

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení

Podkladové informace

Od roku 2008 do května 2012 souviselo s použitím fibrinových tkáňových lepidel ve spreji, přípravků Quixil nebo Evicel, celkem osm případů život ohrožující vzduchové embolie (z nichž měly tři smrtelné následky, v jednom případě nebyl podán žádný přípravek).

I přes opatření směřující ke snížení rizika, která byla u přípravků Quixil a Evicel zavedena od srpna 2010 do začátku roku 2011 a která zahrnují: 1) sdělení přímo adresované zdravotnickým pracovníkům ohledně změny označení na obalu přípravku, 2) terénní bezpečnostní oznámení týkající se regulátoru tlaku včetně změny návodu k použití a 3) aktualizované školicí programy pro zdravotníky, byly hlášeny dva nové případy vzduchové embolie (a třetí případ byl oznámen během postupu přezkoumání) po použití sprejové formy přípravku Evicel (jeden případ nekončící smrtí v srpnu 2011 a jeden smrtelný případ v lednu 2012).

Na základě výše uvedených skutečností Evropská komise zahájila dne 21. května 2012 postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 a požádala výbor CHMP, aby vyhodnotil výše uvedené obavy a jejich dopad na přínosy a rizika přípravku Evicel, aby vydal stanovisko ohledně opatření nezbytných k zajištění bezpečného a účinného používání přípravku Evicel a aby se vyjádřil, zda by mělo být rozhodnutí o registraci pro tento produkt zachováno, pozměněno, pozastaveno či staženo. Poté zahájila Agentura pro regulaci léčivých přípravků a zdravotnických výrobků Spojeného království dne 24. května 2012 postup podle článku 31 a požádala výbor CHMP, aby provedl stejné hodnocení i u dalších fibrinových tkáňových lepidel dostupných v EU, tj. u přípravků Quixil, Tissucol, Tisseel, Artiss, Beriplast P a souvisejících názvů (viz příloha I).

Léčivé složky těchto přípravků se liší, přičemž hlavní rozdíl je v antifibrinolytické složce. Přípravky Beriplast P, Tisseel, Tissucol a Artiss obsahují aprotinin, zatímco Quixil obsahuje kyselinu tranexamovou. Tisseel a Tissucol se liší z hlediska obsahu faktoru XIII.

Schválenými indikacemi pro přípravky Tisseel/Tissucol a Beriplast P jsou „podpůrná léčba tam, kde běžné chirurgické postupy nestačí ke zlepšení hemostázy“ a „k podpoře adheze/lepení nebo jako podpora sutur“. Přípravek Artiss je indikován jako tkáňové lepidlo pro adhezi/lepení podkožních tkání v plastické, rekonstrukční a popáleninové chirurgii jako náhrada nebo doplněk sutur nebo svorkování. Kromě toho je přípravek ARTISS indikován jako doplněk při stavění krvácení na povrchu podkožních tkání.

Fibrinová tkáňová lepidla lze aplikovat buď nakapáním, nebo ve spreji, přičemž volba způsobu nanesení je ponechána na chirurgovi v závislosti na míře krvácení a rozsahu krvácející plochy, které se očekávají nebo ke kterým došlo, a dostupnosti krvácející plochy. Při aplikaci ve formě spreje se s cílem vytvořit dostatečně jemný a stejnoměrný postřík obvykle připojuje ke stříkačce obsahující fibrin a trombin zdroj plynu přes regulátor tlaku.

I když současné označení na obalu přípravku obsahuje pokyny ohledně tlaku, který je třeba nastavit, a vzdálenosti od krvácející tkáně, kterou je nutné dodržet při aplikaci spreje, aby se plyn nedostal do cévního řečiště a nevznikla vzduchová embolie, existují obavy, že tyto pokyny nejsou vždy dodržovány, a vzniká riziko vzduchové embolie.

Dne 15. listopadu 2012 dokončil výbor CHMP přezkoumání přípravku Quixil (u něhož byly hlášeny čtyři případy vzduchové embolie) a odsouhlasil, že poměr přínosů a rizik přípravku Quixil v podpůrné léčbě v chirurgii, kde standardní chirurgické postupy nestačí ke zlepšení hemostázy, je za normálních podmínek použití příznivý za předpokladu, že budou provedeny změny v informacích o přípravku, budou zavedena opatření pro minimalizaci rizika zahrnující vzdělávací materiály a uživatelé přípravku budou vyškoleni.

