



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20. února 2013  
EMA/734308/2012 rev. 1  
EMA/H/C/000898/A20/18  
EMA/H/A-31/1337

## Otázky a odpovědi týkající se přezkoumání fibrinových tkáňových lepidel Evicel a Quixil aplikovaných ve formě spreje

Výsledky postupů podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 a článku 31 směrnice 2001/83/ES

Dne 15. listopadu 2012 dokončila Evropská agentura pro léčivé přípravky přezkoumání bezpečnosti a účinnosti fibrinových tkáňových lepidel Evicel a Quixil aplikovaných ve formě spreje, které bylo provedeno v návaznosti na hlášení případů plynové embolie v souvislosti s těmito léčivými přípravky. Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) agentury EMA dospěl k závěru, že přínosy těchto léčivých přípravků aplikovaných ve spreji nadále převyšují jejich rizika, ale že je nutné přijmout vhodná opatření k minimalizaci rizika plynové embolie.

### Co to jsou fibrinová tkáňová lepidla?

Fibrinová tkáňová lepidla jsou léčivé přípravky, které se používají ke stmelení (slepení) tkání během chirurgického zákroku pro omezení místního krvácení. Skládají se ze dvou roztoků, jednoho s obsahem fibrinogenu a druhého s obsahem trombinu, což jsou bílkoviny, které se obě účastní procesu srážení krve. Když se tyto dva roztoky smíchají, trombin štěpí fibrinogen na menší jednotky zvané fibrin. Fibrin poté agreguje (slepuje se dohromady) a vytváří fibrinovou zátku, která napomáhá hojení ran a zastavuje krvácení.

Fibrinová tkáňová lepidla mohou být na krvácející tkáň aplikována nakapáním nebo formou spreje. Roztok je v současnosti aplikován ve formě spreje buď s použitím stlačeného vzduchu, nebo oxidu uhličitého (CO<sub>2</sub>).

Přípravek Evicel je jediným centrálně registrovaným fibrinovým tkáňovým lepidlem. Byl registrován v říjnu 2008 a k dispozici je v 11 členských státech EU<sup>1</sup>. Další fibrinová tkáňová lepidla jsou v EU registrována na vnitrostátní úrovni. Patří mezi ně přípravky Quixil, Tisseel, Tissucol, Artiss a Beriplast P (a související názvy).

<sup>1</sup> V Dánsku, Estonsku, Francii, Finsku, Irsku, Německu, Nizozemí, Rakousku, Spojeném království, Španělsku, Švédsku a také v Norsku.



## Proč byla fibrinová tkáňová lepidla přezkoumávána?

Poté, co bylo hlášeno pět případů plynové embolie (přítomnosti bublin plynu v krvi, které ovlivňují průtok krve) v souvislosti s aplikací přípravků Evicel nebo Quixil ve formě spreje, byla v srpnu 2010 přijata opatření k minimalizaci rizika. Tato opatření zahrnovala změny v informacích o přípravku, jejichž cílem bylo přesně vymezit maximální použitý tlak spreje při aplikaci a doporučenou vzdálenost od povrchu tkáně. Od té doby však byly v souvislosti s přípravkem Evicel hlášeny další tři případy plynové embolie, které byly způsobeny nedostatečnou vzdáleností mezi aplikátorem a tkání nebo příliš vysokým tlakem spreje. To ukazuje, že opatření k minimalizaci rizik nebyla dostatečná.

Následně požádala Evropská komise v květnu 2012 výbor CHMP, aby vydal stanovisko, zda jsou nutná další opatření k zajištění bezpečného používání přípravku Evicel a zda by mělo být rozhodnutí o registraci tohoto přípravku v rámci EU zachováno, pozměněno, pozastaveno nebo staženo. Současně požádala regulační agentura pro léčivé přípravky Spojeného království výbor CHMP, aby stejné hodnocení provedl i u přípravku Quixil a dalších fibrinových tkáňových lepidel dostupných v EU.

