

Приложение II
Научни заключения и основания за изменение на условията на
разрешенията за употреба

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка

Основна информация

От 2008 до май 2012 г. общо осем животозастрашаващи случая на въздушна емболия са свързани с приложение на фибриновите лепила Quixil или Evisel под формата на спрей (от които три имат фатален изход, а при един случай продукт не е бил приложен).

Въпреки дейностите за намаляване на риска, въведени в периода между август 2010 г. и началото на 2011 г. за Quixil и Evisel, включително: 1) пряко адресирано съобщение за медицинските специалисти относно промяна в етикетирането на продуктите; 2) уведомление за областта на безопасност на регулатора на налягането, включително промяна в указанията за употреба; и 3) актуализирани програми за обучение на потребителите, са докладвани два нови случая на въздушна емболия (по време на процедурата по сезиране е получено съобщение за трети случай) след употреба на Evisel, приложен като спрей (един случай, при който изходът не е фатален, през август 2011 г. и един случай с фатален изход през януари 2012 г.).

Въз основа на гореизложеното Европейската комисия предприема процедура по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004 на 21 май 2012 г. с искане CHMP да оцени горепосочените проблеми и отражението им върху съотношението полза-риск за Evisel, да даде своето становище относно мерките, необходими за осигуряване на безопасно и ефективно използване на Evisel, и относно това дали разрешението за употреба на този продукт следва да бъде запазено, изменено, спряно или оттеглено. Впоследствие, на 24 май 2012 г. Агенцията по регулиране на лекарствата и здравните продукти в Обединеното Кралство предизвиква процедура по член 31 с искане CHMP да извърши същата оценка за другите фибринови лепила, които се предлагат в ЕС, т.е. за Quixil, Tissucol, Tisseel, Artiss, Beriplast P и свързани с тях имена (вж. Приложение I).

Активните съставки на тези продукти се различават, като основната разлика е в антифибринолитичния компонент. Beriplast P, Tisseel, Tissucol и Artiss съдържат апротинин, докато Quixil съдържа транексамова киселина. Tisseel и Tissucol се различават по отношение на съдържанието на фактор XIII.

Разрешените показания за Tisseel/Tissucol и Beriplast P са „подпомагащо лечение, когато стандартните хирургични техники са недостатъчни за подобряване на хемостазата“ и „за подпомагане на адхезията/залепването или като поддръжка на хирургичния шев“. Artiss е показан като тъканно лепило за прилепване/слепване на подкожната тъкан в пластичната и реконструктивна хирургия и в хирургията на изгарянията като заместител или допълнение към хирургични шевове или скоби. Освен това ARTISS е показан като допълнение при хемостазата на подкожно-тъканни повърхности.

Фибриновите лепила може да се прилагат капково или чрез спрей, като изборът на метод се оставя на хирурга в зависимост от степента и площта на кървенето, което се очаква или е възникнало, и отдалечеността на мястото на кървящата повърхност. Когато се прилага чрез спрей и с цел да се постигне достатъчно фин и уеднаквен спрей, спринцовката, съдържаща компонентите фибрин и тромбин, обикновено е свързана с доставка на газ чрез регулатор на налягането.

Въпреки че в означенията върху опаковката на продукта понастоящем фигурират инструкции за употреба по отношение на налягането, което трябва да се приложи, и на разстоянието от кървящата тъкан, което трябва да бъде поддържано по време на впръскване на спрея, с цел да се избегне насилственото вкарване на газ в кръвоносните съдове и рискът от въздушна емболия, съществува опасението, че тези инструкции не винаги се спазват, което води до риск от въздушна емболия.

На 15 ноември 2012 г. СНМР завършва преразглеждането на Quixil (за който са съобщени четири случая на животозастрашаваща въздушна емболия) и постига съгласие, че съотношението полза-риск на Quixil като подпомагащо лечение в хирургията, когато стандартните хирургични техники са недостатъчни за подобряване на хемостазата, е положително при нормални условия на употреба, при условие да бъдат внесени промени в информацията за продукта и приложени мерки за намаляване на риска, включително осигуряване на образователни материали и обучение за потребителите на продукта.

