

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

TachoSil®

Matrice pour collage résorbable à base de fibrine

Fibrinogène humain à 5,5 mg, thrombine humaine à 2,0 UI et
matrice de collagène à 2,1 mg par cm²

Agent hémostatique



Takeda Canada Inc. 2201, Bristol Circle, bureau 700 Oakville (Ontario) L6H 0J8	Date de rédaction : 18 mai 2017
-----------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------

Numéro de contrôle de la présentation : 205737

Date d'approbation : 04 juillet 2017

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	4
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	8
SURDOSAGE	9
MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	10
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	11
CONSIGNES DE MANIPULATION PARTICULIÈRES.....	11
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	11
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	12
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	12
ESSAIS CLINIQUES	13
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	16
TOXICOLOGIE	17
RÉFÉRENCES	19
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	20

TACHOSIL[®]

Matrice pour collage résorbable à base de fibrine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Topique	Matrice pour collage résorbable à base de fibrine/ par cm ² : Fibrinogène humain à 5,5 mg Thrombine humaine à 2,0 UI Matrice de collagène à 2,1 mg	<i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

DESCRIPTION

TachoSil[®] (matrice pour collage résorbable à base de fibrine de collagène contenant de la thrombine humaine et du fibrinogène humain) est une matrice chirurgicale dégradable prête à utiliser. TachoSil[®] est une matrice de collagène équin, blanchâtre et à alvéoles fermées (structure alvéolaire) recouverte sur une face de fibrinogène humain (protéine de scellement humaine) et de thrombine humaine, les ingrédients actifs. Le mélange de la couche comprend de la riboflavine sous forme de colorant jaune permettant d'indiquer la face active. Chaque centimètre carré contient 5,5 mg de fibrinogène humain, 2,0 unités (UI) de thrombine humaine et 2,1 mg de matrice de collagène.

Chaque matrice pour collage à base de fibrine est emballée dans une plaquette thermoformée en polyéthylène téréphtalate-glycosaminoglycane (PET GAG) et en polyéthylène haute densité (PEHD) de format approprié. La plaquette thermoformée est emballée dans un laminé d'aluminium avec sachet déshydrateur inclus.

Le processus de fabrication de TachoSil[®] et de ses substances actives comprend des étapes de traitement visant à réduire les risques de transmission virale. En particulier, des étapes de pasteurisation, de précipitation et d'absorption sont incluses dans le processus de fabrication du fibrinogène et de la thrombine, ainsi qu'une étape de traitement du pH dans la fabrication de la matrice de collagène. Des études de validation des étapes de fabrication du fibrinogène, de la thrombine et de la matrice de collagène ont été menées afin d'examiner leur capacité à inactiver ou à éliminer les virus.

TachoSil[®] est stérilisé par irradiation gamma une fois l'emballage intérieur et extérieur terminé, ce qui garantit un produit stérile dans un emballage intérieur stérile. Une étude de validation a été menée afin d'évaluer la capacité de l'irradiation gamma à inactiver les virus.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

TachoSil[®] est indiqué chez l'adulte comme traitement de soutien en chirurgie pour améliorer l'hémostase et pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire lorsque les techniques conventionnelles sont insuffisantes.

Gériatrie (> 65 ans) :

L'efficacité et l'innocuité de TachoSil[®] ont été évaluées chez 204 patients âgés de 65 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence quant à l'innocuité ou à l'efficacité n'a été observée entre ces patients et des patients plus jeunes.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de TachoSil[®] chez les enfants n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

Patients qui présentent une hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composés du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie.

TachoSil[®] ne doit pas être appliqué par voie intravasculaire.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Lors de l'administration de médicaments fabriqués à partir de plasma humain, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclu. Le médecin doit discuter avec le patient des risques et des bienfaits de ce produit avant de le lui prescrire ou de le lui administrer (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Agents infectieux transmissibles).

Généralités

TachoSil[®] est destiné à un usage topique uniquement. Seuls des chirurgiens expérimentés peuvent l'utiliser. Ne pas appliquer par voie intravasculaire. Des complications thromboemboliques pouvant mettre la vie en danger peuvent survenir si la préparation est involontairement appliquée par voie intravasculaire.

Avant l'administration de TachoSil[®], on doit s'assurer de nettoyer adéquatement les zones de tissu situées à l'extérieur du site d'application désiré, afin de prévenir la formation d'adhérences tissulaires dans des régions où ce n'est pas souhaité (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration). Lors d'interventions chirurgicales abdominales pratiquées près de l'intestin, on a signalé des cas d'adhérences aux tissus gastro-intestinaux. Ces cas ont entraîné une occlusion gastro-intestinale.

Réactions d'hypersensibilité/allergiques/anaphylactiques

Comme pour tout produit protéique, des réactions d'hypersensibilité de type allergique peuvent survenir. Les signes de réactions d'hypersensibilité comprennent les suivants : urticaire, urticaire généralisée, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie. Si ces symptômes apparaissent, l'administration doit être interrompue immédiatement. En cas d'état de choc, les procédures habituelles de traitement doivent être mises en œuvre.

Agents infectieux transmissibles

Les mesures standards visant la prévention des infections résultant de l'administration de produits médicaux fabriqués à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection des donneurs, le contrôle des dons individuels et des pools de plasma visant à repérer des marqueurs d'infections précises, ainsi que l'inclusion d'étapes de fabrication efficaces permettant d'inactiver ou d'éliminer les virus. Malgré ces mesures, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclu lors de l'administration de produits médicaux fabriqués à partir de sang ou de plasma humain. Il en est de même pour les virus inconnus ou émergents et les autres pathogènes et, en théorie, l'agent causant la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ).

Les mesures prises sont considérées comme efficaces pour les virus enveloppés comme le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC), ainsi que pour le virus non enveloppé de l'hépatite A (VHA). Les mesures prises peuvent avoir une valeur limitée contre les virus non enveloppés comme le parvovirus B19. L'infection à parvovirus B19 peut être grave chez les femmes enceintes (infection fœtale) et les personnes présentant une immunodéficience ou une érythropoïèse accrue (p. ex., anémie hémolytique).

Hémorragie artérielle

Ne pas utiliser TachoSil[®] pour le traitement d'une hémorragie artérielle grave ou abondante, car TachoSil[®] n'a pas été évalué dans ce traitement.

