

TACHOSIL[®]

Esponja

Fibrinogênio + Trombina

5,5 mg/cm² + 2,0 UI/cm²

Bula Profissional da Saúde

TachoSil®

fibrinogênio 5,5 mg/cm²

trombina 2,0 U.I./cm²

APRESENTAÇÕES

Esponja – embalagens com uma esponja de 9,5 x 4,8 cm.

2 esponjas de 4,8 cm x 4,8 cm

1 esponja de 3,0 cm x 2,5 cm

5 esponjas de 3,0 cm x 2,5 cm

USO INTERNO – LOCAL

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada esponja contém por cm²:

fibrinogênio humano..... 5,5 mg

trombina humana2,0 U.I.

Excipientes: colágeno, riboflavina, albumina humana, cloreto de sódio, citrato de sódio, cloridrato de arginina.

1. INDICAÇÕES

TachoSil® é indicado para o tratamento adjuvante da hemostasia em cirurgia, para promover o selamento de tecidos e para o suporte na sutura de cirurgias vasculares quando as técnicas padrão demonstram ser insuficientes.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

TachoSil® foi bem avaliado em vários estudos clínicos como suporte à hemostasia em diferentes tipos de cirurgia, principalmente em órgãos parenquimatosos. A hemostasia e a selagem tecidual induzida por selantes de fibrina seguem essencialmente o mesmo mecanismo biológico, ou seja, a formação de uma rede estável de fibrina na superfície com sangramento ou perda de fluidos. Apesar da dificuldade metodológica para sua execução, as atividades hemostática e selante do produto foram bem estudadas e demonstradas em estudos comparativos.

Cirurgia hepática: um estudo fase III aberto, randomizado, prospectivo, multicêntrico, em grupos paralelos (estudo TC-014-IN)¹, comparou a eficácia hemostática e a segurança de TachoSil® com o feixe de argônio. Participaram do estudo 121 pacientes hospitalizados e submetidos à ressecção eletiva do fígado por qualquer razão médica, principalmente por doenças hepáticas malignas. Constatou-se ocorrência de hemorragia leve ou moderada persistente após intervenção hemostática cirúrgica primária antes da randomização do paciente para o tratamento com TachoSil® (n=59) ou com feixe de argônio (n=62). Embora os pacientes elegíveis ao tratamento apresentassem características semelhantes, observou-se que a área de ferida alvo era ligeiramente maior no grupo tratado com TachoSil® (média: 84 cm²) do que no grupo tratado com feixe de argônio (média: 65 cm²). O desfecho primário, ou seja, o tempo de hemostasia, revelou uma diferença altamente significativa a favor de TachoSil® (p=0,0007). O tempo médio de hemostasia foi 3,9 min [mediana 3,0 (3-20min)] com TachoSil® e 6,3 min [mediana 4,0 (3-39min)] com o feixe de argônio. Análise paramétrica de suporte forneceu variação estimada do TachoSil® relativa ao feixe de argônio de 0,38 (IC de 95%: 0,22-0,68, p=0,0009), demonstrando assim hemostasia com TachoSil® em 38% do tempo requerido pelo feixe de argônio. Nenhuma diferença entre os dois grupos de tratamento foi encontrada quanto às variáveis de desfecho secundário, que incluíram a proporção de pacientes com hemostasia 10 minutos após o início do tratamento teste e o volume de drenagem de fluidos nos dias 1 e 2 após a cirurgia. A concentração de hemoglobina no fluido de drenagem 48 h após a cirurgia foi significativamente menor no grupo tratado com TachoSil® do que no grupo tratado com feixe de argônio (p=0,012), mas não apresentou significância estatística após 24 h. No grupo de feixe de argônio, a duração média da drenagem foi significativamente menor do que no grupo TachoSil® (p=0,005). Os drenos foram removidos após 5,7 dias [mediana de 5,1 dias (2-15 dias)] no grupo tratado com feixe de argônio, e após 8,2 dias [mediana 6,0 dias (2- 27 dias)] no grupo tratado com TachoSil®. É possível que o fato de os indivíduos tratados com TachoSil® apresentarem maior área de ferida cirúrgica do que os pacientes do grupo do feixe de argônio tenha contribuído para um tempo de drenagem maior. Frilling e cols.² publicaram o estudo TC-014-IN. Resultados semelhantes foram reportados por Broelsch e cols.³ Na avaliação da propriedade selante de TachoSil®, Frena e Martin⁴ verificaram a não-ocorrência de fístulas após o uso rotineiro de TachoSil® em ressecção hepática eletiva. Anteriormente ao uso do produto relataram a ocorrência destas em 3,9% dos casos com ressecção eletiva e em 5,1% com os procedimentos padrão. Toti e cols.⁵ também demonstraram com sucesso o benefício da propriedade selante do produto *versus* cola de fibrina em 16 pacientes submetidos a

