



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Kysymyksiä ja vastauksia sumuttamalla annettavien Evicel- ja Quixil-kudosliimojen arvioinnista

Tulokset asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan ja direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisista menettelyistä

Euroopan lääkevirasto sai 15. marraskuuta 2012 päätökseen arvioinnin sumuttamalla annettavien Evicel- ja Quixil-kudosliimojen turvallisuudesta ja tehosta, kun näiden lääkevalmisteiden yhteydessä oli saatu ilmoituksia kaasuemboliatapauksista. Viraston lääkevalmistekomitea (CHMP) katsoi, että näiden sumuttamalla annettavien lääkevalmisteiden hyöty on edelleen niiden riskejä suurempi mutta että kaasuembolian riskin vähentämiseksi on toteutettava asianmukaisia toimenpiteitä.

Mitä kudosliimat ovat?

Kudosliimat ovat lääkevalmisteita, joita käytetään leikkauksissa liimana paikallisen verenvuodon vähentämiseksi. Ne koostuvat kahdesta liuksesta, joista toinen sisältää fibrinogeeniä ja toinen trombiinia – molemmat ovat veren hyytymiseen vaikuttavia proteiineja. Kun nämä kaksi liusta yhdistetään, trombiini pilkkoo fibrinogeenin pienempiin osiin, joita kutsutaan fibriineiksi. Sen jälkeen fibriinit kasaantuvat ja muodostavat fibriinihyytymän, jolloin haava paranee ja verenvuoto tyrehtyy.

Kudosliimoja voidaan käyttää tiputtamalla tai sumuttamalla liuosta verta vuotavan kudoksen päälle. Nykyään liuosta sumutetaan käyttämällä paineistettua ilmaa tai hiilidioksidia (CO₂).

Evicel on ainoa keskitetysti hyväksytty kudosliima. Se sai myyntiluvan lokakuussa 2008 ja sitä on saatavana 11:ssä EU:n jäsenvaltiossa¹. Muut EU:ssa käytettävät kudosliimat on hyväksytty kansallisesti. Niihin kuuluvat Quixil, Tisseel, Tissucol, Artiss ja Beriplast P (sekä niiden rinnakkaisnimet).

Miksi kudosliimoja arvioitiin?

Elokuussa 2010 toteutettiin toimenpiteitä kaasuemboliariskin (veren virtaukseen vaikuttava kaasukuplien muodostuminen veressä) minimoimiseksi, kun oli saatu tietoa viidestä tällaisesta tapauksesta, joissa Eviceliä tai Quixilia oli annettu sumuttamalla. Valmistetietoja muun muassa

¹ , Alankomaat, Espanja, Irlanti, Itävalta, Ranska, Ruotsi, Saksa, Suomi, Tanska, Viro ja Yhdistynyt kuningaskunta sekä Norja.



muutettiin siten, että niissä annettiin suurin sallittu sumutuksessa käytettävä paine ja suositeltu etäisyys kudoksen pinnasta. Sen jälkeen on kuitenkin ilmoitettu vielä kolme Eviceliin liittyvää kaasuemboliatapausta, jotka ovat johtuneet liian riittämättömästä etäisyydestä laitteen ja kudoksen välillä tai liian korkeasta sumutuspaineesta. Tämä osoittaa, että riskinminimointitoimet eivät ole olleet riittäviä.

Näin ollen Euroopan komissio pyysi toukokuussa 2012 lääkevalmistekomitealta lausuntoa siitä, tarvitaanko lisätoimenpiteitä Evicelin turvallisen käytön varmistamiseksi, ja siitä, tulisiko Evicelin myyntilupa säilyttää, tulisiko sitä muuttaa vai tulisiko se peruuttaa väliaikaisesti tai kokonaan Euroopan unionissa. Samaan aikaan Yhdistyneen kuningaskunnan lääkesääntelyvirasto pyysi lääkevalmistekomiteaa tekemään saman arvioinnin Quixilista ja muista EU:ssa saatavilla olevista kudosliimoista.

Mitä tietoja lääkevalmistekomitea on arvioinut?

