

Приложение II

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешенията за употреба

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка на Quixil

Основна информация

Quixil е първо поколение фибриново тъканно лепило, съдържащо два компонента, човешки съсирващ протеин и човешки тромбин, и е одобрен чрез процедурата по взаимно признаване с Великобритания като референтна държава членка.

Фибриногенният компонент на Quixil съдържа и транексамова киселина. Quixil е показан като поддържащо лечение в хирургията, където стандартните хирургични техники са недостатъчни за подобряване на хемостазата. Той може или да се накапва, или да се впръсква върху тъканта през кратки интервали. Ако е необходимо впръскване, трябва да се използва регулатор на налягането с CO₂ под налягане или сгъстен въздух.

От 2008 г. до май 2012 г. са съобщени четири случая на животозастрашаваща въздушна емболия за приложението на Quixil посредством спрей (единият от които с фатален изход, но без да е бил прилаган какъвто и да било продукт). За същия период са съобщени 4 случая (от които два с фатален изход) след приложение посредством спрей на Evisel, второ поколение фибриново тъканно лепило, одобрен по централизираната процедура през 2008 г. Тромбиновият компонент на Evisel е идентичен с този на Quixil, но фибриногенният компонент на Evisel се различава от този на Quixil главно по това, че не съдържа транексамова киселина.

Въпреки дейностите за намаляване на риска, въведени в периода между август 2010 г. и началото на 2011 г. за Quixil и Evisel, включително: 1) директно съобщение до медицинските специалисти във връзка с промяна в етикетирането на продукта, 2) нотификация за сферата на безопасност за регулатора на налягането, включително промяна в указанията за употреба и 3) актуализирани програми за обучение на потребителите, след приложение на Evisel посредством спрей са съобщени два нови случая на въздушна емболия (и трети по време на процедурата по сезиране) (един нефатален случай през август 2011 г. и смъртен случай през януари 2012 г.).

С оглед на гореизложеното, на 21 май 2012 г. Европейската комисия започва процедура по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004 с искане CHMP да оцени горните проблеми и тяхното влияние върху съотношението полза/риск за Evisel, както и да даде становището си относно мерките, необходими, за да се гарантира безопасната и ефективна употреба на Evisel и за това дали разрешението за употреба за този продукт следва да бъде запазено, променено, спряно или оттеглено. След това, на 24 май 2012 г., Британската регулаторна агенция по лекарствата и здравните продукти започва процедура в съответствие с член 31, като иска от CHMP да извърши същата оценка за другите фибринови тъканни лепила в ЕС, включително Quixil.

Научно обсъждане

По отношение на ефикасността на фибриновите тъканни лепила CHMP оценява наличната информация, включително и данни, предоставени от ПРУ. CHMP също така отбелязва, че изглежда има доказателства за необходимостта да се използва комбинацията от тъканни лепила, прилагани посредством спрей, в случаите, когато е налице значителна загуба на кръв от обширна площ и оцеляването на пациента е застрашено. CHMP заключава, че наличните доказателства са в подкрепа на ефикасността и използването на Quixil в одобрените показания.

По отношение на безопасността CHMP отбелязва, че основният риск при фибриновите тъканни лепила, прилагани посредством спрей, е рискът от въздушна/газова емболия, дължаща се на навлизане на въздух/газ в съдовете. Поради това CHMP счита, че правилното приложение на фибриновите тъканни лепила с помощта на спрей е от съществено значение за намаляване на този риск, и насочва оценката си върху идентифицирането на мерки, които биха били необходими и достатъчни за намаляване на този риск до минимум.

СНМР преразглежда всички случаи на газова емболия, съобщени при употребата на фибринови тъканни лепила, прилагани посредством спрей. Анализът на докладите за отделните случаи показва, че симптоматична въздушна/газова емболия е настъпвала само когато не са били спазени указанията за употреба; във всеки един от останалите случаи не е спазена поне една от настоящите насоки относно прилагането на Quixil посредством спрей, като се използва газ под налягане:

1. Неподходящо разстояние от повърхността на тъканта
2. Прекомерен натиск
3. Приложение върху отворени съдове или в рамките на богато снабдена с кръвоносни съдове кухина, напр. костния мозък.