transplante hepático. Apenas um dos 16 pacientes que utilizaram TachoSil® apresentaram drenagem biliar, em contraste com sete dos 16 pacientes que utilizaram a cola de fibrina.

Cirurgia renal: Um estudo aberto, randomizado, prospectivo, multicêntrico, em grupos paralelos (TC-015-IN)⁶ comparou a eficácia e a segurança do TachoSil® com tratamento cirúrgico padrão em 185 pacientes submetidos à ressecção cirúrgica de tumor renal superficial. Após hemostasia primária, os pacientes eram randomizados para tratamento com TachoSil® ou para técnica de sutura padrão. O desfecho primário foi testar a eficácia hemostática (tempo intraoperatório para hemostasia) e a segurança de TachoSil® em comparação com a sutura padrão. Os desfechos secundários incluíram a proporção de pacientes com hemostasia após 10 min de tratamento, ocorrência de hematoma nodia 2 após a cirurgia, descrição do volume e da concentração de hemoglobina no líquido de drenagem pós-operatória e a classificação do cirurgião quanto à utilidade do tratamento testado e a ocorrência de hematoma no dia 2 após a cirurgia. A segurança foi avaliada pela ocorrência de eventos adversos. Os resultados do estudo mostraram diferenças significativas a favor de TachoSil® nos desfechos de eficácia primários (i.e. tempo para a hemostasia): tempo médio de 5,3 min e mediana de 3,0 min no grupo TachoSil® e tempo médio de 9,5 min e mediana de 8,0 min no grupo submetido a técnica de sutura padrão ($p < 0,0001$). O número (porcentagem) de pacientes com hemostasia antes ou aos 10 min foi de 84 (92%) no grupo TachoSil® e de 62 (67%) no grupo com tratamento padrão ($p < 0,0001$). No grupo TachoSil®, a proporção de pacientes com hemostasia após 10 minutos de tratamento foi de 7 (8%) e 30 (33%) no grupo com tratamento padrão. Os outros objetivos secundários não revelaram diferenças entre os grupos. Os resultados mostraram claramente a eficácia hemostática de TachoSil® nas variáveis primárias de eficácia em relação ao tratamento padrão seguido de hemostasia secundária em cirurgia renal. Siemer e cols.⁷ e van Poppel e cols.⁸ publicaram esses resultados. Laitsikos e Stolzenburg⁹ utilizaram TachoSil® em complemento ao campleamento em prostatectomia radical por via endoscópica.