СНМР също така завършва преразглеждането съгласно член 20 за Evicel. Комитетът постига съгласие, че съотношението полза-риск на Evicel е положително при нормални условия на употреба, при условие да бъдат приложени подобни мерки за минимизиране на риска (включително промени в информацията за продукта), като тези за Quixil.

Този доклад отразява единствено оценката за Tisseel/Tissucol, Artiss и Beriplast P.

Научно обсъждане

По отношение на ефикасността на фибриновите тъканни лепила, прилагани под формата на спрей, СНМР оценява наличната информация, включително и данни, предоставени от П-теРУ. СНМР също така отбелязва, че изглежда има доказателства за необходимостта от използването на комбинация от лепила под формата на спрей в случаите, когато е налице значителна загуба на кръв от обширна повърхност, а оцеляването на пациента е застрашено. Поради това СНМР заключава, че наличните доказателства подкрепят ефикасността и използването на фибриноген-съдържащи лепила при одобрените показания.

Риск от въздушна емболия, свързан с приложението на фибринови лепила под формата на спрей

По отношение на безопасността СНМР отбелязва, че основният риск при фибриновите лепила, прилагани под формата на спрей, е рискът от въздушна емболия поради навлизането на въздух в кръвоносните съдове. Поради това СНМР счита, че правилното приложение на фибриновите лепила под формата на спрей е от съществено значение, за да се намали този риск, и фокусира оценката си върху определянето на мерки, които биха били необходими и достатъчни, за да се намали този риск.

СНМР преразглежда всички съобщени случаи на газова емболия при използването на фибринови лепила под формата на спрей (включително случаите, съобщени за Quixil и Evicel). Анализът на съобщените случаи показва, че симптоматична въздушна/газова емболия е настъпвала само когато не са били спазени указанията за употреба; във всеки един от останалите случаи е имало неспазване на поне една от сега установените насоки за прилагането на фибринови лепила под формата на спрей чрез използване на газ под налягане:

1. неподходящо разстояние от повърхността на тъканта;
2. прекалено силен натиск;
3. използване върху отворени съдове или вътре в пределите на силно васкуляризирана кухина, като напр. костния мозък.

В един от случаите, свързани с Quixil, въздушната емболия е била причинена поради използване на въздух под налягане, за да се подсуши областта на раната, което е довело до фатален изход, въпреки че не е приложен продукт. СНМР подчертава, че хирурзите и хирургическия персонал трябва да бъдат посъветвани относно подходящи средства за постигане на възможно най-суха тъканна повърхност (напр. периодично прилагане на компреси, тампони, използване на смукателни устройства).

В хода на процедурата по член 31 CHMP също отбелязва нов случай на газова емболия, съобщен при употребата на Evisel по време на лазерна простатектомия. Evisel е впръскван предно странично чрез регулатор на налягането с N₂ (азот) с единично двусекундно впръскване на около 2 ½ до 3 сантиметра и с намалено налягане на 8 (осем) PSI. Този случай подчертава проблемите, свързани с прилагането на фибринови лепила под формата на спрей по време на ендоскопски процедури, когато невинаги е възможно точно да се прецени разстоянието до целевата тъкан при прилагането на спрея. В резултат на това газова емболия може да настъпи дори и при намалено налягане.

Единичен недостатъчно добре документиран случай без фатален изход на потенциална въздушна емболия във връзка с приложение на Tisseel е съобщен през 2009 г. Пациентът претърпява хирургична интервенция поради неизвестна причина и се съобщава, че е употребен Tisseel под формата на спрей, като е използван Easyspray регулатор на налягането до „затваряне на входа“, което води до въздушна емболия. Не са предоставени други подробности.

