



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2013. gada 20. februārī  
EMA/734308/2012 1. red.  
EMA/H/C/000898/A20/18  
EMA/H/A-31/1337

## Jautājumi un atbildes par izsmidzinātā veidā lietotu fibrīna līmju *Evicef* un *Quixil* pārskatīšanu

Saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu un Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto procedūru iznākums

2012. gada 15. novembrī Eiropas Zāļu aģentūra pabeidza pārskatīt izsmidzinātā veidā lietotu fibrīna līmju *Evicef* un *Quixil* drošumu un efektivitāti, jo bija saņemti ziņojumi par gāzes embolijas gadījumiem, lietojot šīs zāles. Aģentūras Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) secināja, ka šo zāļu ieguvumi, lietojot tās izsmidzinātā veidā, aizvien pārsniedz to radīto risku, bet jāveic piemēroti pasākumi, lai mazinātu gāzes embolijas risku.

### Kas ir fibrīna līmes?

Fibrīna līmes ir zāles, ko lieto kā līmi operācijas laikā, lai palīdzētu mazināt vietējo asiņošanu. Tās sastāv no diviem šķīdumiem, vienā no tiem ir fibrinogēns, bet otrā – trombīns. Tās abas ir asinsreces procesā iesaistītas olbaltumvielas. Kad abus šķīdumus sajauc kopā, trombīns sašķel fibrinogēnu mazākās daļiņās, kuras dēvē par fibrīnu. Pēc tam notiek fibrīna agregācija (salipšana) un veidojas fibrīna receklis, kas, apturot asiņošanu, palīdz brūcei sadzīt.

Fibrīna līmes var lietot pilienvēidā vai uzsmidzinot šķīdumu uz asiņojošiem audiem. Šķīdumu pašlaik izsmidzina, izmantojot saspiestu gaisu vai oglekļa dioksīdu (CO<sub>2</sub>).

*Evicef* ir vienīgā centrāli reģistrētā fibrīna līme. To reģistrēja 2008. gada oktobrī, un tā ir pieejama 11 Eiropas Savienības dalībvalstīs<sup>1</sup>. Citas fibrīna līmes Eiropas Savienībā ir reģistrētas nacionālās procedūras veidā un to vidū ir *Quixil*, *Tisseel*, *Tissucol*, *Artiss* un *Beriplast P* (un sinonīmisku nosaukumu zāles).

### Kādēļ pārskatīja fibrīna līmju lietu?

2010. gada augustā tika veikti pasākumi, lai mazinātu gāzes embolijas (gāzes burbulīši asinīs, kas ietekmē asins plūsmu) risku, jo bija saņemti ziņojumi par pieciem šādiem gadījumiem saistībā ar *Evicef* vai *Quixil* lietošanu. Šie pasākumi ietvēra zāļu apraksta izmaiņas, norādot maksimālo izmantojamo

<sup>1</sup> Apvienotajā Karalistē, Austrijā, Francijā, Dānijā, Igaunijā, Īrijā, Nīderlandē, Somijā, Spānijā, Vācijā un Zviedrijā kā arī Norvēģijā.



izsmidzināšanas spiedienu un ieteicamo attālumu no ausu virsmas. Tomēr kopš tā laika saņemti ziņojumi par vēl trīs tādiem gāzes embolijas gadījumiem, lietojot *Evicel*, kas bija saistīti ar nepietiekamu attālumu starp aplikatoru un ausiem vai ar pārāk augstu smidzināšanas spiedienu. Tas liecina, ka riska mazināšanas pasākumi nav bijuši pietiekami.

Tādēļ Eiropas Komisija 2012. gada maijā lūdza *CHMP* sniegt atzinumu par to, vai nepieciešami papildu pasākumi, lai nodrošinātu nekaitīgu *Evicel* lietošanu, un par to, vai šo zāļu reģistrācijas apliecību visā Eiropas Savienībā vajadzētu saglabāt, mainīt, tās darbību pārtraukt uz laiku vai pilnībā. Tajā pašā laikā Apvienotās Karalistes Zāļu regulatīvā aģentūra lūdza *CHMP* veikt tādu pašu novērtējumu *Quixil* un citām Eiropas Savienībā pieejamām fibrīna līmēm.