Cirurgia torácica: Um estudo fase IIIb, aberto, randomizado, prospectivo e multicêntrico (TC -021-IM)¹⁰ comparou TachoSil® com o tratamento cirúrgico padrão para avaliar a eficácia no controle de escape de ar (grau I e II) e segurança do produto em lobectomia pulmonar com linfadenectomia intrapulmonar em indivíduos com neoplasia. Foram randomizados 301 pacientes: população de intenção de tratar (*intention-to-treat*) (ITT) = 299 e população por protocolo (PP) = 273. A duração de escape de ar pós-operatório após provocação por tosse (desfecho primário) exibiu uma diferença significativa entre os tratamentos na população ITT, com um período mais curto de escape de ar para TachoSil® em comparação com os dos pacientes com tratamento padrão ($p = 0,030$). A porcentagem de pacientes sem escape de ar foi mais alta no grupo TachoSil® em todos os momentos. A mediana do tempo estimado para cessar o escape de ar foi de 15,3 h no grupo TachoSil® e de 20,5 h no grupo sob tratamento padrão. Na população PP, o grupo tratado com TachoSil® também apresentou menor duração de escape de ar no pós-operatório ($p = 0,006$). A mediana do tempo estimado para cessar o escape de ar foi de 11,8 h no grupo TachoSil® e de 17,7 h no grupo submetido ao tratamento padrão. A eficácia de TachoSil® na selagem intraoperatória de ar foi demonstrada por meio do desfecho secundário, redução de escape intraoperatório de ar desde o primeiro (antes da randomização) até o segundo teste de submersão. Dos pacientes que receberam TachoSil®, 71% conseguiram redução de um ou dois graus, em comparação com 62% dos pacientes submetidos ao tratamento padrão ($p = 0,042$), indicando um efeito selante imediato superior de TachoSil®. Na avaliação comparativa de segurança, os eventos adversos mais frequentes foram pneumonia (10 no grupo TachoSil® / 10 no grupo submetido ao tratamento padrão), atelectasia (7/10), fibrilação atrial (11/5), constipação (5/9), fistula broncopleural (4/10), flatulência (2/7), pirexia (6/3), pneumotórax (4/5), derrame pleural (5/2) e anemia (3/4), que são complicações passíveis de ocorrência em procedimentos cirúrgicos em pacientes com câncer. Não houve diferenças significativas na distribuição desses eventos adversos entre os dois tratamentos propostos. Vários pesquisadores¹¹⁻¹⁴ relataram eficácia selante do TachoSil® em comparação com técnicas cirúrgicas padrão, com menor tempo para a selagem da passagem de ar após ressecção pulmonar (lobectomia/segmentectomia). Anegg e cols.¹¹ estudaram 173 pacientes submetidos a ressecção pulmonar e relataram que TachoSil® apresentou, quando comparado com os procedimentos padrão, uma tendência maior de reduzir a incidência pós-operatória de escape de ar tanto no segundo como após o sétimo dia pós-operatório (30,7% vs 38,96% e 24% vs 32,46%, respectivamente), além de um tempo médio menor para a retirada do dreno torácico e alta hospitalar ($p = 0,022$ e $p = 0,01$, respectivamente). A perda de ar intraoperatória pós-tratamento com TachoSil® foi significativamente mais baixa (média de 153,32 ml/min, variando de 10 a 450 ml/min) do que com o tratamento padrão (média de 251,04 ml/min, variando de 15 a 970 ml/min; $p = 0,009$). Resultados semelhantes foram relatados por Droghetti e cols.¹⁵ durante avaliação de 40 pacientes submetidos à lobectomia pulmonar. Observou-se redução da perda de ar com uso de TachoSil® em comparação com as técnicas padrão, considerando-se o grupo globalmente, (50% vs 95%, respectivamente, $p = 0,0001$), da duração das perdas de ar (1,7 dias vs 4,5 dias, $P = 0,003$) e dos custos dos procedimentos ($p = 0,0001$).

Cirurgia cardiovascular: Um estudo randomizado, aberto, de grupos paralelos, multicêntrico, comparou a eficácia e a segurança de TachoSil® com a do tratamento hemostático padrão em cirurgia cardiovascular (estudo TC-023-IM)¹⁶. Foram elegíveis pacientes com cirurgia planejada no coração, na aorta ascendente ou no arco aórtico, requerendo um procedimento de derivação (*bypass*) cardiopulmonar. O tratamento hemostático primário foi sutura, clipagem,

eletrocoagulação ou nenhum (com base na prática cirúrgica). Foram randomizados 120 pacientes que apresentavam presença de sangramento do músculo cardíaco, do pericárdio ou de um vaso grande ou leito vascular e que necessitavam tratamento hemostático de suporte (n=120). A população ITT foi de 119 e a população PP foi de 111 (na população PP foi analisado somente o desfecho primário). Os tratamentos randomizados foram TachoSil® ou qualquer material esponjiforme hemostático sem compostos adicionais ativos estimulantes da coagulação. O desfecho primário/secundário de eficácia foi a proporção de pacientes que conseguiram hemostasia após 3 min/6min (ITT). Outras variáveis observadas foram: duração de drenagem, volume de drenagem pós-operatória, transfusões pós-operatórias.

O resultado do desfecho primário de eficácia, ou seja, a proporção (IC de 95%) de pacientes com hemostasia em 3 minutos, foi de 0,75 (0,64 – 0,86) com TachoSil® e de 0,35 (0,22 – 0,48) com o tratamento padrão (p<0,0001). O desfecho secundário, isto é, a proporção (IC de 95%) de pacientes com hemostasia em 6 minutos foi de 0,95 (0,89 – 1,0) com TachoSil® e de 0,72 (0,60 – 0,83) com o tratamento padrão (p=0,0006). Não houve evidência de heterogeneidade nas razões de probabilidades entre os centros de estudo.