Hémostase primaire

Ne pas utiliser TachoSil[®] comme traitement principal pour obtenir une hémostase. TachoSil[®] n'est pas destiné à remplacer une technique chirurgicale méticuleuse ni la bonne application des procédés de suture et de ligature, ou d'autres procédés conventionnels, relatifs à l'hémostase.

Zones contaminées

Ne pas laisser TachoSil[®] dans une zone infectée ou contaminée, car cela pourrait, en théorie, aggraver une infection existante.

Zones fermées

Lorsque TachoSil[®] est placé dans des cavités ou des zones fermées, un tamponnement excessif doit être évité, car cela peut comprimer les tissus sous-jacents. Utiliser uniquement la quantité minimale de matrices TachoSil[®] nécessaire pour obtenir une hémostase. Retirer ou repositionner soigneusement les parties non fixées des matrices TachoSil[®], si nécessaire sur le plan médical.

Restrictions quant à l'utilisation de TachoSil[®]

Ne pas utiliser TachoSil[®] dans le cadre d'interventions neurochirurgicales ou d'anastomoses en chirurgie gastro-intestinale, car son innocuité et son efficacité n'ont pas été évaluées.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'innocuité des colles à base de fibrine ou des agents hémostatiques chez la femme enceinte n'a pas été établie dans le cadre d'essais cliniques contrôlés.

Femmes qui allaitent : L'innocuité des colles à base de fibrine ou des agents hémostatiques chez la femme qui allaite n'a pas été établie dans le cadre d'essais cliniques contrôlés.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de TachoSil® chez les enfants n'ont pas été établies.

Gériatrie (> 65 ans) :

L'efficacité et l'innocuité de TachoSil® ont été évaluées chez 204 patients âgés de 65 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence quant à l'innocuité ou à l'efficacité n'a été observée entre ces patients et des patients plus jeunes.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables signalés lors des essais cliniques (déterminés par les investigateurs) sont survenus chez 6,9 % des patients traités par TachoSil® comparativement à 7,2 % des patients recevant des traitements de comparaison. L'effet indésirable le plus fréquent était la pyrexie, qui a été observée chez 2,5 % des patients traités par TachoSil® et 2,0 % des patients recevant un traitement de comparaison.

Dans de rares cas, des réactions allergiques ou d'hypersensibilité peuvent survenir chez les patients traités par des colles à base de fibrine ou des agents hémostatiques. Ces réactions peuvent notamment comprendre les suivantes : œdème de Quincke, sensation de brûlure et de piquûre au site d'application, bronchospasmes, frissons, bouffées congestives, urticaire généralisée, céphalées, urticaire, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, picotements, vomissements et respiration sifflante. Dans des cas isolés, ces réactions peuvent évoluer en anaphylaxie grave. Ces réactions peuvent particulièrement être observées lorsque la préparation est appliquée de façon répétitive ou lorsqu'elle est administrée à des patients qui présentent une hypersensibilité connue aux composants du produit. Des anticorps dirigés contre les composants des colles à base de fibrine ou des agents hémostatiques peuvent se développer, quoique rarement. Les anticorps dirigés contre le collagène équin, qui se sont développés chez certains patients après l'utilisation de TachoSil®, n'étaient pas réactifs avec le collagène humain. Des anticorps dirigés contre le fibrinogène humain se sont développés chez un patient. On n'a observé aucun événement indésirable attribuable au développement d'anticorps dirigés contre le fibrinogène humain ou le collagène équin. Les données cliniques disponibles au sujet de la réexposition à TachoSil® sont très limitées. Des complications thromboemboliques peuvent survenir si la préparation est involontairement appliquée par voie intravasculaire.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables du médicament qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

L'innocuité de TachoSil® a été évaluée lors de six essais cliniques contrôlés, dans le cadre desquels 521 patients étaient traités par TachoSil® et 511 patients recevaient un traitement de comparaison. Pour des raisons pratiques (comparaison à des traitements chirurgicaux et hémostatiques standards), les essais sur TachoSil® n'ont pu être menés à l'insu. Par conséquent, ils ont été menés en mode ouvert.

L'effet indésirable le plus fréquemment signalé lors de ces essais cliniques était la pyrexie, qui a été observée chez 2,5 % des patients traités par TachoSil® et 2,0 % des patients recevant un traitement de comparaison.

Les effets indésirables du médicament survenus à une fréquence inférieure à 1 % lors de ces essais cliniques sur TachoSil® comprennent les suivants :

Troubles cardiaques : Tachyarythmie

Troubles gastro-intestinaux : Douleurs abdominales, flatulences

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Douleur, médicament inefficace

Infections et infestations : Abscesses du foie, abscesses postopératoire, abscesses de plaie

Lésions, intoxications et complications liées à l'intervention : Réaction au site de l'intervention, anémie postopératoire, hémorragie postopératoire

Analyses de laboratoire : Augmentation de la protéine C-réactive

Troubles psychiatriques : Insomnie, nervosité

Troubles rénaux et urinaires : Trouble rénal, rétention urinaire

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Pneumothorax, épanchement pleural, trouble pulmonaire, fistule broncho-pleurale, toux

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Prurit, urticaire

Troubles vasculaires : Hypertension

En outre, un essai de surveillance de l'innocuité a été mené auprès de 3 098 patients (âge moyen : 60,7 ans, plage : 0,1 à 94 ans) afin que des renseignements soient recueillis, après exposition à TachoSil®, sur l'ensemble des événements thromboemboliques, des événements immunologiques et des interactions médicamenteuses entraînant des événements thromboemboliques ou des hémorragies graves. Il s'agissait d'un essai international, non interventionnel, prospectif et à cohorte unique portant sur l'utilisation de TachoSil® comme traitement de soutien en chirurgie pour améliorer l'hémostase lorsque les techniques conventionnelles sont insuffisantes. La majorité des patients (90,8 %) présentait au moins un facteur de risque d'événements thromboemboliques avant l'intervention chirurgicale (8,2 % des patients présentaient des facteurs de risque d'hémorragie grave et 15,3 % des patients présentaient des facteurs de risque d'événements immunologiques). À tout moment de l'essai, 1,5 % (IC à 95 % : 1,1 % à 2,0 %), 2,0 % (IC à 95 % : 1,5 à 2,6 %) et 0,3 % des patients présentaient au moins un événement thromboembolique, une hémorragie grave ou un événement immunologique, respectivement. Aucun cas d'effet indésirable possiblement lié à une interaction avec un médicament concomitant n'a été signalé par un investigateur.