В един от случаите във връзка с Quixil с фатален изход въздушната емболия е причинена от употребата на състен въздух за изсушаване на раневата площ, въпреки че не е прилаган продукт. СНМР посочва, че хирурзите и персоналът, извършващ хирургични дейности, трябва да бъдат съветвани да използват подходящи средства за постигане на възможно най-суха повърхност на тъканта (например интермитентно прилагане на компреси, тампони, използване на изсмукващи изделия).

По време на процедурата по член 31 СНМР отбелязва и нов случай на газова емболия, съобщен при употребата на Evisel по време на лазерна простатектомия. Evisel се впръсква антеролатерално чрез регулатор на налягането с N₂ (азот) за еднократно двусекундно впръскване на около 2½ до 3 сантиметра и с намалено налягане от 8 (осем) PSI. Този случай е наблюдаван по време на клинично изпитване и подчертава проблемите, свързани с приложението на фибриновите тъканни лепила посредством спрей по време на ендоскопски процедури, когато не винаги е възможно да се прецени точно разстоянията (като 4 см) при впръскването. В резултат на това може да настъпи газова емболия дори и при намалено налягане.

СНМР отбелязва, че по-високият вискозитет за Quixil се дължи на разликата в състава между Quixil и Evisel, което от своя страна води до необходимостта от използване на по-голяма сила, за да се извърши приложение на Quixil чрез впръскване. Ето защо диапазонът на налягането за Quixil е по-висок (2,0-2,5 бара) в сравнение с този за Evisel (1,0-1,7 бара). СНМР отбелязва, че въпреки различните препоръчани настройки на регулатора на налягането, системите за прилагане на фибриновите тъканни лепила посредством спрей могат да имат сходна скорост на газа. Освен това СНМР заключава, че няма достатъчно доказателства в подкрепа на по-висок риск от въздушна емболия за Quixil (в сравнение с Evisel) поради различния диапазон на налягането, необходим за Quixil.

През октомври 2012 г., по искане на СНМР, е свикана среща на ad-hoc експертна консултативна група, по време на която експертите обсъждат ползите от фибриновите тъканни лепила, прилагани посредством спрей, както и потенциалните мерки за минимизиране на риска, по-специално по отношение на риска от въздушна емболия. Експертите се съгласяват, че фибринови тъканни лепила, прилагани посредством спрей, се препоръчват, когато е налице голяма площ на хирургично кървене, обикновено сълзене, както и че неизползването на фибринови тъканни лепила, прилагани посредством спрей, в тези случаи ще доведе до увеличаване употребата на други кръвни продукти, а то – до по-висок риск от усложнения. Експертите единодушно се съгласяват, че рискът от въздушна емболия не е свързан със самия лекарствен продукт, а с дизайна на изделието и неговата неправилна употреба в практиката. Те са на мнение, че като предпазна мярка вместо въздух трябва да се използва CO₂ поради значително по-ниския риск от газова емболия, дължащ се на високата разтворимост на CO₂ в кръвта. Освен това дизайнът на изделието трябва да има специфичен регулатор на налягането на газа, който да се използва със спрей апликатора и в граници, не по-високи от препоръчаното максимално оптимално налягане. Те също така препоръчват за правилно

приложение на продуктите (при препоръчаните разстояние и налягане за прилагане посредством спрей) да се изискват подходящи образователни материали и обучение за медицинските специалисти.

Притежателят на разрешението за употреба предоставя отговори на искане от CHMP за обсъждане на основанията и приложимостта на всички мерки за минимизиране на риска, които могат да бъдат въведени с цел подобряване на съотношението полза/риск за приложението на Quixil посредством впръскване.

В заключение, като разглежда наличните данни, отговорите на ПРУ и като взема предвид препоръките на ad-hoc консултативната група, CHMP идентифицира и се съгласява относно няколко мерки за минимизиране на риска, които притежателят на разрешението за употреба трябва да изпълни, за да се намали рискът от въздушна/газова емболия, свързана с прилагани посредством спрей фибринови тъканни лепила. По-специално, от ПРУ е поискано да представи на националните компетентни органи план на ЕС за управление на риска, който да включва мерки по отношение на опасността от газова емболия, и да гарантира, че всички потребители на приложението посредством спрей са снабдени с подходящ образователен материал за правилното използване на продукта и им е предложена образователна програма, която предоставя обучение, съдържащо споменатия образователен материал. В допълнение, ПРУ трябва да гарантира, че всички потребители на приложението на този продукт посредством спрей са снабдени с етикети за регулатора на налягането, които съдържат информация за подходящото налягане и разстояние при отворена хирургия, предупредителна карта, която съдържа информация за подходящото налягане и разстояние за приложението посредством спрей за отворена хирургия, жълт етикет, който да бъде поставен на маркуча за въздух на изделието, съдържащ инструкции за употреба. Накрая, продуктът трябва да се впръсква само посредством състен газ въглероден диоксид и с регулатор на налягането, който ограничава максималното налягане на 2,5 бара.