Výbor CHMP rovněž dokončil přezkoumání přípravku Evicel podle článku 20. Výbor odsouhlasil, že poměr přínosů a rizik přípravku Evicel je za normálních podmínek použití pozitivní za předpokladu, že budou provedena podobná opatření k minimalizaci rizika (včetně změn v informacích o přípravku) jako u přípravku Quixil.

Tato zpráva se týká pouze hodnocení přípravků Tisseel/Tissucol, Artiss a Beriplast P.

Vědecká diskuze

Výbor CHMP vyhodnotil dostupné informace, včetně údajů předložených držiteli rozhodnutí o registraci, týkající se účinnosti fibrinových tkáňových lepidel, která lze aplikovat ve spreji. Výbor CHMP rovněž upozornil na to, že zřejmě existují důkazy o nutnosti používání tkáňových lepidel v kombinovaném spreji v situacích, kdy dochází k velkým krevním ztrátám z velké plochy a je ohrožen život pacienta. Výbor CHMP proto došel k závěru, že dostupné důkazy podporují účinnost a používání tkáňových lepidel obsahujících fibrinogen ve schválených indikacích.

Riziko vzduchové embolie v souvislosti s nanášením fibrinových tkáňových lepidel ve spreji

Z hlediska bezpečnosti výbor CHMP upozornil na to, že hlavní riziko fibrinových lepidel, která lze aplikovat ve spreji, je riziko vzduchové embolie dané vniknutím vzduchu do cévního řečiště. Výbor CHMP se proto domnívá, že pro snížení rizika fibrinových lepidel, která lze aplikovat ve spreji, je základním předpokladem správná aplikace, a zaměřil své hodnocení na stanovení opatření, která by mohla být nutná a dostatečná pro minimalizaci tohoto rizika.

Výbor CHMP přezkoumal všechny případy plynové embolie hlášené v souvislosti s použitím fibrinových tkáňových lepidel, která lze aplikovat ve spreji (včetně případů hlášených u přípravků Quixil a Evicel). Analýza kazuistik ukázala, že k symptomatické vzduchové/plynové embolii došlo pouze v případech, kdy nebyl dodržen návod k použití. Ve všech ostatních případech nebyl dodržen nejméně jeden z platných pokynů o aplikaci fibrinových tkáňových lepidel ve spreji při použití stlačeného plynu:

1. nevhodná vzdálenost od povrchu tkáně;
2. příliš vysoký tlak;
3. použití na otevřené cévy nebo v dutině s bohatým cévním zásobením, např. v kostní dřeni.

V jednom z případů u přípravku Quixil byla vzduchová embolie způsobena použitím stlačeného vzduchu k vysušení plochy rány se smrtelnými následky, i když nebyl použit žádný přípravek. Výbor CHMP poukázal na to, že chirurgové a zaměstnanci chirurgických oddělení by měli být poučeni o vhodném způsobu dosažení co nejsuššího povrchu tkáně (např. přerušovaná komprese, tampony, použití odsávacích zařízení).

V průběhu postupu podle článku 31 výbor CHMP také zaznamenal nový případ plynové embolie hlášený v souvislosti s použitím přípravku Evicel při laserové prostatektomii. Přípravek Evicel byl nastříkán anterolaterálně za použití tlakového regulátoru s dusíkem (N₂) při jedné dvousekundové aplikaci přibližně z 2,5 až 3 centimetrů se sníženým tlakem 8 (osmi) PSI. Tento případ upozorňuje na problémy s aplikací fibrinových tkáňových lepidel, která lze podávat ve spreji, při endoskopických zákrocích, kdy není vždy možné při aplikaci spreje přesně odhadnout vzdálenost od cílové tkáně. V důsledku toho může dojít k plynové embolii i při použití sníženého tlaku.

V roce 2009 byl hlášen jediný, ne příliš dobře zdokumentovaný případ potenciální vzduchové embolie v souvislosti s přípravkem Tisseel bez smrtelných následků. Pacient podstoupil chirurgický zákrok z neznámé příčiny a je uvedeno, že pomocí tlakového regulátoru byl aplikován přípravek Tisseel ve spreji na „uzavření portu“, což vedlo k vzduchové embolii. Žádné další podrobnosti nebyly uvedeny.