Effets indésirables du médicament observés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation du médicament :

Troubles immunitaires : Choc anaphylactique, hypersensibilité

Troubles gastro-intestinaux : Occlusion intestinale (lors d'interventions chirurgicales abdominales), iléus (lors d'interventions chirurgicales abdominales)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Adhérences, médicament inefficace

Troubles vasculaires : Thrombose

Étant donné que ces effets indésirables observés après la commercialisation sont déclarés sur une base volontaire par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence de façon fiable ni d'établir une relation de cause à effet avec une exposition possible au médicament.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude formelle sur les interactions n'a été menée.

De façon semblable aux produits comparables ou aux solutions de thrombine, TachoSil[®] peut être dénaturé après une exposition à des solutions contenant de l'alcool, de l'iode ou des métaux lourds (p. ex., solutions antiseptiques). De telles substances doivent être éliminées autant que possible avant l'application de TachoSil[®].

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques et d'administration

TachoSil[®] est destiné à un usage topique uniquement. Ne pas appliquer par voie intravasculaire.

Appliquer la face active jaune de la matrice sur la zone de l'hémorragie.

TachoSil[®] est offert dans des emballages stériles prêts à utiliser et doit être manipulé en conséquence. Utiliser uniquement les emballages intacts. Une fois que l'emballage est ouvert, une post-stérilisation n'est pas possible. Le sachet extérieur en papier d'aluminium peut être ouvert dans une zone opératoire non stérile. La plaquette thermoformée stérile intérieure doit être ouverte dans une zone stérile de la salle d'opération.

En raison de la grande affinité du collagène pour le sang, TachoSil[®] peut aussi se coller aux instruments chirurgicaux ou aux gants couverts de sang. Il est possible d'éviter cela en mouillant préalablement les instruments chirurgicaux et les gants avec une solution saline physiologique stérile.

Dose recommandée

Le nombre de matrices TachoSil[®] à appliquer doit toujours être adapté au besoin clinique sous-jacent du patient. Le nombre de matrices TachoSil[®] à appliquer dépend de l'importance de la surface lésée.

La matrice TachoSil[®] doit être appliquée de sorte que ses bords dépassent de 1 à 2 cm les limites de la plaie. Si plus d'une matrice est utilisée, les matrices utilisées doivent se chevaucher d'au moins 1 cm. La matrice peut être découpée selon la taille adéquate et taillée si elle est trop grande. Les matrices TachoSil[®] ouvertes non utilisées doivent être jetées, car elles ne peuvent pas être stérilisées de nouveau.

L'application de TachoSil[®] doit être individualisée par le chirurgien traitant. Lors des essais cliniques, les doses individuelles variaient généralement de 1 à 3 matrices (9,5 cm x 4,8 cm). Un cas où jusqu'à 7 matrices ont été appliquées a été signalé. Pour des lésions plus petites, notamment lors de chirurgies effractives minimales, il est recommandé d'utiliser des matrices de taille plus petite (4,8 cm x 4,8 cm ou 3,0 cm x 2,5 cm).

Taille des matrices TachoSil [®]	Quantité de fibrinogène humain/taille totale de la matrice (mg)*	Quantité de thrombine humaine/taille totale de la matrice (UI)*
3,0 cm x 2,5 cm	41,3	15,0
4,8 cm x 4,8 cm	126,5	46,0
9,5 cm x 4,8 cm	250,8	91,2

* Chaque centimètre carré contient : 5,5 mg de fibrinogène humain et 2,0 UI de thrombine humaine.

Administration

TachoSil[®] est utilisé dans des conditions stériles. Avant son application, la surface lésée doit être nettoyée (notamment pour enlever le sang, les désinfectants et d'autres liquides). La thrombine et le fibrinogène peuvent être dénaturés s'ils sont exposés à l'alcool, à l'iode ou à des ions métalliques lourds. Si l'une ou l'autre de ces substances a été utilisée pour nettoyer la surface lésée, il faut irriguer abondamment cette surface avant l'application de TachoSil[®]. Il est important de noter que des adhérences peuvent se produire si les tissus adjacents ne sont pas nettoyés adéquatement.

Une fois la matrice TachoSil[®] sortie de son emballage stérile, elle doit être préhumectée dans une solution saline stérile. Une fois la matrice TachoSil[®] humectée, elle doit être appliquée immédiatement.

La face active jaune de la matrice est appliquée sur la surface qui saigne et maintenue contre celle-ci avec une légère pression pendant 3 à 5 minutes. Cette procédure permet une adhérence facile de TachoSil[®] à la surface lésée. Dans certains cas, notamment lorsque les saignements sont plus abondants ou que la surface lésée est humide, TachoSil[®] peut être appliqué sans être préhumecté, avec une légère pression sur la blessure pendant 3 à 5 minutes. On recommande d'appliquer la pression au moyen d'un linge ou d'un tampon humide lorsque la matrice TachoSil[®] est appliquée à sec.

La pression doit être appliquée avec des gants ou un tampon humidifié. Après la pression de la matrice TachoSil[®] contre la lésion, le gant ou le tampon doit être retiré avec précaution. Pour éviter que la matrice se détache, elle peut être maintenue en place à une extrémité, notamment à l'aide d'une pince.

Laisser la matrice TachoSil[®] en place lorsqu'elle adhère au tissu. Retirer les matrices TachoSil[®] entières ou partielles non fixées et les remplacer par de nouvelles matrices.

On recommande fortement de noter le nom et le numéro de lot du produit chaque fois que TachoSil[®] est administré à un patient, afin de maintenir un lien entre le patient et le lot du produit.

SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été signalé.