## **Kādus datus *CHMP* pārskatīja?**

*CHMP* pārskatīja pieejamos datus par fibrīna līmju drošumu, kas iegūti klīniskos pētījumos, pēcreģistrācijas lietošanas laikā un no publikācijām literatūrā, vēršot uzmanību uz ziņojumiem par apstiprinātiem vai iespējamiem gāzes embolijas gadījumiem. Komiteja izvērtēja arī to, ar kādām smidzināšanas ierīcēm šīs zāles lietotas, un ieguvumu, ko sniedz fibrīna līmju lietošana izsmidzinātā veidā. *CHMP* konsultējās arī ar ekspertiem asins izstrādājumu, hemostāzes (asiņošanas apturēšanas) un ķirurģijas jautājumos.

## **Kādi ir *CHMP* secinājumi?**

*CHMP* ņēma vērā, ka fibrīna līmes noteiktos apstākļos var glābt dzīvību un uzskata, ka šo zāļu lietošana izsmidzinātā veidā sniedz ieguvumu, ja noteiktu ķirurģisku procedūru gadījumā ir liels asiņošanas virsmas laukums. *CHMP* ņēma arī vērā, ka, lai gan gāzes embolijas gadījumi ir reti, jāveic papildu pasākumi, lai novērstu šo dzīvību apdraudošo risku.

Pamatojoties uz pašlaik pieejamo datu novērtējumu un zinātniskām apspriedēm komitejā, *CHMP* secināja, ka *Evicel* un *Quixil* sniegtie ieguvumi aizvien attaisno to radīto risku, bet būtu jāveic papildu riska mazināšanas pasākumi, lietojot šīs zāles izsmidzinātā veidā, lai nodrošinātu to pareizu lietošanu. Komiteja ieteica:

- izsmidzināt *Evicel* un *Quixil*, izmantojot vienīgi CO<sub>2</sub>, nevis saspiestu gaisu, jo lielāka CO<sub>2</sub> šķīdība asinīs mazina embolijas risku;
- pastiprināt formulējumu zāļu aprakstā un atjaunināt izglītojošos materiālus, lai sniegtu ķirurģiem skaidru un saskaņotu informāciju par ieteicamo spiedienu un attālumu izsmidzināšanas laikā;
- šīs zāles nedrīkst smidzināt endoskopiskas operācijas laikā (mazāk invazīvas ķirurģiskas procedūras paveids); turklāt jāievēro piesardzība laparoskopijas laikā (vēl viens mazāk invazīvas ķirurģiskas procedūras paveids), lai nodrošinātu, ka tiek ievērots minimālais drošais attālums no ausiem;
- *Evicel* un *Quixil* ražotājam jānodrošina, lai šīs zāles tiktu lietotas ar spiediena regulatoriem, kas nepārsniedz maksimālo spiedienu, kāds nepieciešams fibrīna līmes ievadīšanai, un kam ir uzlīmes, kurās norādīts ieteicamais spiediens un attālums.

Sīkāka informācija par visām izmaiņām, kas veiktas *Evicel* un *Quixil* zāļu aprakstā, ir pieejama attiecīgi [šeit](#) un [šeit](#).

Komiteja arī piekrita, ka uzņēmumam, kas tirgo šīs zāles, jāizplata vēstule attiecīgiem veselības aprūpes speciālistiem Eiropas Savienībā, skaidrojot šos riska mazināšanas pasākumus.

*CHMP* turpina pārskatīt informāciju par četrām citām fibrīna līmēm: *Tisseel*, *Tissucol*, *Artiss* un *Beriplast P* (un sinonīmisku nosaukumu zālēm).

## Kādi ir ieteikumi ķirurgiem?

- Ķirurgiem jāņem vērā iespējamais gāzes embolijas risks, nepareizi izsmidzinot *Evicel* un *Quixil*, un jāveic nepieciešamie piesardzības pasākumi, kas norādīti atjauninātajos zāļu aprakstos.
- *Evicel* un *Quixil* drīkst izsmidzināt, izmantojot vienīgi CO<sub>2</sub>.
- *Evicel* vai *Quixil* smidzināšana endoskopiskas operācijas laikā ir kontrindicēta.
- *Evicel* vai *Quixil* lietošanu izsmidzinātā veidā drīkst apsvērt vienīgi tad, ja ir iespējams precīzi novērtēt smidzināšanas attālumu.

Eiropas Komisija pieņēma lēmumu par *Evicel* 2013. gada 13. februārī un par *Quixil* 2013. gada 20. februārī.