През октомври 2012 г. по искане на CHMP е свикана среща на специална експертна консултативна група, по време на която експертите обсъждат както ползите от фибриновите тъканни лепила, прилагани като спрей, така и потенциалните мерки за намаляване на риска, по-специално по отношение на риска от въздушна емболия. Експертите постигат съгласие, че фибриновите лепила, прилагани като спрей, се препоръчват, когато е налице голяма площ с хирургично кървене, общо сълзене, и че неизползването на фибринови лепила, прилагани като спрей, в тези случаи би довело до увеличена употреба на други кръвни продукти, което би довело до по-висок риск от усложнения. Експертите постигат единодушно съгласие, че рискът от въздушна емболия не е свързан със самия лекарствен продукт, а с конструкцията на устройството и неправилната му употреба в практиката. Те са на мнение, че като предпазна мярка трябва да се използва CO₂ вместо въздух поради значително по-ниския риск от газова емболия, дължащ се на високата разтворимост на CO₂ в кръвта. Освен това, конструкцията на устройството следва да разполага със специфичен регулатор на налягането на газа, който да се използва със апликатора на спрея и да е с лимит, който да не надхвърля препоръчаното максимално оптимално налягане. Експертите препоръчват също така да се изискват подходящи образователни материали и обучение за медицинските специалисти относно правилното прилагане на продукта (на препоръчаното разстояние и налягане за прилагане на спрей).

Tisseel/Tissucol и Artiss

Притежателите на разрешенията за употреба са предоставили отговори на искането на CHMP да се разгледат предимствата и приложимостта на всички евентуални мерки за намаляване на риска, които могат да бъдат въведени с цел подобряване на съотношението полза / риск на Tisseel, Tissucol и Artiss при спрей апликация.

След като разглежда всички налични данни, отговорите на ПРУ и препоръките на специалната експертна група, CHMP определя и одобрява редица мерки за намаляване на риска, които да бъдат изпълнени от ПРУ с цел да се намали рискът от въздушна/газова емболия, свързан с употребата на Tisseel, Tissucol и Artiss под формата на спрей. Въпреки това CHMP отбелязва, че до този момент за тези продукти е съобщен само един случай на въздушна емболия, изходът от който не е фатален, в сравнение с 8-те случая на въздушна емболия (включително 3 случая с фатален изход), съобщени за Quixil и Evisel.

По-специално, от ПРУ е поискано да гарантира, че на всички потребители на продукта под формата на спрей се предоставят подходящи образователни материали относно правилната му употреба и че им се предлага образователна програма, която обяснява съдържанието на споменатите образователни материали. В допълнение, ПРУ трябва да гарантира, че на всички потребители на тези продукти под формата на спрей се предоставят етикети за регулатора на налягането със символ, който информира за правилното налягане и разстояние при условия на отворена хирургия. За Tisseel и Tissucol, които се препоръчват и за употреба при лапароскопски процедури, следва също да се предостави етикет за регулатора на налягането със символ, който информира за правилното налягане и разстоянието при лапароскопски процедури.

Artiss е показан само за подкожно приложение. Не се препоръчва за използване при лапароскопска хирургия.

Накрая, при хирургия на отворена рана Tisseel/Tissucol и Artiss трябва да се прилагат като спрей само с регулатор на налягането, който ограничава максималното налягане на 2,0 bar, а при минимално инвазивни/лапароскопски процедури — с устройство за регулиране на налягането, което доставя максимално налягане от 1,5 bar и ползва като газ само въглероден диоксид.

По отношение на клиничната употреба на продуктите, CHMP е на мнение, въз основа на последния случай на съобщена въздушна емболия по време на ендоскопска процедура с Evicel, където хирургът е имал ограничена видимост на тъканната повърхност, че използването на фибриновите тъканни лепила, прилагани със съгъстен газ, трябва да се има предвид само ако е възможно да се прецени точно разстоянието, от което се прилага спреят.