По отношение на клиничната употреба на продукта CHMP е на мнение, въз основа на последния случай на въздушна емболия, съобщен по време на ендоскопска процедура, когато хирургът има ограничена видимост на повърхността на тъканта, че използването на Quixil, прилаган чрез спрей, трябва да се обмисля само ако е възможно точно да се прецени разстоянието на впръскване. Поради това впръскване на Quixil при ендоскопски процедури трябва да бъде противопоказано. На хирурзите трябва да бъдат предоставени ясни инструкции по отношение на препоръчаните разстояния и налягания и на състения газ, който трябва да се използва, и употребата трябва да бъде ограничена само до опитни хирурзи, обучени в използването на Quixil. По време на приложението на Quixil със спрей трябва да се използват подходящи средства за постигане на възможно най-суха повърхност на тъканта и поради вероятността от възникване на въздушна или газова емболия е необходимо мониториране на промените в кръвното налягане, пулса, насищането с кислород и вдишваното количество CO₂. Съобразно с това CHMP преглежда информацията за продукта на Quixil, за да се гарантира безопасното и ефективно използване на Quixil (виж приложение III). Въведени са незначителни промени и във форматирането.

В заключение CHMP се съгласява да бъде изпратено директно съобщение до медицинските специалисти (DHPC), за да им бъдат съобщени резултатите от настоящото преразглеждане. ПРУ потвърждава, че изпращането на Quixil в Европа е прекратено през май 2012 г. и че във Франция и Италия се предлагат само няколко изделия на Quixil. CHMP се съгласява, че DHPC трябва да бъде разпространено до всички потребители на Quixil във Франция и Италия не по-късно от 30 ноември 2012 г.

Съотношение полза/риск

След като разглежда всички налични данни, включително отговорите на ПРУ, предоставени в писмен вид и по време на устните обяснения, както и заключенията по време на срещата на ad-hoc експертната група, CHMP се съгласява, че съотношението полза/риск за Quixil като поддържащо лечение в хирургията, когато стандартните хирургични техники са недостатъчни за подобряване на хемостазата, остава положително при нормални условия на употреба, подлежащи на промените в информацията за продукта (виж приложение III), заедно със съгласуваните мерки за минимизиране на риска (виж приложение IV) и съответното директно съобщение до медицинските специалисти.

Основания за промяна на условията на разрешението за употреба

Като се има предвид, че

- Комитетът разглежда процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО за фибриноген-съдържащи разтвори за тъканно лепило, разрешени за приложение посредством спрей, включително Quixil;
- Комитетът преразглежда всички данни, предоставени от притежателя на разрешението за употреба, в писмен вид и устните обяснение, както и резултатът от срещата на ad-hoc експертната консултативна група;
- Комитетът разглежда всички случаи на въздушна емболия, свързана с използването на Quixil чрез приложение посредством спрей, които са съобщени, и стига до заключението, че приложените преди това мерки за минимизиране на риска са недостатъчни за намаляване на установения риск от въздушна емболия, свързана с използването на приложението на Quixil посредством спрей;
- CHMP се съгласява с редица допълнителни мерки за минимизиране на риска, включително промени в информацията за продукта по отношение на употребата на продукта, както и с това на потребителите на продукта да бъдат предоставени образователни материали и обучение, които отделят достатъчно внимание на установения риск от въздушна емболия;
- Комитетът, като следствие, заключава, че съотношението полза/риск за Quixil като поддържащо лечение в хирургията, когато стандартните хирургични техники са недостатъчни за подобряване на хемостазата, е положително при нормални условия на употреба, при спазване на одобрените мерки за минимизиране на риска, включително промените в информацията за продукта.

Поради това CHMP препоръчва промяна в условията на разрешенията за употреба на лекарствените продукти, посочени в приложение I, в съответствие с промените в кратката характеристика на продукта и листовката, посочени в приложение III, и при спазване на условията, посочени в приложение IV.