V říjnu 2012 bylo na žádost výboru CHMP svoláno ad hoc setkání poradní skupiny odborníků, na kterém odborníci probírali přínosy fibrinových tkáňových lepidel, která lze aplikovat ve spreji, i případná opatření pro minimalizaci rizika, zejména rizika vzduchové embolie. Odborníci se shodli, že fibrinová tkáňová lepidla, která lze aplikovat ve spreji, jsou doporučena v případě velké krvácející plochy při chirurgickém zákroku, obecně pomalu krvácející, a že nepoužití fibrinových tkáňových lepidel, která lze aplikovat ve spreji, by v těchto případech vedlo ke zvýšenému podávání jiných krevních derivátů, což by znamenalo zvýšené riziko komplikací. Odborníci se jednomyslně shodli, že riziko vzduchové embolie nesouvisí se samotným léčivým přípravkem, ale s konstrukcí přístroje a jeho nevhodným použitím v praxi. Byli toho názoru, že namísto vzduchu je třeba z bezpečnostních důvodů používat CO₂, protože je spojen s významně nižším rizikem plynové embolie díky své vysoké rozpustnosti v krvi. Navíc by měla konstrukce zařízení obsahovat přesný regulátor tlaku plynu, který se používá spolu s aplikátorem spreje a jehož limit nepřesahuje maximální optimální tlak. Rovněž doporučili, že jsou potřebné vhodné vzdělávací materiály a školení pro zdravotníky, věnované správné aplikaci přípravku (aplikace spreje z doporučené vzdálenosti a s doporučeným tlakem).

Tisseel/Tissucol a Artiss

Držitelé rozhodnutí o registraci zaslali na žádost výboru CHMP odpovědi, které se týkaly významu a proveditelnosti všech opatření pro minimalizaci rizika, která by měla být zavedena s cílem zlepšit poměr přínosu a rizik aplikace přípravků Tisseel, Tissucol a Artiss ve spreji.

Po zvážení všech dostupných údajů, odpovědi držitelů rozhodnutí o registraci a ad hoc doporučení poradní skupiny výbor CHMP určil a odsouhlasil řadu opatření pro minimalizaci rizika, která musejí držitelé rozhodnutí o registraci zavést, aby se snížilo riziko vzduchové/plynové embolie související s použitím přípravků Tisseel, Tissucol a Artiss ve spreji. Výbor CHMP ovšem upozornil, že dosud byl u těchto přípravků hlášen pouze jeden případ vzduchové embolie, který neměl smrtelné následky, v porovnání s 8 případy vzduchové embolie (včetně 3 smrtelných případů) hlášenými u přípravků Quixil a Evicel.

Držitel rozhodnutí o registraci byl především požádán, aby zajistil, že všichni, kdo budou aplikovat sprej, obdrželi odpovídající vzdělávací materiál o správném používání přípravku a byl jim nabídnut vzdělávací program pokrývající obsah zmíněného vzdělávacího materiálu. Kromě toho musí držitel rozhodnutí o registraci zajistit, aby všichni, kdo aplikují tyto přípravky ve spreji, obdrželi označení na regulátor tlaku se symbolem, který informuje o správném tlaku a vzdálenosti při použití u otevřených operací. U přípravků Tisseel a Tissucol, které jsou doporučeny také pro použití při laparoskopických zákrocích, by mělo být rovněž poskytnuto označení na regulátor tlaku se symbolem, který informuje o správném tlaku a vzdálenosti při laparoskopických zákrocích.

Přípravek Artiss je indikován pouze pro použití na podkožní tkáň. Není doporučen pro použití v laparoskopické chirurgii.

Konečně, by přípravky Tisseel/Tissucol a Artiss měly být aplikovány ve spreji při otevřené chirurgii pouze pomocí regulátoru tlaku, který má nastavený maximální tlak na 2,0 baru, a při minimálně invazivních/laparoskopických zákrocích pouze pomocí regulátoru tlaku, který má nastavený maximální tlak na 1,5 baru a používá pouze oxid uhličitý.

Pokud se týká klinického použití přípravků, je na základě posledního případu vzduchové embolie hlášeného při endoskopickém zákroku s přípravkem Evicel, kde měl chirurg omezenou viditelnost na povrch tkáně, výbor CHMP toho názoru, že by se o použití fibrinových tkáňových lepidel se stlačeným vzduchem mělo uvažovat, pouze pokud je možné přesně odhadnout vzdálenost místa aplikace spreje.