Os resultados altamente significativos em favor do TachoSil® em relação à obtenção de hemostasia no estudo cardiovascular (TC-023-IM) indicam fortemente que o efeito combinado de forte aderência do coágulo de fibrina depositado sobre o sítio de aplicação e de suporte mecânico da esponja de colágeno e da rede de fibrina do coágulo são capazes de selar contra o extravazamento de sangue os orifícios da sutura e os sítios anastomóticos nas grandes artérias, bem como do sangramento capilar do músculo cardíaco. Mais da metade dos sangramentos tratados no estudo TC-023-IM ocorreu a partir da aorta (56% dos casos), isto é, em estruturas vasculares com a pressão sanguínea mais elevada. Além disso, observa-se que TachoSil® manteve uma boa eficácia hemostática também quando aplicado em pacientes antes da reversão com protamina, assim demonstrando as propriedades selantes e hemostáticas independentes da capacidade de coagulação do sangue. Da mesma forma, deve-se mencionar que um número razoável de procedimentos cirúrgicos incluídos no estudo TC-023-IM era de procedimentos combinados ou complexos, ou seja, envolvendo dois ou mais procedimentos cardiovasculares, que necessitam de período prolongado de circulação de derivação extracorpórea. A proporção mais alta de pacientes necessitando de procedimentos combinados/complexos no grupo randomizado de pacientes vs. no grupo de pacientes selecionados (61% vs. 40%) no estudo TC-023-IM também indica a necessidade de um tratamento hemostático de suporte em função de um elevado risco de sangramento nos procedimentos cirúrgicos complexos. O estudo TC-023-IM foi publicado por Maisano e cols.¹⁷.

Onoratti e cols.¹⁸ avaliaram 29 pacientes submetidos a cirurgia na aorta ascendente com enxerto de Dracon comparando a redução de derrame pericárdico com o uso de TachoSil® (11 pacientes), envolvendo o enxerto em 360 graus e sem TachoSil® (18 pacientes). Nenhum paciente no grupo TachoSil® apresentou derrame pericárdico significativo em ecocardiografia pós-operatória, enquanto uma proporção significativa de pacientes do grupo sem TachoSil® o fez em algum grau. Na avaliação da drenagem torácica, o grupo tratado com TachoSil® apresentou menor volume de drenagem (p=0,0001), menor tempo de drenagem (p=0,002), menor necessidade de pericardiocentese (p=0,0039), menor volume de derrame pericárdico na avaliação ecocardiográfica pré-alta (p=0,026), menor ocorrência de febre (p=0,029), menor necessidade de uso de antibióticos (p=0,007) e permanência hospitalar (p=0,01). O envolvimento do enxerto com TachoSil® foi eficaz na redução do derrame pericárdico e dos efeitos deletérios que se seguem à cirurgia da aorta.

O benefício das esponjas hemostáticas foi enfatizado por Aziz e cols.¹⁹ e Carbon e cols.²⁰ Rychlik R²¹ reafirmou, numa revisão sobre o assunto, os benefícios da selagem tissular com este tipo de esponja em cirurgia. Haas S²², relatando os resultados de um estudo multicêntrico que incluiu 408 pacientes submetidos a cirurgias em vários órgãos – fígado (26%), sistema vascular (16%), trato gastrointestinal (10%), coração (8%), rim (7%), tórax (7%), baço (4%) e pâncreas (4%), concluiu que o uso de TachoSil® apresenta benefícios relevantes e que pode oferecer oportunidades para melhorar a hemostasia em pacientes sob risco de complicações hemorrágicas, além de facilitar o controle do sangramento excessivo no campo cirúrgico. Tagliabue e col.²³ relatam sua experiência pessoal com o uso de TachoSil® em esplenectomias e nefrectomia.

Do ponto de vista farmacoeconômico, María-Borro e cols.²⁴ e Anegg e cols.²⁵ confirmaram uma relação custo-benefício melhor com TachoSil®.

A eficácia clínica em complemento aos procedimentos cirúrgicos em vários sistemas orgânicos indica claramente que TachoSil® pode ser considerado benéfico e de utilidade em uma ampla gama de processos cirúrgicos.