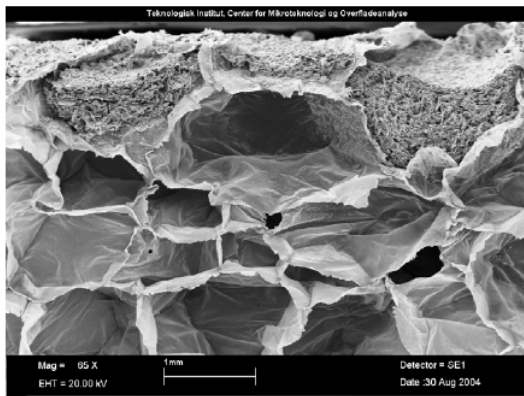
Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

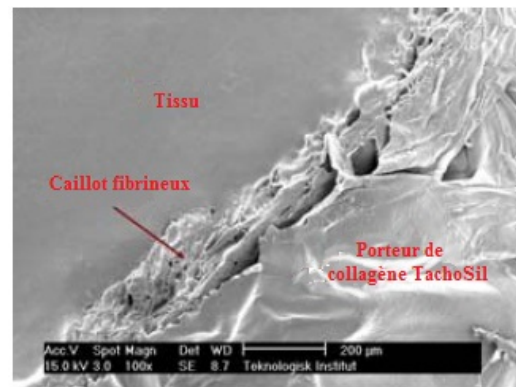
Mode d'action

TachoSil[®] est une matrice chirurgicale dégradable prête à utiliser qui consiste en une matrice de collagène équin recouverte de fibrinogène humain et de thrombine humaine (figure 1a). Lorsqu'ils entrent en contact avec des liquides physiologiques, comme le sang, la lymphe ou une solution saline physiologique, les composants de la couche se dissolvent et se diffusent partiellement à la surface de la lésion. Il s'ensuit une réaction entre le fibrinogène et la thrombine qui amorce la dernière phase de la coagulation sanguine physiologique (c.-à-d. la cascade de la coagulation). Le fibrinogène est converti en monomères de la fibrine qui se polymérisent spontanément en un caillot fibrineux, qui maintient fermement la matrice de collagène contre la surface de la lésion. La fibrine se lie alors au facteur XIII endogène, créant un réseau ferme et mécaniquement stable, avec de bonnes propriétés adhésives (figure 1b). Les composants actifs de TachoSil[®] font en sorte que la surface lésée et la matrice adhèrent ensemble. TachoSil[®] est flexible, ce qui lui permet de s'adapter aux mouvements physiologiques des tissus et des organes.

Figure 1. Photographies en microscopie électronique à balayage de TachoSil[®]



- a) Vue latérale de TachoSil[®], montrant la couche de fibrinogène et de thrombine ancrée dans les alvéoles de la matrice de collagène.



- b) Dépôt d'un caillot fibrineux formé à partir du fibrinogène et de la thrombine créant une hémostase, et adhérence de la matrice TachoSil[®] au tissu lésé.

Pharmacodynamique

Aucune étude pharmacodynamique sur TachoSil[®] n'a été menée chez l'homme. Des études cliniques démontrant l'hémostase ont été réalisées et comportaient quatre essais cliniques contrôlés (voir ESSAIS CLINIQUES).

Pharmacocinétique

TachoSil[®] est destiné à un usage topique uniquement (c.-à-d. pour l'application sur la surface du tissu), et une administration intravasculaire est contre-indiquée. Par conséquent, aucune étude pharmacocinétique par voie intravasculaire n'a été menée chez l'homme.

Les colles à base de fibrine/les agents hémostatiques sont métabolisés par fibrinolyse et par phagocytose, de la même manière que la fibrine endogène.

Après l'application sur la surface lésée, TachoSil[®] se dégrade progressivement. Dans des études chez l'animal, TachoSil[®] s'est dégradé progressivement; seuls quelques résidus étaient présents après 13 semaines. Une dégradation complète de TachoSil[®] a été observée chez

certaines animaux 12 mois après son application sur une lésion hépatique, tandis que de petits résidus étaient toujours présents chez d'autres espèces. La dégradation a été associée à une infiltration de granulocytes et à la formation de tissu de granulation résorbable, encapsulant les résidus de TachoSil[®] qui se dégradent progressivement. Aucun signe d'intolérance locale n'a été observé lors des études chez l'animal.

Chez l'humain, dans certains cas isolés, des résidus ont été observés par pure coïncidence chez des patients qui ne présentaient aucun signe d'atteinte fonctionnelle.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

TachoSil[®] doit être conservé à une température entre 2 et 30 °C. TachoSil[®] n'a pas besoin d'être réfrigéré. Ne pas congeler.

CONSIGNES DE MANIPULATION PARTICULIÈRES

Aucune

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque matrice est emballée dans une plaquette thermoformée en PET-GAG et scellée au moyen d'une feuille enduite de polyéthylène. La plaquette thermoformée est emballée dans un sachet en pellicule d'aluminium scellé, contenant un sachet déshydrateur. Chaque matrice est emballée individuellement.

TachoSil[®] est offert dans les formats d'emballage suivants :

Emballage contenant 1 matrice de 9,5 cm x 4,8 cm

Emballage contenant 2 matrices de 4,8 cm x 4,8 cm

Emballage contenant 1 matrice de 3,0 cm x 2,5 cm

Emballage contenant 5 matrices de 3,0 cm x 2,5 cm

Tous les formats d'emballage ne sont pas nécessairement commercialisés.

TachoSil[®] contient les ingrédients non médicinaux suivants : Albumine humaine, riboflavine (E101), chlorure de sodium, citrate de sodium (E331) et chlorhydrate de L-arginine.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Thrombine humaine
Fibrinogène humain
Matrice de collagène

Nom chimique : Sans objet

Formule moléculaire et masse moléculaire :

Thrombine humaine : 39 kDa

Fibrinogène humain : 340 kDa

Collagène (tropocollagène) : ~ 300 kDa

Formule développée : Sans objet

Caractéristiques du produit

Le fibrinogène humain et la thrombine humaine sont obtenus à partir d'un pool de plasma humain provenant de centres de prélèvement de plasma autorisés aux États-Unis. La matrice de collagène est d'origine équine.

Fibrinogène

Le fibrinogène est fabriqué au moyen d'un cryoprécipité traité, à partir duquel il est purifié. La préparation est soumise à un procédé de pasteurisation, puis à des procédés de précipitation et de concentration. Après la concentration, le produit est formulé, filtré à 0,2 µm, conditionné de façon aseptique et lyophilisé.

Thrombine

La thrombine est fabriquée par purification chromatographique de la prothrombine provenant du plasma pauvre en cryoprécipité. La préparation est pasteurisée et précipitée. La prothrombine est convertie en thrombine, et la préparation est concentrée, filtrée à 0,2 µm, conditionnée de façon aseptique et lyophilisée.