Chirurgové by měli dostat jasné pokyny ohledně doporučené vzdálenosti, tlaku a použitého stlačeného plynu a použití by mělo být omezeno pouze na zkušené chirurgy, kteří byli v používání těchto přípravků vyškoleni. Je třeba používat vhodná opatření pro dosažení co nejuššího povrchu tkáně a během aplikace těchto přípravků ve spreji je třeba monitorovat změny krevního tlaku,

pulsu, saturace kyslíkem a CO₂ na konci výdechu z důvodu možné vzduchové nebo plynové embolie.

U přípravků Tisseel/Tissucol se používají různé regulátory tlaku pro otevřené operace (stlačený vzduch) a pro minimálně invazivní/laparoskopické zákroky (stlačený CO₂). Výbor CHMP se domnívá, že aplikace těchto přípravků ve spreji je třeba omezit pouze na použití s CO₂. Nicméně technické požadavky, které vyžaduje aplikaci spreje pouze při použití CO₂, přinášejí podle názoru výboru CHMP do klinického používání těchto přípravků nejistotu, např. při minimálně invazivních/laparoskopických zákrocích, kde má být maximální použitý tlak 1,5 baru, může být omylem použit regulátor tlaku určený pro otevřené operace, který umožňuje nastavit vyšší tlak, nebo manipulace s lahvemi s CO₂ a odpovídajícími konektory pro snížení tlaku na operačním sále. Očekávaný přínos nařízeného používání CO₂ u otevřených operací by nemusel převážet rizika spojená s nevhodným použitím přípravků Tisseel/ Tissucol a Artiss. Vzhledem k omezeným důkazům o riziku vzduchové embolie u těchto konkrétních přípravků (Tisseel/Tissucol a Artiss) došel výbor CHMP k závěru, že kromě výše popsaných opatření pro minimalizaci rizika nejsou žádná další opatření považována za odůvodněná. Proto se výbor CHMP shodl na tom, že používání oxidu uhličitého nemusí být při aplikaci těchto přípravků ve spreji pomocí regulátoru tlaku povinné. Výbor CHMP ovšem doporučil zařadit do informací o přípravku varování, že riziko plynové embolie je zřejmě vyšší, když jsou fibrinová tkáňová lepidla aplikována ve spreji se vzduchem než při použití CO₂, a nelze ho při aplikaci přípravků Tisseel/Tissucol a Artiss ve spreji při otevřených operacích vyloučit. U minimálně invazivních/laparoskopických zákroků (Tisseel/Tissucol) je třeba používat pouze oxid uhličitý.

Výbor CHMP doporučil odpovídající změny v informacích o přípravku u přípravků Tisseel, Tissucol a Artiss, aby se zajistilo bezpečné a účinné použití těchto přípravků (viz příloha III).

Výbor CHMP schválil sdělení přímo adresované zdravotnickým pracovníkům (DHPC) sdělující výsledky současného přezkoumání. Výbor CHMP odsouhlasil, že DHPC má být rozesláno všem uživatelům těchto přípravků v Evropě do 15. ledna 2013.

Beriplast P

Přípravek Beriplast P se aplikuje ve spreji pomocí automatického regulátoru tlaku. Aplikuje se pomocí manuálně vytvořeného tlaku stříkačkou, a proto není pro přípravek Beriplast k dispozici žádný přístroj pro vytváření spreje pomocí plynu. Připojení přívodu vzduchu nebo jiných částí přístroje na konce manuálního spreje není fyzicky možné. Riziko vzduchové embolie u tohoto přípravku tedy výbor CHMP uznal za bezvýznamné.

Aby se minimalizovalo potenciální riziko použití přípravku Beriplast P s regulátorem tlaku, který není pro použití s tímto přípravkem určen, doporučil výbor CHMP, aby byly pozměněny informace o přípravku Beriplast, které mají zdůraznit, že se přípravek Beriplast smí rekonstituovat a používat pouze podle pokynů a se zařízeními dodávanými s tímto přípravkem. Kromě toho byly v souladu se změnami požadovanými u ostatních fibrinových tkáňových lepidel aplikovaných ve spreji pozměněny informace o přípravku tak, aby uváděly, že je třeba použít vhodné způsoby dosažení co nejsuššího povrchu tkáně (viz příloha III).