На хирурзите трябва да бъдат предоставени ясни инструкции по отношение на препоръчаните разстояния, налягане и газ под налягане, които да се използват, а употребата им трябва да се ограничи само до опитни хирурзи, които са били обучени в използването на тези продукти. Трябва да се използват подходящи средства за постигане на възможно най-суха тъканна повърхност, а по време на прилагането на тези продукти под формата на спрей трябва да се следи за промени в кръвното налягане, пулса, кислородната сатурация и CO₂ в края на издишването, поради възможността за възникване на въздушна или газова емболия.

Tisseel/Tissucol използват различни регулатори на налягане съответно за отворена хирургия (въздух под налягане) и минимално инвазивни/лапароскопски процедури (CO₂ под налягане). CHMP счита за необходимо ограничаване на прилагането на тези продукти под формата на спрей само с газ CO₂. Въпреки това се счита, че техническите изисквания при ограничаване на приложението до използване на газ CO₂ добавят несигурност във връзка с клиничната употреба на тези продукти, напр. при минимално инвазивна/лапароскопска хирургия, където се максималното налягане не трябва да превишава 1.5 bar, може по грешка да се използва регулатор на налягането, предназначен за хирургия на отворена рана, който позволява по-високо налягане, или манипулацията, свързана със CO₂ бутилките и съответните намаляващи налягането съединители в операционната зала. Очакваната полза от задължителното използване на CO₂ в отворената хирургия може да не надвишава рисковете, свързани с неправилното използване на Tisseel/Tissucol и Artiss. Като се имат предвид ограничените доказателства за риск от въздушна емболия с тези специфични продукти (Tisseel/Tissucol и Artiss), CHMP заключава, че освен гореспоменатите мерки за намаляване на риска, по-нататъшни действия не се считат за оправдани. Поради това CHMP одобрява, че употребата на въглероден диоксид не трябва да бъде задължителна за приложението под формата на спрей, когато се използва регулатор на налягането на тези продукти. CHMP обаче препоръчва включването в информацията за продукта на предупреждението, че рискът от газова емболия изглежда е по-висок, когато фибриновите тъканни лепила се впръскват с употребата на въздух, отколкото на CO₂, и не може да се изключи при Tisseel/Tissucol и Artiss, когато се впръскват при

операция на отворена рана. При минимално инвазивни/лапароскопски процедури (Tisseel/Tissucol) трябва да се използва само въглероден диоксид.

CHMP препоръча промени в информацията за продукта на Tisseel, Tissucol и Artiss съответно, за да се гарантира безопасната и ефективна употреба на тези продукти (виж приложение III).

CHMP приема, че резултатите от настоящото преразглеждане да бъдат съобщени в пряко адресирано съобщение за медицинските специалисти (DHPC). CHMP приема, че DHPC трябва да се изпрати до всички потребители на тези продукти в Европа не по-късно от 15 януари 2013 г.

Beriplast P

Beriplast P не се прилага под формата на спрей чрез използването на автоматизиран регулатор на налягането. Той използва ръчен натиск, получен посредством спринцовка-апликатор, и следователно при Beriplast няма налично спрей устройство, подпомагано с газ. Прикачване на захранваща с газ линия или други компоненти на устройството към накрайниците за ръчно спрей разпръскване физически не е възможно. Рискът от въздушна емболия с този продукт се счита за пренебрежимо малък от CHMP.

С цел да се сведе до минимум потенциалният риск Beriplast P да се използва с регулатор на налягането, който не се препоръчва за използване с този продукт, CHMP препоръчва листовката на Beriplast да бъде коригирана, за да се изтъкне, че Beriplast трябва само да бъде разтворен и да се прилага в съответствие с инструкциите и посредством устройствата, които са предоставени заедно с този продукт. В допълнение, в съответствие с промените, поискани за другите фибринови лепила, използвани като спрей, листовката е изменена, за да отрази, че трябва да се използват подходящи средства за постигане на възможно най-суха тъканна повърхност (виж Приложение III).