Lääkevalmistekomitea arvioi kudosliimoista saatavilla olevia turvallisuustietoja, jotka ovat peräisin kliinisistä kokeista, markkinoille tulon jälkeisestä käytöstä ja julkaistusta kirjallisuudesta, ja se keskittyi erityisesti vahvistettuihin tai epäiltyihin kaasuemboliatapauksiin. Komitea tarkasteli myös näiden lääkevalmisteiden kanssa käytettäviä sumutuslaitteita ja hyötyä kudosliimojen käyttämisestä sumuttamalla. Komitea myös kuuli verituotteiden, hemostaasin (verenvuodon tyrehtyttämisen) ja kirurgian asiantuntijoita.

Mitkä ovat lääkevalmistekomitean johtopäätökset?

Lääkevalmistekomitea pani merkille, että kudosliimat voivat pelastaa ihmishenkiä tietyissä olosuhteissa ja että niiden sumuttamista pidetään hyödyllisenä silloin, kun vuodon pinta-ala on suuri tiettyjen kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä. Lääkevalmistekomitea pani myös merkille, että vaikka kaasuemboliatapaukset ovat harvinaisia, tämän hengenvaarallisen riskin ehkäisemiseksi tarvitaan lisää toimenpiteitä.

Käytettävissä olevien tietojen arvioinnin ja komitean tieteellisen käsittelyn perusteella lääkevalmistekomitea katsoi, että Evicelin ja Quixilin hyöty on edelleen sen riskejä suurempi mutta että tarvitaan lisää riskinminimointitoimia varmistamaan, että näitä lääkevalmisteita käytetään asianmukaisesti, kun niitä annetaan sumuttamalla. Lääkevalmistekomitea suositteli, että

- Evicelin ja Quixilin sumuttamisessa tulisi käyttää yksinomaan hiilidioksidia eikä paineilmaa, sillä hiilidioksidin parempi liukeneminen vereen vähentää emboliariskiä;
- valmistetietojen sanamuotoa tulisi vahvistaa ja koulutusmateriaalia päivittää siten, että kirurgeille annettaisiin selkeät ja yksiselitteiset tiedot sumuttamisessa suositellusta paineesta ja etäisyydestä;
- näitä lääkevalmisteita ei tulisi sumuttaa endoskooppisessa kirurgiassa (vähemmän invasiivinen kirurginen toimenpide). Lisäksi laparoskopiassa (toinen vähemmän invasiivinen kirurginen toimenpide) tulisi varmistaa, että vähimmäisetäisyyttä kudokseen noudatetaan;
- Eviceliä ja Quixilia markkinoivan yrityksen tulisi varmistaa, että tuotteiden kanssa käytettävät paineensäätölaitteet eivät tuota suurempaa painetta, kuin sidosliiman levittämiseen tarvitaan, ja että laitteiden merkinnöissä ilmoitetaan suositeltu paine ja etäisyys.

Kaikki valmistetietoihin tehdyt muutokset ovat Evicelin osalta [tässä](#) ja Quixilin osalta [tässä](#).

Lääkevalmistekomitea myös katsoi, että näitä lääkevalmisteita markkinoivan yrityksen tulisi lähettää asianomaisille EU:ssa toimiville terveydenhoidon ammattilaisille kirje, jossa selitetään nämä riskinminimointitoimet.

Lääkevalmistekomitean arvioitavana on edelleen neljää muuta kudosliimaa, jotka ovat Tisseel, Tissucol, Artiss ja Beriplast P (sekä niiden rinnakkaisnimet).

Mitkä ovat suositukset kirurgeille?

- Kirurgien tulisi ottaa huomioon Evicelin ja Quixilin virheelliseen sumuttamiseen liittyvä kaasuembolian riski ja toteuttaa näiden lääkevalmisteiden päivitettyissä määräämistä koskevissa ohjeissa esitetyt asianmukaiset varotoimet.
- Evicelin ja Quixilin sumuttamisessa tulisi käyttää ainoastaan hiilidioksidia.
- Evicelin tai Quixilin sumuttaminen endoskooppisessa kirurgiassa on vasta-aiheista.
- Eviceliä tai Quixilia käyttöä sumuttamalla tulisi harkita vain, jos sumutusetaisyys voidaan arvioida tarkasti.

Euroopan komissio teki Eviceliä koskevan päätöksen 13. helmikuuta 2013 ja Quixilia koskevan päätöksen 20. helmikuuta 2013.