Referências Bibliográficas

- 1- Nycomed Clinical Trial Report. Trial ID - TC-014-IN. TC-014-IN. 2004.
- 2- Frilling A, et al. *Langenbecks Arch Surg.* 2005;390(2):114-20.
- 3 -Broelsch C, et al. *HPB (Oxford)*. 2005;7(Suppl 1):28.
- 4- Frena A, Martin F. *Chir Ita.* 2006;58(6):793-5.
- 5 - Toti L et al. *HPB*, 2008; 10(Suppl 1):78.
- 6- Nycomed Clinical Trial Report. Trial ID - TC-015-IN. TC-015-IN. 2005.
- 7- Siemer S, et al. *Eur Urol.* 2007;52(4):1156-63.
- 8- van Poppel, et al. *Eur Urol Suppl.* 2006;5(2):180.
- 9- Laitsikos E, Stolzenburg JU. *J Endourol.* 2006;20(Suppl 1):A294.
- 10- Nycomed Clinical Trial Report. Trial ID - TC-021-IM. TC-021-IM. 2008.
- 11- Anegg U, et al. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31(2):198-202.
- 12- Carbon R, et al. *Inflamm Res* 2007;56(Suppl 2):A446.
- 13- Lang G, et al. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;25(2):160-6.
- 14- Marta GM, et al. 16th

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

European Conference on General Thoracic Surgery Bologna, Italy, 2008: abstract#32974. **15** - Droghetti A, *et al. J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136(2):383-91. **16** - Nycomed Clinical Trial Report. Trial ID - TC-023-IM. TC-023-IM. 2008. **17** - Maisano F, *et al. Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36:708-14. **18** - Onoratti F, *et al. J Cardiovasc Surg* 2008;49:1-5. **19** - Aziz O, Athanasiou T, Darzi A. *Surg Technol Int.* 2005;14:35-40. **20** - Carbon RT, *et al.* Trabalho apresentado no 6th World Congress of Trauma, Shock, Inflammation and Sepsis. Bologne: Medimond, 2004:257-267. **21** - Rychlik R. *Krankenhauspharmazie.* 2006; 27(5):199-204. **22** - Haas S. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2006;12(4):445-50. **23** - Tagliabue *et al.* *Minerva Chir* 2007;62(1):73-8. **24** - María-Borro J, *et al. Pharmacoeconomics* 2006;3(3):99-107. **25** - Anegg U, *et al. Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008;7(2):292-6.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

TachoSil® contém fibrinogênio e trombina na forma de um revestimento seco na superfície de uma esponja de colágeno. Em contato com fluidos fisiológicos, como sangue, linfa ou solução salina fisiológica, os componentes do revestimento se dissolvem e se difundem parcialmente na superfície da ferida. Em seguida ocorre a reação de fibrinogênio com trombina, que dá início à última fase da coagulação sanguínea fisiológica. O fibrinogênio é convertido em monômeros de fibrina que se polimerizam espontaneamente num coágulo de fibrina, mantendo a esponja de colágeno firmemente aderida à superfície da ferida. A fibrina sofre então uma ligação cruzada pelo fator XIII endógeno, criando uma rede firme e mecanicamente estável, com boas propriedades adesivas e selantes.

Propriedades farmacocinéticas

TachoSil® (fibrinogênio humano + trombina humana) destina-se exclusivamente ao uso epilesional. Os selantes de fibrina/hemostáticos são metabolizados por fibrinólise e fagocitose, da mesma forma que a fibrina endógena.

Em estudos com animais, TachoSil® se biodegrada após administração sobre uma superfície de ferida, deixando poucos fragmentos remanescentes após 13 semanas. A degradação completa do TachoSil® foi observada em alguns animais, 12 meses após a sua administração a um ferimento de fígado, enquanto que pequenos fragmentos ainda foram observados em outros. A degradação foi associada à infiltração de granulócitos e à formação de tecido de granulação reabsorvível encapsulando os restos degradados de TachoSil®. Nenhuma evidência de intolerância local tem sido observada em estudos com animais.

Em humanos, foram observados casos isolados onde fragmentos remanescentes foram coincidentemente encontrados, sem sinais de comprometimento funcional.

4. CONTRAINDICAÇÕES

TachoSil® não deve ser aplicado intravascularmente.