Matrice de collagène

La matrice de collagène est un matériau blanchâtre qui ressemble à une éponge et qui est coupé en forme de bandes. La matrice de collagène est destinée à être utilisée comme support pour les étapes ultérieures de fabrication de TachoSil®.

TachoSil®

TachoSil® est une matrice de collagène équin blanchâtre recouverte de fibrinogène humain et de thrombine humaine, les ingrédients actifs, ainsi que de riboflavine sous forme de colorant jaune.

Inactivation virale

Des études de validation des étapes de fabrication du fibrinogène, de la thrombine et de la matrice de collagène ont été menées afin d'examiner leur capacité à inactiver ou à éliminer les virus. Ces études de validation *in vitro* ont été menées au moyen d'échantillons de produits intermédiaires fabriqués et dopés avec des suspensions virales aux titres connus, puis soumis à d'autres transformations équivalentes à celles des étapes de fabrication respectives.

TachoSil[®] est stérilisé par irradiation gamma une fois l'emballage intérieur et extérieur terminé, ce qui garantit un produit stérile dans un emballage intérieur stérile. Une étude de validation a été menée afin d'évaluer la capacité de l'irradiation gamma à inactiver les virus.

ESSAIS CLINIQUES

Aspects démographiques et méthodologie des essais

L'innocuité et l'efficacité de TachoSil[®] ont été évaluées dans le cadre de quatre études ouvertes, à répartition aléatoire, prospectives, multicentriques et contrôlées (Tableau 1). TachoSil[®] a été utilisé comme traitement adjuvant pour améliorer l'hémostase et favoriser la suture en chirurgie vasculaire lorsque les techniques conventionnelles étaient insuffisantes.

Pour des raisons pratiques (comparaison à des traitements chirurgicaux et hémostatiques standards), les essais sur TachoSil[®] n'ont pu être menés à l'insu. Par conséquent, ils ont été menés en mode ouvert.

Le format de la matrice TachoSil[®] utilisée dans ces études était de 9,5 cm x 4,8 cm.

Tableau 1. Résumé des caractéristiques démographiques des patients ayant participé aux essais cliniques pivots

N° de l'étude	Indication chirurgicale	Nombre de sujets répartis aléatoirement pour recevoir le traitement à l'étude	Âge moyen (plage)	Sexe (hommes : femmes)
TC-014-IN	Résection hépatique	TachoSil [®] : 59 Coagulateur à faisceau d'argon : 62	56,1 (19 à 78) 57,1 (18 à 81)	46 % : 54 % 61 % : 39 %
TC-015-IN	Résection rénale	TachoSil [®] : 92 Traitement chirurgical standard (sutures supplémentaires au besoin) : 93	61,5 (23 à 81) 64,3 (42 à 84)	67 % : 33 % 61 % : 39 %
TC-016-IN	Résection hépatique	TachoSil [®] : 60 Coagulateur à faisceau d'argon : 59	59,2 (19 à 82) 59,8 (28 à 76)	67 % : 33 % 51 % : 49 %
TC-023-IM	Chirurgie cardiovasculaire	TachoSil [®] : 59 Fibre hémostatique : 60	65 (23 à 82) 68 (36 à 86)	76 % : 24 % 72 % : 28 %

Résultats des études

L'efficacité et l'innocuité de TachoSil[®] comme traitement de soutien en chirurgie pour améliorer l'hémostase et renforcer les sutures ont été évaluées dans le cadre de quatre études pivots. Ces études ont montré l'efficacité et l'innocuité de TachoSil[®] comme agent hémostatique.

Étude TC-014-IN et étude TC-016-IN

Deux études (TC-014-IN et TC-016-IN) ont évalué l'efficacité et l'innocuité de TachoSil[®] utilisé comme traitement d'appoint pour contrôler les hémorragies des plaies de résection découlant d'une résection hépatique segmentale. Il s'agissait d'essais à répartition aléatoire, ouverts, avec groupes parallèles et multicentriques comparant l'efficacité et l'innocuité de TachoSil[®] à celles du coagulateur à faisceau d'argon (diffuseur d'argon). Les patients ont subi une résection du foie pour une raison médicale quelconque, la plupart du temps en raison de tumeurs malignes hépatiques. La répartition aléatoire, pour recevoir TachoSil[®] ou un diffuseur d'argon, était effectuée pendant l'intervention chirurgicale lorsque des hémorragies résiduelles mineures à modérées (suintement) étaient présentes après un traitement de fond d'hémorragies veineuses ou artérielles (pulsatoires) majeures par des méthodes chirurgicales standards. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité des deux essais était l'évaluation peropératoire du délai avant l'obtention d'une hémostase, qui a été mesuré à partir du moment où les traitements aléatoires (TachoSil[®] ou coagulateur à faisceau d'argon) ont été appliqués.

Dans le cadre de l'essai TC-014-IN, 59 patients du groupe traité par TachoSil[®] ont reçu 156 matrices TachoSil[®]. La majorité des patients ont reçu une à quatre matrices, deux patients ont reçu cinq matrices et deux patients ont reçu six matrices. Dans le cadre de l'essai TC-016-IN, 60 patients du groupe traité par TachoSil[®] ont reçu 143 matrices TachoSil[®]. La majorité des patients ont reçu une à quatre matrices, deux patients ont reçu cinq matrices, un patient a reçu six matrices et un patient a reçu sept matrices.

Les deux essais, TC-014-IN et TC-016-IN, ont démontré la supériorité statistiquement significative de TachoSil[®] par rapport au traitement témoin ($p = 0,0007$ et $p = 0,0018$, respectivement) (Tableau 2). Les résultats ont clairement montré que TachoSil[®] est efficace dans le traitement des hémorragies diffuses souvent provoquées lors d'une intervention chirurgicale du foie, et qu'il permet d'obtenir une hémostase plus rapidement que le coagulateur à faisceau d'argon.