Съотношение полза/риск

Tisseel/Tissucol и Artiss

След като разглежда всички налични данни, включително отговорите на ПРУ, предоставени в писмена форма и по време на устни обяснения, както и заключенията на специалната експертна среща, CHMP се съгласява, че съотношението полза-риск за Tisseel, Tissucol и Artiss при одобрените за тях показания е положително при нормални условия на употреба, при условие да бъдат направени съответните промени в информацията за продукта (виж Приложение III), приложени одобрените мерки за минимализиране на риска (виж Приложение IV) и разпространено одобреното пряко адресирано съобщение за медицинските специалисти.

Beriplast P

След като разглежда всички налични данни, включително писмените отговори на ПРУ и заключенията на специалната експертна среща, CHMP се съгласява, че съотношението полза-риск за Beriplast P като подпомагащо лечение, когато стандартните хирургически техники са недостатъчни за подобряване на хемостазата (включително ендоскопско лечение на кървяща гастро-дуоденална язва) и като тъкан подпомагаща адхезията/залепването или като поддръжка на хирургичен шев, е положително при нормални условия на употреба, при условие че бъдат направени съответните промени в информацията за продукта (виж Приложение III).

Основания за изменение на условията на разрешението за употреба на Tisseel/Tissucol и Artiss (и свързани с тях имена)

Като има предвид, че

- Комитетът разглежда процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО относно фибриноген-съдържащите разтвори за тъканно лепило разрешени за прилагане под формата на спрей;
- Комитетът преразглежда всички данни, предоставени от ПРУ писмено и при устни обяснения и резултатите от срещата на специалната експертна консултативна група;
- Комитетът разглежда всички съобщени случаи на въздушна емболия, свързани с използването на фибриногенови лепила, прилагани чрез спрей, и стига до заключението, че докладваните случаи са настъпвали само когато не са били спазени инструкциите за употреба.
- Комитетът одобрява редица мерки за минимизиране на риска, включително промени в информацията за продукта относно употребата на продукта, както и образователни материали и обучение, които да се предоставят на потребителите на продукта като адекватно се предупреждава за установения риск от въздушна емболия;
- Вследствие на това Комитетът стига до заключението, че съотношението полза-риск за фибриногеновите лепила, прилагани като спрей, е положително при нормални условия на употреба, при условие че бъдат приложени съгласуваните мерки за минимизиране на риска, включително промените в информацията за продукта.

Поради това CHMP препоръчва изменение на условията на разрешението за употреба на Tisseel/Tissucol и Artiss (и свързани с тях имена), посочени в приложение I, в съответствие с измененията в кратката характеристика на продукта и листовката, посочени в приложение III, и при условията, посочени в приложение IV.

Основания за изменение на условията на разрешението за употреба на Beriplast P

Като има предвид, че

- Комитетът разглежда процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО относно фибриноген-съдържащите разтвори за тъканно лепило разрешени за прилагане под формата на спрей;
- Комитетът преразглежда всички данни, предоставени писмено и резултатите от срещата на специалната експертна консултативна група;
- Комитетът разглежда всички съобщени случаи на въздушна емболия, свързани с използването на фибриногенови лепила, прилагани чрез спрей, и стига до заключението, че докладваните случаи са настъпвали само когато не са били спазени инструкциите за употреба;
- Комитетът счита, че тъй като при Beriplast няма налично спрей устройство, подпомагано с газ, и тъй като не е възможно прикачване на хранващи с газ линии или други компоненти на устройството към крайниците за ръчно спрей разпръскване, рискът от въздушна емболия при Beriplast е пренебрежимо малък;
- Вследствие на това Комитетът стига до заключението, че съотношението полза-риск на Beriplast P, прилаган като спрей, е положително при нормални условия на употреба, при условие че бъдат направени съответните промени в информацията за продукта.

Поради това CHMP препоръчва изменение на условията на разрешението за употреба на лекарствените продукти Beriplast P (и свързани с него имена), посочени в приложение I, в съответствие с измененията в кратката характеристика на продукта и листовката, посочени в приложение III.