Poměr přínosů a rizik

Tisseel/Tissucol a Artiss

Po zvážení všech dostupných údajů, včetně písemných odpovědí i ústních vysvětlení držitelů rozhodnutí o registraci a závěrů ad hoc setkání odborníků, se výbor CHMP shodl na tom, že poměr přínosů a rizik přípravků Tisseel, Tissucol a Artiss je ve schválených indikacích a za normálních podmínek použití příznivý za předpokladu, že budou provedeny změny v informacích o přípravku (viz příloha III) spolu s odsouhlasenými opatřeními pro minimalizaci rizika (viz příloha IV) a s rozesláním odsouhlaseného sdělení přímo adresované zdravotnickým pracovníkům.

Beriplast P

Po zvážení všech dostupných údajů, včetně písemných odpovědí držitelů rozhodnutí o registraci a závěrů ad hoc setkání odborníků, se výbor CHMP shodl na tom, že poměr přínosů a rizik přípravku Beriplast P jako podpůrné léčby v situacích, kde standardní chirurgické metody nedostatečně zlepšují hemostázu (včetně endoskopické léčby krvácení ze žaludečních a duodenálních vředů), a jako tkáň podporující adhezi/slepení nebo jako podpory sutury je za normálních podmínek použití příznivý za předpokladu, že budou změněny informace o přípravku (viz příloha III).

Zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci přípravků Tisseel/Tissucol a Artiss (a souvisejících názvů)

Vzhledem k tomu, že

- výbor zvážil postup podle článku 31 nařízení 2001/83/ES u rozpouštědel pro tkáňové lepidlo obsahujících fibrinogen schválených k aplikaci ve spreji,
- výbor přezkoumal všechny údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci v písemné nebo ústní formě a výsledek ad hoc setkání poradní skupiny odborníků,
- výbor posoudil všechny nahlášené případy vzduchové embolie související s použitím fibrinových tkáňových lepidel aplikovaných ve spreji a došel k závěru, že k nahlášeným případům došlo pouze tehdy, když nebyl dodržen návod k použití,
- výbor se shodl na řadě opatření pro minimalizaci rizika, včetně změn v informacích o přípravku týkajících se používání přípravku i vzdělávacích materiálů a školení, které mají dostat uživatelé přípravku a které odpovídajícím způsobem popisuje zjištěné riziko vzduchové embolie,
- výbor dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik fibrinových tkáňových lepidel aplikovaných ve spreji je za normálních podmínek použití příznivý za předpokladu, že budou provedena odsouhlasená opatření k minimalizaci rizika, včetně změn v informacích o přípravku.

Výbor CHMP proto doporučil změny podmínek rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky Tisseel/Tissucol a Artiss (a související názvy) uvedené v příloze I spolu s potřebnými úpravami souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace uvedenými v příloze III a za podmínek uvedených v příloze IV.

Zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci přípravku Beriplast P

Vzhledem k tomu, že

- výbor zvážil postup podle článku 31 nařízení 2001/83/ES u rozpouštědel pro tkáňové lepidlo obsahujících fibrinogen schválených k aplikaci ve spreji,
- výbor přezkoumal všechny údaje písemně předložené držitelem rozhodnutí o registraci a výsledek ad hoc setkání poradní skupiny odborníků,
- výbor posoudil všechny nahlášené případy vzduchové embolie související s použitím fibrinových tkáňových lepidel aplikovaných ve spreji a došel k závěru, že k nahlášeným případům došlo pouze tehdy, když nebyl dodržen návod k použití,
- výbor je toho názoru, že vzhledem k tomu, že pro přípravek Beriplast není k dispozici žádný přístroj pro vytváření spreje pomocí plynu a že připojení přívodu vzduchu nebo jiných částí přístroje na konce manuálního spreje není fyzicky možné, je riziko vzduchové embolie u přípravku Beriplast zanedbatelné,
- výbor dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravku Beriplast P aplikovaného ve spreji je za normálních podmínek použití příznivý za předpokladu, že budou provedeny změny v informacích o přípravku.

Výbor CHMP proto doporučil změnu podmínek rozhodnutí o registraci u léčivých přípravků Beriplast P (a související názvy) uvedenou v příloze I, spolu s potřebnými úpravami souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace uvedenými v příloze III.