Tableau 2. Critère d'évaluation principal de l'efficacité des essais TC-014-IN et TC-016-IN – Délai avant l'obtention d'une hémostase

	TachoSil [®] Délai avant l'obtention d'une hémostase (minutes)		Coagulateur à faisceau d'argon Délai avant l'obtention d'une hémostase (minutes)		Valeur p
	Moyen	Médian (plage)	Moyen	Médian (plage)	
TC-014-IN	3,9	3,0 (3 à 20)	6,3	4,0 (3 à 39)	0,0007*
TC-016-IN	3,6	3,0 (3 à 8)	5,0	3,0 (3 à 23)	0,0018*

* Statistiquement significatif

Étude TC-015-IN

L'étude TC-015-IN a examiné l'efficacité hémostatique de TachoSil® par rapport à celle de l'intervention chirurgicale habituelle chez des patients devant subir une résection de tumeurs rénales superficielles. Les patients qui participaient à l'étude ont subi une chirurgie d'épargne néphronique. Il s'agissait d'un essai ouvert, à répartition aléatoire, prospectif, multicentrique et avec groupes parallèles visant à comparer l'efficacité et l'innocuité de TachoSil® comme traitement adjuvant par rapport à celles du traitement chirurgical habituel utilisé seul chez des patients subissant une résection chirurgicale de tumeurs rénales superficielles. La répartition aléatoire était effectuée après la résection d'une tumeur rénale solitaire et superficielle et la mise en œuvre des principales mesures hémostatiques habituelles visant à contrôler une hémorragie veineuse ou artérielle pulsatoire abondante. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était le délai peropératoire avant l'obtention d'une hémostase.

Au total, 92 patients du groupe traité par TachoSil® ont reçu 116 matrices TachoSil®. La majorité des patients ont reçu une ou deux matrices et trois patients ont reçu trois matrices.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité, soit le délai avant l'obtention d'une hémostase, a clairement démontré que TachoSil® comme traitement adjuvant est statistiquement supérieur ($p < 0,0001$) aux sutures habituelles seules; les valeurs médianes sont de 3 minutes (moyenne de 5,3 minutes; plage : 3 à 17 minutes) et de 8 minutes (moyenne de 9,5 minutes; plage : 3 à 27 minutes), respectivement, pour la population en intention de traiter.

Étude TC-023-IM

L'étude cardiovasculaire, TC-023-IM, consistait en un essai à répartition aléatoire, ouvert, avec groupes parallèles et multicentrique comparant l'efficacité et l'innocuité de TachoSil® par rapport à celles du matériau de fibre hémostatique (sans composés actifs additionnels stimulant la coagulation) habituellement utilisé en chirurgie cardiovasculaire. Les patients subissant une intervention chirurgicale non urgente prévue du cœur, de l'aorte ascendante ou de l'arc aortique avec circulation extracorporelle ont été inclus dans cet essai. Les patients ont été répartis de manière égale entre les deux groupes de traitement, soit TachoSil® ou le matériau de fibre hémostatique habituel (c.-à-d. tout matériau de fibre hémostatique sans composés actifs additionnels stimulant la coagulation). La répartition aléatoire était effectuée durant l'intervention chirurgicale, après le traitement hémostatique de fond lorsque des hémorragies peropératoires étaient observées. Seuls les patients présentant une hémorragie résiduelle du muscle cardiaque, du péricarde, d'un vaisseau important ou du lit vasculaire nécessitant un traitement hémostatique de soutien pouvaient être répartis aléatoirement. Les patients inscrits à l'étude devaient subir un pontage cardiopulmonaire durant l'intervention chirurgicale (c.-à-d. patients entièrement héparinisés).

L'hémostase dans la zone cible était évaluée après trois minutes d'application avec de la pression. Si une hémostase était obtenue, un « délai avant l'obtention d'une hémostase » de trois minutes était consigné. Si une hémostase n'était pas obtenue, un autre morceau du traitement à l'étude (TachoSil® ou matériau de fibre habituel) était appliqué pendant trois autres minutes. Les critères d'évaluation de l'efficacité principal et secondaire étaient le pourcentage de patients ayant obtenu une hémostase après trois et six minutes, respectivement.

Au total, 62 patients dans le groupe traité par TachoSil[®] ont reçu 74 matrices TachoSil[®]. La majorité des patients ont reçu une matrice, sept patients ont reçu deux matrices, un patient a reçu trois matrices et un patient a reçu quatre matrices.

Les résultats ont montré que TachoSil[®] était significativement supérieur sur le plan statistique au matériau de fibre habituel en ce qui concerne les critères d'évaluation principal et secondaire de l'étude (Tableau 3). Le pourcentage de patients ayant obtenu une hémostase après trois minutes était de 75 % dans le groupe traité par TachoSil[®] et de 33 % dans le groupe recevant un matériau de fibre hémostatique habituel ($p < 0,0001$). Le pourcentage de patients ayant obtenu une hémostase après six minutes était significativement plus élevé dans le groupe traité par TachoSil[®] ($p = 0,0006$).

Tableau 3. Critères d'évaluation principal et secondaire de l'essai TC-023-IM – Pourcentage de patients ayant obtenu une hémostase après trois et six minutes

Traitement	Nombre de patients ayant obtenu une hémostase	Pourcentage de patients ayant obtenu une hémostase	IC à 95 % pour la proportion	Valeur p
Hémostase après 3 minutes				
TachoSil [®] (n = 59)	44	0,746 (75 %)	[0,635; 0,857]	< 0,0001*
Matériau habituel (n = 60)	20	0,333 (33 %)	[0,214; 0,453]	
Hémostase après 6 minutes				
TachoSil [®] (n = 59)	56	0,949 (95 %)	[0,893; 1,000]	< 0,0006*
Matériau habituel (n = 60)	43	0,717 (72 %)	[0,603; 0,831]	

* Statistiquement significatif

IC = Intervalle de confiance

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Une étude *in vivo* chez les rats a confirmé que les concentrations de fibrinogène et de thrombine dans TachoSil[®] sont optimales, ce qui permet d'assurer une force d'adhérence maximale à la surface lésée. Des modèles animaux (chez le rat, le lapin, le chien et le cochon) ont montré que TachoSil[®] est efficace pour obtenir une hémostase et sceller la plaie, peu importe l'organe sur lequel il est appliqué, et ce, dans différents modèles de test (hypertension artérielle, état hyperfibrinolytique, état d'hypocoagulabilité, dégradation enzymatique accrue dans les cas de pancréatite).