Hipersensibilidade aos princípios ativos ou a qualquer um dos outros componentes da fórmula.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

Não existem informações suficientes para o uso empacientes pediátricos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Apenas para uso local

Dados específicos sobre o uso deste produto em neurocirurgias ou anastomoses gastrintestinais ainda não foram relatados.

TachoSil® não deve ser aplicado intravascularmente. Poderão ocorrer complicações tromboembólicas que representem risco de vida caso a preparação seja aplicada acidentalmente por via intravascular.

Assim como ocorre com qualquer produto proteico, há possibilidade de reações de hipersensibilidade do tipo alérgico. Os sinais de reações de hipersensibilidade incluem erupções na pele (pápulas), urticária generalizada, opressão torácica, sibilos, hipotensão arterial e anafilaxia. Caso ocorram estes sintomas, a administração deve ser imediatamente interrompida.

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

Para evitar o desenvolvimento de aderências teciduais em locais não desejados, garantir que as áreas de tecido fora da área de aplicação pretendida sejam devidamente limpas antes da administração de TachoSil® (ver “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”). Foram relatados eventos de aderências aos tecidos gastrintestinais que levaram a obstrução gastrointestinal com o uso em cirurgia abdominal realizada próxima ao intestino.

As medidas padrão para prevenção de infecções resultantes do uso de medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humano incluem a seleção dos doadores, a triagem de doações individuais e de *pools* de plasma quanto a marcadores específicos de infecção e a inclusão de etapas de fabricação eficazes para a inativação/remoção de vírus. Apesar disto, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser inteiramente excluída quando se administram medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humano. Isto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e outros agentes patogênicos.

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

As medidas adotadas são consideradas eficazes para vírus com envoltório, tais como o vírus da imunodeficiência humana (VIH), os vírus da hepatite B (VHB) e da hepatite C (VHC) e o vírus sem envoltório da hepatite A (VHA). As medidas adotadas podem apresentar um valor limitado contra vírus não envelopados como o parvovírus B19. A infecção pelo parvovírus B19 pode ser grave em mulheres grávidas (infecção fetal) ou em indivíduos com imunodeficiência ou eritropoiese aumentada (por exemplo anemia hemolítica).

Uso em idosos e outros grupos de risco

Considerando a origem e as características biológicas das substâncias ativas de TachoSil®, assim como a experiência em diversos tipos de cirurgia, não existem recomendações especiais sobre o seu uso em pacientes idosos e na insuficiência hepática ou renal.

Gravidez e lactação

A segurança de TachoSil® para uso durante a gravidez ou a amamentação não foi estabelecida em estudos clínicos controlados. Os estudos experimentais em animais são insuficientes para avaliar a segurança com relação à reprodução, o desenvolvimento do embrião ou do feto, a evolução da gestação e o desenvolvimento perinatal e pós-natal.

Portanto, o médico deve avaliar o risco/benefício da utilização do produto em mulheres grávidas ou em amamentação. TachoSil® deve ser administrado a mulheres grávidas ou em amamentação apenas se claramente necessário.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

– Categoria C de risco na gravidez.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não se realizou nenhum estudo formal de interação.

A exemplo de produtos comparáveis ou soluções de trombina, o selante pode se desnaturar após exposição a soluções que contêm álcool, iodo ou metais pesados (por exemplo soluções anti-sépticas). Tais substâncias devem ser removidas, tanto quanto possível, antes de se aplicar o selante.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto na embalagem original e à temperatura ambiente (15°C a 30°C).

Este medicamento tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto o sachê de alumínio, o conteúdo deve ser utilizado imediatamente. Não voltar a esterilizar.

TachoSil® é uma esponja de cor branco-amarelada revestida com fibrinogênio e trombina. O lado revestido é de cor amarela.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

O uso de TachoSil® está restrito a cirurgiões experientes.

Aplicar apenas na superfície de tecidos. Não usar intravascularmente.

O número de esponjas TachoSil® a serem aplicadas deve ser sempre baseado na necessidade clínica subjacente do paciente e depende do tamanho da área da ferida.

A aplicação de TachoSil® (fibrinogênio humano + trombina humana) deve ser ajustada a cada caso pelo cirurgião. Em estudos clínicos, as dosagens individuais têm tipicamente variado de uma a três esponjas (9,5 cm x 4,8 cm), sendo que foi relatada a aplicação de até 10 esponjas.