## Které údaje výbor CHMP přezkoumal?

Výbor CHMP přezkoumal dostupné údaje o bezpečnosti fibrinových tkáňových lepidel získané v rámci klinických studií či používání přípravků po jejich uvedení na trh a z publikované literatury, přičemž se zaměřil na hlášené případy, ve kterých bylo vysloveno podezření na plynovou embolii nebo ve kterých byla plynová embolie potvrzena. Výbor také posoudil přístroje používané k aplikaci těchto léčivých přípravků ve formě spreje a přínos podávání fibrinových tkáňových lepidel ve formě spreje. Byla také konzultována skupina odborníků na krevní deriváty, hemostázu (zástavu krvácení) a chirurgii.

## Jaké jsou závěry výboru CHMP?

Výbor CHMP konstatoval, že fibrinová tkáňová lepidla mohou za určitých okolností zachránit pacientovi život a že aplikace těchto léčivých přípravků ve formě spreje je považována za přínosnou v případech velké plochy krvácení během určitých chirurgických zákroků. Výbor CHMP dále konstatoval, že ačkoli případy plynové embolie jsou vzácné, je nutné přijmout další opatření pro prevenci tohoto život ohrožujícího rizika.

Na základě vyhodnocení dostupných údajů a vědeckých diskusí v rámci výboru dospěl výbor CHMP k závěru, že přínosy přípravků Evicel i Quixil nadále převyšují jejich rizika, ale měla by být přijata další opatření k minimalizaci rizik při aplikaci těchto léčivých přípravků ve formě spreje, aby se zajistilo jejich správné použití. Doporučení výboru jsou tato:

- přípravky Evicel a Quixil by měly být aplikovány ve spreji pouze s použitím CO<sub>2</sub> namísto stlačeného vzduchu, protože vyšší rozpustnost CO<sub>2</sub> v krvi snižuje riziko embolie,
- znění informací o přípravku by mělo být rozšířeno a vzdělávací materiály by měly být aktualizovány tak, aby chirurgům poskytovaly jasné a konzistentní informace o doporučeném tlaku a vzdálenosti při aplikaci spreje,
- tyto léčivé přípravky by neměly být aplikovány ve formě spreje při endoskopických zákrocích (typ méně invazivního chirurgického zákroku). Opatrnosti je dále třeba při laparoskopii (další typ méně invazivního chirurgického zákroku), kdy je třeba zajistit, aby byla dodržena minimální bezpečná vzdálenost od tkání,
- společnost uvádějící přípravky Evicel a Quixil na trh by měla zajistit, aby tyto přípravky byly aplikovány pomocí regulátorů tlaku, u nichž nelze překročit maximální tlak potřebný k aplikaci

fibrinového tkáňového lepidla a které jsou opatřeny štítkem uvádějícím doporučený tlak a vzdálenost.

Plné znění změn provedených v informacích o přípravku pro přípravek Evicel je podrobně uvedeno [zde](#) a pro přípravek Quixil [zde](#).

Výbor se také shodl na tom, že společnost, která tyto přípravky uvádí na trh, by měla rozeslat příslušným zdravotnickým pracovníkům v EU dopisy, které vysvětlují tato opatření k minimalizaci rizik.

Výbor CHMP stále přezkoumává další čtyři fibrinová tkáňová lepidla: Tisseel, Tissucol, Artiss a Beriplast P (a související názvy).

## **Jaká jsou doporučení pro chirurgy?**

- Chirurové by si měli být vědomi možného rizika plynové embolie při nesprávné aplikaci přípravků Evicel a Quixil ve formě spreje a měli by učinit nutná preventivní opatření podrobně popsaná v aktualizovaném doporučení týkajícím se předepisování těchto léčivých přípravků.
- Přípravky Evicel a Quixil by měly být podávány ve spreji pouze s použitím CO<sub>2</sub>.
- Použití přípravků Evicel či Quixil ve formě spreje je při endoskopickém zákroku kontraindikováno.
- Aplikace přípravků Evicel či Quixil ve formě spreje by měla být zvažována pouze tehdy, jestliže je možné správně odhadnout vzdálenost při podání spreje.

Evropská komise vydala příslušné rozhodnutí pro přípravek Evicel dne 13. února 2013 a pro přípravek Quixil dne 20. února 2013.