TOXICOLOGIE

Toxicité à dose unique

La toxicité d'une dose unique de TachoSil[®] a fait l'objet d'analyses chez des pourceaux miniatures après une application topique sur des lésions du foie ou de la rate par laparotomie.

Une étude à dose unique a examiné la toxicité de TachoSil[®] chez des pourceaux miniatures après une application sur des lésions du foie et de la rate à une dose physiologique de 48,5 mg/kg (2,3 fois la dose clinique administrée chez l'humain [2 matrices/patient de 70 kg; 21 mg/kg]). Une autopsie a été pratiquée 1 semaine, 4 semaines et 13 semaines après l'application de TachoSil[®]. Aucun décès n'est survenu. Il n'y a eu aucun effet toxicologique lié au médicament sur le poids corporel, la consommation d'aliments, les paramètres hématologiques (y compris la coagulation), les paramètres biochimiques et le poids des organes. Des résidus de composés étaient toujours présents sur le champ opératoire des animaux traités après 13 semaines. Les résultats macroscopiques et microscopiques observés démontrent le processus régulateur de biodégradation, la fibrinolyse et la phagocytose, et ne sont pas considérés comme étant d'importance toxicologique.

Une deuxième étude à dose unique a examiné la toxicité de TachoSil[®] chez des pourceaux miniatures après l'application sur des lésions hépatiques d'une dose maximale de 202,2 mg/kg, soit environ 9,6 fois la dose clinique moyenne (2 matrices/patient de 70 kg; 21 mg/kg). Une autopsie a été pratiquée 26 et 52 semaines après l'application de TachoSil[®]. Aucun décès n'est survenu. Il n'y a eu aucun effet toxicologique lié au médicament sur le poids corporel, la consommation d'aliments, les paramètres hématologiques (y compris la coagulation), les paramètres biochimiques et le poids des organes. TachoSil[®] n'a eu aucun effet sur l'innocuité systémique après 12 mois. Une dégradation complète de TachoSil[®] a été observée chez certains animaux 12 mois après son application sur une lésion hépatique, tandis que de petits résidus étaient toujours présents chez d'autres espèces. Aucun signe d'intolérance locale n'a été observé.

Une troisième étude à dose unique a examiné la toxicité de TachoSil[®] chez des pourceaux miniatures après l'application de 10 matrices (440,8 mg/kg) ou de 15 matrices (581,4 mg/kg) de format standard sur des lésions hépatiques (jusqu'à 28 fois la dose clinique moyenne [2 matrices de format standard/patient de 70 kg; 21 mg/kg]). Cette dose était 7,9 fois plus élevée que la dose maximale jamais rapportée lors d'un essai clinique (7 matrices de format standard par patient de 70 kg; 73,2 mg/kg). Aucun décès n'est survenu. Une autopsie a été pratiquée deux semaines après l'application de TachoSil[®]. Il n'y a eu aucun signe de toxicité locale ou systémique après l'application de 15 matrices (581,4 mg/kg) TachoSil.

Cette dose correspondait au niveau d'exposition sans effet indésirable observé (NESEIO) et à la dose maximale atteignable à examiner chez les pourceaux miniatures.

Toxicité à doses multiples

Une étude de toxicité à doses multiples de quatre semaines a été menée sur TachoSil[®] dans un modèle de lésions du foie ou de la rate chez des pourceaux miniatures. Au cours d'une intervention chirurgicale, une lésion hépatique a été causée et une matrice TachoSil[®] de format standard a été appliquée sur la plaie au jour 1. Au jour 2, une deuxième matrice TachoSil[®] de format standard a été appliquée sur la même plaie hépatique. Au jour 22, une lésion de la rate a été causée et une matrice TachoSil[®] de format standard a été appliquée sur la plaie. La dose cumulative totale administrée de TachoSil[®] était de 79,14 mg/kg. Une autopsie a été pratiquée sept et 28 jours après la dernière application sur la rate. Aucun décès n'est survenu. Il n'y a eu aucun effet toxicologique lié au médicament sur le poids corporel, la

consommation d'aliments, les paramètres hématologiques (y compris la coagulation), les paramètres biochimiques et le poids des organes. Des études histologiques ont montré que du tissu de granulation contenant des macrophages, certains lymphocytes éosinophiles et parfois des cellules géantes enveloppe la matrice TachoSil®. Le NESEIO de TachoSil® chez les pourceaux miniatures après une application répétée était de 79,14 mg/kg, soit une dose quatre fois plus élevée que celle recommandée chez l'humain (2 matrices/patient de 70 kg; 21 mg/kg).

RÉFÉRENCES

1. Fischer L, Seiler CM, Broelsch CE, de Hemptinne B, Klempnauer J, Mischinger HJ, Gassel H-J, Rokkjaer M, Schauer R, Larsen PN, Tetens V, Buechler MW. Hemostatic efficacy of TachoSil in liver resection compared with argon beam coagulator treatment: an open, randomized, prospective, multicenter, parallel-group trial. *Surgery* 2011;149(1):48-55
2. Frilling A, Stavrou G, Mischinger HJ, de Hemptinne B, Rokkjaer M, Klempnauer J, Thorne A, Gloor B, Beckebaum S, Ghaffar MF, Broelsch CE. Effectiveness of a new carrier-bound fibrin sealant versus argon beamer as hemostatic agent during liver resection: a randomized prospective trial. *Langenbeck's Arch Surg* 2005; 390(2):114-120
3. Maisano F, Kjærgård HK, Bauernschmitt R, Pavie A, Rábago G, Laskar M, Marstein JP, Falk V. TachoSil surgical patch versus conventional haemostatic fleece material for control of bleeding in cardiovascular surgery: a randomised controlled trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 36:708–714
4. Sagalowsky AI. Editorial Comment on: Efficacy and safety of TachoSil as haemostatic treatment versus standard suturing in kidney tumour resection: a randomised prospective study. *Eur Urol* 2007; 52(4):1162-3
5. Siemer S, Lahme S, Altziebler S, Machtens S, Strohmaier W, Wechsel H.-W, Goebell P, Schmeller N, Oberneder R, Stolzenburg J-U, Becker H, Lüftenegger W, Tetens V, Van Poppel H. Efficacy and safety of TachoSil® as haemostatic treatment versus standard suturing in kidney tumour resection: A randomised prospective study. *Eur Urol* 2007; 52:1156-1163
6. Van Poppel H, Siemer S, Lahme S, Altziebler S, Machtens S, Strohmaier W, Wechsel HW, Goebell P, Schmeller N, Oberneder R, Stolzenburg JU, Becker H, Lüftenegger W, Tetens V, Joniau S. Kidney tumour resection with use of TachoSil as haemostatic treatment. *Eur Urol Suppl* 2006; 5(2):180

® Marque déposée de Takeda Pharma AS. Utilisée sous licence.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

TachoSil®

Matrice pour collage résorbable à base de fibrine contenant de la thrombine humaine, du fibrinogène humain et du collagène

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de TachoSil® et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TachoSil®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

TachoSil® est utilisé durant une intervention chirurgicale pour arrêter les saignements locaux (hémostase) sur les organes internes.