Não existem informações suficientes para o uso em pacientes pediátricos.

Modo de usar

TachoSil® deve ser utilizado logo após a abertura do sachê de alumínio. **Depois de aberto o sachê de alumínio, este medicamento deve ser utilizado imediatamente. Não voltar a esterilizar.**

Unicamente para **uso local**. Não usar por via injetável (intramuscular ou endovenosa). Não ingerir.

A embalagem do TachoSil® compreende três diferentes partes:

- **Embalagem final (secundária):** Cartucho de cartolina que acondiciona cada embalagem dupla de embalagens interna e externa (primária e intermediária).

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

- **Embalagem externa (intermediária):** Sachê de alumínio, contendo um dessecante (sílica-gel), que acondiciona cada embalagem interna.
- **Embalagem interna (primária):** Blister de plástico revestido de papel removível, que acondiciona cada esponja.

Leia estas instruções antes de abrir a embalagem:

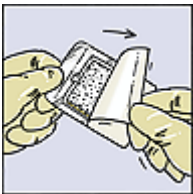
TachoSil® é fornecido pronto para o uso, em embalagens estéreis, e deve ser manuseado seguindo as instruções a seguir:

- Usar apenas embalagens não danificadas, que não foram abertas (uma nova esterilização não é possível).
- A embalagem externa, sachê de alumínio, pode ser aberta em uma área cirúrgica não estéril.

TachoSil® deve ser utilizado **rapidamente após** da abertura da embalagem externa de alumínio.



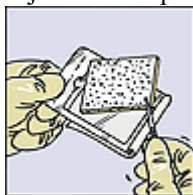
- A embalagem interna estéril, blíster de plástico, deve ser aberta em área cirúrgica estéril. TachoSil® deve ser utilizado **imediatamente** após a abertura da embalagem interna estéril.



A esponja de TachoSil® deve ser utilizada apenas em condições estéreis.

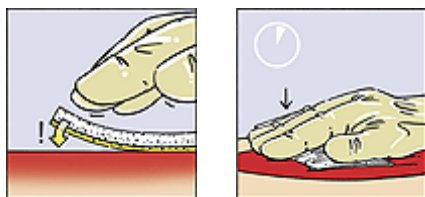
Verificar o tamanho de esponja necessário. O tamanho da esponja depende do tamanho da ferida. Observar que a esponja deve cobrir 1 a 2 cm além das extremidades da ferida. Caso seja necessária mais de uma esponja, estas devem sobrepor-se pelo menos em 1 cm. Para feridas de menor porte, a esponja pode ser cortada no tamanho adequado e ajustada.

1. Limpar a superfície da ferida antes de colocar a esponja sobre a área a ser tratada para remover sangue, desinfetantes e fluidos. As proteínas do fibrinogênio e trombina podem ser desnaturadas por álcool, iodo ou íons de metais pesados. Se qualquer uma dessas substâncias tiver sido usada para limpar a área da ferida, irrigar completamente a área antes da aplicação de TachoSil®. Hemorragias intensas (pulsáteis) devem ser interrompidas cirurgicamente.
2. Abrir a embalagem interna estéril e retirar a esponja. O blister de plástico pode ser utilizado como recipiente para umedecer previamente a esponja em solução salina 0,9% por no máximo um minuto. Colocá-la imediatamente sobre a ferida (caso a ferida esteja completamente encharcada com sangue e outros fluidos, não há necessidade de umedecer a esponja antes da aplicação).



3. Limpar instrumentos cirúrgicos, luvas e os tecidos adjacentes com solução salina para reduzir a aderência ao TachoSil®. O lado branco de TachoSil®, inativo, pode também aderir a instrumentos cirúrgicos (por exemplo, fórceps), luvas ou tecidos adjacentes cobertos com sangue devido a afinidade do cológeno ao sangue. É importante notar que a falha em limpar adequadamente os tecidos adjacentes pode causar aderências (ver 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).
4. Colocar o lado amarelo ativo da esponja contra a ferida. Manter a esponja levemente pressionada por no mínimo 3 minutos. Utilizar uma luva umedecida ou uma compressa úmida para manter a esponja no lugar.

