano podem pouco frequentemente provocar reações alérgicas. Em casos isolados, estas reações alérgicas podem progredir para o choque anafilático.

Estas reações alérgicas podem ocorrer especialmente se TachoSil for utilizado repetidamente ou se o doente for alérgico a qualquer dos componentes de TachoSil.

Em casos raros, o doente pode produzir anticorpos contra as substâncias ativas de TachoSil. Poderá apresentar febre quando utilizar TachoSil.

Podem desenvolver-se tecidos cicatriciais em alguns doentes depois de cirurgia e utilização do TachoSil. Pode também ocorrer obstrução intestinal e dor após uma cirurgia abdominal. A frequência deste tipo de eventos é desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). O seu cirurgião terá o cuidado de limpar previamente a área a ser operada quando aplicar o TachoSil, para reduzir esse risco.

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Anexo V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Leia a informação seguinte antes de abrir a embalagem:

TachoSil é fornecido em embalagens estéreis, sendo por isso importante:

- utilizar *unicamente* embalagens não danificadas que não tenham sido abertas (não é possível voltar a esterilizar).
- que a embalagem externa de alumínio seja aberta por uma *pessoa que não esteja em condições estéreis*
- que seja uma *pessoa em condições estéreis* a abrir a embalagem interna estéril
- utilizar TachoSil *logo após* a abertura da embalagem externa de alumínio.
- utilizar TachoSil *imediatamente* após a abertura da embalagem interna estéril.

Instruções

Utilize TachoSil unicamente em condições estéreis

Verifique qual o tamanho necessário de TachoSil. O tamanho e quantidade de matriz selante depende do tamanho da ferida. Deverá ter em consideração que a matriz deve cobrir 1 a 2 cm além das extremidades da lesão. Caso seja necessária mais do que uma matriz, estas devem sobrepor-se. Para feridas mais pequenas, por exemplo em cirurgias minimamente invasivas é recomendada a matriz de tamanho mais pequeno (4,8 cm x 4,8 cm ou 3,0 cm x 2,5 cm) ou Tachosil pré-enrolado (4,8 cm x 4,8 cm). TachoSil pode ser cortado no tamanho adequado e moldado para se ajustar à ferida.

1. Limpe suavemente a superfície da lesão antes de colocar TachoSil sobre a mesma. As hemorragias fortes (que pulsam) devem ser interrompidas cirurgicamente.
2. Abra a embalagem interna estéril e retire o Tachosil. Humedeça previamente a superfície plana da matriz de TachoSil em solução salina e coloque-a imediatamente sobre a ferida (caso a ferida esteja completamente encharcada com sangue e outros fluidos, não há necessidade de humedecer a matriz antes da aplicação). Tachosil pré-enrolado não deve ser previamente humedecido antes de passar pelo trocar ou pela porta.
3. Limpe previamente os instrumentos cirúrgicos, luvas cirúrgicas **e tecidos adjacentes**, caso necessário. TachoSil pode aderir aos instrumentos, às luvas **ou aos tecidos adjacentes cobertos** com sangue. **É importante notar que a ausência de uma limpeza adequada dos tecidos adjacentes pode causar aderências.** Se o trocar é utilizado para ter acesso à ferida, então o interior do trocar deve estar seco. É recomendada a remoção da parte superior do trocar antes de passar o TachoSil pré-enrolado através do trocar.
4. Coloque o **lado amarelo, ativo** de TachoSil contra a ferida. Mantenha o TachoSil sob pressão suave durante 3 a 5 minutos. Utilize uma luva humedecida ou uma compressa humedecida para manter TachoSil no lugar. Para cirurgias minimamente invasivas, a matriz pré-enrolada pode ser desenrolada com instrumentos no local da aplicação. O TachoSil desenrolado deve ser depois humedecido no local da aplicação com uma compressa humedecida e mantido num local com uma pressão suave durante 3 a 5 minutos.
5. Remova a ligeira pressão cuidadosamente após os 3 a 5 minutos. Para garantir que TachoSil não adere à luva ou à compressa humedecida, e não se solte por si mesma da ferida, poder-se-á segurar no TachoSil por uma extremidade utilizando-se, por exemplo, uma pinça. Não existe nenhum produto residual que deva ser removido. Toda a matriz se dissolve (é reabsorvida).

Recomenda-se vivamente que, cada vez que TachoSil é administrado a um doente, o nome e o número de lote do produto sejam registados, de forma a manter uma associação entre o doente e o lote do produto.

Note-se que em Portugal apenas está disponível a seguinte apresentação: embalagem com 1 matriz (não pré-enrolada) de 9,5 cm x 4,8 cm.