Les effets de ce médicament :

La face jaune de la matrice TachoSil® contient les composants actifs suivants : fibrinogène (protéine de scelllement humaine) et thrombine. La face jaune de la matrice est donc la face active. Lorsque la matrice entre en contact avec des liquides, comme du sang, de la lymphe ou une solution saline, le fibrinogène et la thrombine sont activés et forment un réseau de fibrine. Cela signifie que la matrice colle à la surface du tissu et que le sang coagule (hémostase locale). Dans l'organisme, TachoSil® se dissout et disparaît complètement.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

TachoSil® ne doit pas être utilisé chez les patients allergiques (hypersensibles) aux composants actifs ou à tout autre ingrédient de TachoSil®.

TachoSil® ne doit pas être appliqué à l'intérieur d'un vaisseau sanguin.

Les ingrédients médicinaux sont :

Fibrinogène humain (5,5 mg par cm²), thrombine humaine (2,0 UI par cm²) et collagène (2,1 mg par cm²)

Les ingrédients non médicinaux sont :

Albumine humaine, riboflavine (E101), chlorure de sodium, citrate de sodium (E331) et chlorhydrate de L-arginine.

Les formes posologiques sont :

TachoSil® est une matrice de collagène qui, sur sa face jaune, est recouverte de fibrinogène humain et de thrombine humaine. TachoSil® est offert dans les trois formats suivants : 9,5 cm x 4,8 cm, 4,8 cm x 4,8 cm et 3,0 cm x 2,5 cm.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

TachoSil® est destiné à un usage topique uniquement et ne doit pas être appliqué à l'intérieur d'un vaisseau sanguin. Seuls des chirurgiens expérimentés peuvent l'utiliser. Des caillots sanguins peuvent se former si TachoSil® est appliqué involontairement dans un vaisseau sanguin.

Vous pourriez présenter une réaction allergique après l'application de TachoSil®. Si vous présentez de l'urticaire, ou une éruption cutanée semblable à de l'urticaire, une gêne ou une oppression thoracique, une respiration sifflante ou une pression artérielle basse, vous devez communiquer immédiatement avec votre médecin.

Lorsque des médicaments sont fabriqués à partir de sang ou de plasma humain, certaines mesures sont mises en place pour prévenir la transmission d'infections aux patients. Ces mesures comprennent la sélection des donneurs de sang et de plasma afin de s'assurer que les personnes susceptibles d'être porteuses d'infections soient exclues, ainsi que le contrôle des dons individuels et des pools de plasma pour déceler les signes de virus ou d'infections. Les fabricants de ces produits ont également inclus des étapes de traitement du sang ou du plasma pouvant inactiver ou éliminer ces virus. Malgré ces mesures, le risque de transmission d'infections ne peut être totalement exclu lors de l'administration de médicaments fabriqués à partir de sang ou de plasma humain. Il en est de même pour les virus inconnus ou émergents, ou les autres types d'infections et, en théorie, l'agent causant la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ).

Les mesures prises sont considérées comme efficaces pour les virus enveloppés comme le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B et le virus de l'hépatite C, ainsi que pour le virus non enveloppé de l'hépatite A. Les mesures prises peuvent avoir une valeur limitée contre les virus non enveloppés comme le parvovirus B19. L'infection à parvovirus B19 peut être grave chez les femmes enceintes (infection fœtale) et les personnes présentant un système immunitaire affaibli ou certains types d'anémie (p. ex., drépanocytose ou anémie hémolytique).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude sur les interactions n'a été menée.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Votre médecin traitant vous administrera TachoSil® durant l'intervention chirurgicale. Il placera la matrice sur l'organe interne afin d'arrêter le saignement. Le nombre de matrices TachoSil® utilisées dépend de l'importance de la surface lésée. Avec le temps, la matrice se dissoudra et disparaîtra complètement.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, TachoSil[®] peut causer des effets secondaires, bien que ceux-ci ne surviennent pas chez tous les patients.

TachoSil[®] est fabriqué à partir de sang humain. Les médicaments fabriqués à partir de sang humain entraînent rarement des réactions allergiques. Dans des cas isolés, les réactions allergiques peuvent évoluer en choc anaphylactique. Ces réactions allergiques peuvent particulièrement survenir si vous utilisez TachoSil[®] de façon répétée ou si vous êtes allergique à l'un des ingrédients de sa préparation. Dans de rares cas, des anticorps dirigés contre les substances actives de TachoSil[®] peuvent se développer.

Comme après toute intervention chirurgicale, vous pourriez ressentir de la fièvre lorsque TachoSil[®] est utilisé.

Si l'un de ces effets secondaires devient grave, ou si vous présentez un effet secondaire qui n'est pas mentionné dans le présent dépliant, parlez-en à votre médecin.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez TachoSil[®] à une température entre 2 et 30 °C.

TachoSil[®] doit être gardé hors de la portée des enfants.

N'utilisez pas TachoSil[®] après la date de péremption indiquée sur l'étiquette. La date de péremption correspond au dernier jour du mois inscrit.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- **En ligne au www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :**
 - **par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou**
 - **par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9**

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir le présent document ainsi que la monographie complète du produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, à l'adresse suivante : www.takedacanada.ca ou en communiquant avec le promoteur, Takeda Canada Inc., au 1-866-295-4636.

Ce dépliant a été préparé par Takeda Canada Inc., Oakville (Ontario) L6H 0J8

Dernière révision : 18 mai 2017

® Marque déposée de Takeda Pharma AS. Utilisée sous licence.