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE



5. Aliviar a leve pressão cuidadosamente depois de 3 a 5 minutos. Para garantir que a esponja não grude na luva ou na compressa úmida e se solte da ferida, uma das extremidades da esponja pode ser mantida pressionada com uma pinça, por exemplo. Leve irrigação pode também ajudar na remoção da luva ou compressa úmida sem remover TachoSil® da área de sangramento. Nenhum produto residual precisa ser removido. A esponja é absorvida pelo organismo. Apenas remover qualquer esponja ou parte de esponja de TachoSil® que não tenha aderido ao tecido e substituí-la por novas esponjas.

É altamente recomendável que, em cada administração de TachoSil® a um paciente, o nome e o número do lote do produto sejam registrados, de forma a manter uma ligação entre o paciente e o lote do produto.

Retratamento

Se a fixação da esponja não for satisfatória, ou se o sangramento ainda estiver ocorrendo durante ou após o tempo de compressão recomendado, repetir o procedimento de aplicação acima. Não remova a esponja ou parte dela que foi aplicada e obteve fixação adequada.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados dos Estudos Clínicos

Os dados de segurança obtidos dos estudos clínicos de Tachosil em geral refletem os tipos de complicações pós-operatórias relacionadas com as condições cirúrgicas em que os estudos foram conduzidos e às doenças pré-existentes dos pacientes.

Imunogenicidade

Embora a produção de anticorpos contra os componentes do selante de fibrina/produtos hemostáticos seja rara, pode ocorrer.

Os anticorpos de colágeno equino que se desenvolveram em alguns pacientes após o uso de Tachosil não foram reagentes com colágeno humano. Um paciente desenvolveu anticorpos para o fibrinogênio humano.

Não houve efeitos adversos atribuíveis ao desenvolvimento de anticorpos para fibrinogênio humano ou colágeno equino

Dados clínicos disponíveis sobre a reexposição ao Tachosil são muito limitados.

Dados de pós-comercialização:

As reações adversas estão listadas abaixo.

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): Distúrbios gerais e condições no local de administração: Pode ocorrer pirexia. Foi relatada a ocorrência de febre em 6,5% dos pacientes tratados com TachoSil® e em 5,3% dos pacientes que receberam o tratamento hemostático padrão no estudo TC-023-IM.

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): Distúrbios do sistema imune: Em casos raros, podem ocorrer reações de hipersensibilidade ou alérgicas (que podem incluir angioedema, queimação e dor aguda no local da aplicação, broncoespasmo, calafrios, rubor, urticária generalizada, cefaleia, erupções na pele, hipotensão, letargia, náusea, agitação, taquicardia, aperto no peito, formigamento, vômito, sibilos) em pacientes tratados com selante de fibrina. Em casos isolados, estas reações podem evoluir para anafilaxia grave (choque anafilático). Estes tipos de reação podem ser observados especialmente se a preparação for aplicada repetidamente ou administrada a pacientes que se sabe serem hipersensíveis a componentes do produto.

Reação muito rara (< 1/10.000): Distúrbios vasculares: Trombose.

Desconhecida:

Distúrbios gastrointestinais: Obstrução intestinal (em cirurgias abdominais), íleo (em cirurgias abdominais)

Distúrbio gerais e no local de administração: Aderência

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

Investigação laboratorial: Pode ocorrer raramente formação de anticorpos contra ingredientes de produtos selantes de fibrina.

Para informações sobre a segurança viral, consulte o item Advertências e precauções.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo quando indicado e utilizado corretamente podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Nenhum caso de superdosagem foi relatado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0965.0005

Farm. Resp.: Rafaela Bonchoski Siolin

CRF-PR nº 29.240

Fabricado por:

Takeda Áustria GmbH

Linz – Áustria

Importado por:

Mandala Brasil Importação e Distribuição de Produto Médico Hospitalar Ltda.

Av. Horácio Raccanello Filho nº 5570, salas 1201, 1202 e 502

Ed. São Bento

Maringá - PR

Cep: 87020-035

CNPJ: 09.117.476/0001-81

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em xx/xx/xxxx.

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

USO PROFISSIONAL.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE

SAC: 0800-070-10-450

www.corza.com



TSES_1115_0217_VPS

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
XXX	XXX	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	XX	XX	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	XX	Dizeres legais	VP	5,5 MG + 2,0 UI ESPONJACT 1 BL PL AS PAPEL + SACHÊ AL (9,5CM X 4,8 CM)