



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Pytania i odpowiedzi dotyczące ponownej oceny klejów fibrynowych Evicel i Quixil stosowanych przez rozpylenie

### Wyniki procedur na mocy art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 oraz art. 31 dyrektywy 2001/83/WE

W dniu 15 listopada 2012 r. Europejska Agencja Leków dokonała ponownej oceny bezpieczeństwa stosowania i skuteczności rozpylanych klejów fibrynowych Evicel i Quixil w następstwie przypadków zatorowości gazowej zgłoszonych po użyciu tych produktów. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) działający przy Agencji uznał, że korzyści ze stosowania tych rozpylanych produktów w dalszym ciągu przewyższają ryzyko, ale konieczne jest podjęcie odpowiednich działań służących zminimalizowaniu ryzyka wystąpienia zatorowości gazowej.

### Co to są kleje fibrynowe?

Kleje fibrynowe to leki stosowane jako łączniki (kleje) podczas zabiegów chirurgicznych w celu zmniejszenia miejscowego krwawienia. Składają się one z dwóch roztworów, jednego zawierającego fibrynogen i drugiego zawierającego trombinę, z których oba są białkami uczestniczącymi w procesie krzepnięcia krwi. Po zmieszaniu obu roztworów trombina rozbija fibrynogen na mniejsze jednostki zwane fibryną. Następnie cząsteczki fibryny ulegają agregacji (łączeniu) i tworzą skrzep fibrynowy, który zatrzymuje krwawienie i umożliwia gojenie się rany.

Kleje fibrynowe mogą być nakładane w postaci kropli lub rozpylane na krwawiącą tkankę. Obecnie roztwór rozpyla się z użyciem sprężonego powietrza lub dwutlenku węgla (CO<sub>2</sub>).

Produkt Evicel jest jedynym klejem fibrynowym dopuszczonym do obrotu w drodze procedury scentralizowanej. Został zatwierdzony w październiku 2008 r. i jest dostępny na terenie 11 państw członkowskich UE<sup>1</sup>. Inne kleje fibrynowe na terenie UE zostały dopuszczone do obrotu w drodze procedur krajowych i są to produkty Quixil, Tisseel, Tissucol, Artiss oraz Beriplast P (i nazwy produktów związanych).

---

<sup>1</sup> Austria, Dania, Estonia, Francja, Finlandia, Niemcy, Irlandia, Holandia, Hiszpania, Szwecja i Wielka Brytania, a także Norwegia.



## **Dlaczego dokonano ponownej oceny klejów fibrynowych?**

W sierpniu 2010 r. podjęto działania służące zminimalizowaniu ryzyka wystąpienia zatorowości gazowej (obecności pęcherzyków gazu we krwi zaburzających jej przepływ) w następstwie zgłoszenia pięciu przypadków związanych z zastosowaniem rozpylanych produktów Evicel lub Quixil. Działania te obejmowały zmiany w informacji o produkcie, polegające na określeniu maksymalnego ciśnienia gazu stosowanego podczas rozpylania oraz zalecanej odległości od powierzchni tkanki. Jednak od tego czasu zgłoszono trzy kolejne przypadki zatorowości gazowej związanej z zastosowaniem produktu Evicel, do której doszło wskutek niezachowania dostatecznej odległości między rozpylaczem a tkanką lub rozpylania pod zbyt wysokim ciśnieniem. Wskazuje to, że podjęte działania służące zminimalizowaniu ryzyka nie były wystarczające.

W związku z tym w maju 2012 r. Komisja Europejska zwróciła się do CHMP o wydanie opinii, czy konieczne jest podjęcie dalszych działań mających na celu zapewnienie bezpieczeństwa stosowania produktu Evicel i czy przyznane pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinno być utrzymane, zmienione, zawieszono lub wycofane na terenie całej UE. W tym samym czasie brytyjska agencja nadzorująca leki zwróciła się do CHMP z prośbą o przeprowadzenie podobnej oceny w przypadku produktu Quixil oraz innych klejów fibrynowych dostępnych na terenie UE.

## **Oceny jakich danych dokonał komitet CHMP?**

CHMP dokonał ponownej oceny dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania klejów fibrynowych, uzyskanych w badaniach klinicznych, po wprowadzeniu produktu do obrotu, a także dostępnych w opublikowanym piśmiennictwie, skupiając się na zgłoszonych, potwierdzonych lub podejrzewanych przypadkach zatorowości gazowej. Komitet uwzględnił również urządzenia rozpylające stosowane wraz z tymi produktami oraz korzyści płynące z nakładania klejów fibrynowych przez rozpylenie. Przeprowadzono również konsultacje z grupą ekspertów w zakresie produktów krwiopochodnych, hemostazy (zatrzymywania krwawienia) oraz chirurgii.

## **Jakie są wnioski CHMP?**

CHMP zauważył, że kleje fibrynowe w pewnych okolicznościach mogą potencjalnie uratować życie pacjenta oraz że stosowanie tych produktów przez rozpylenie jest uznawane za korzystne w przypadku krwawienia występującego na dużej powierzchni podczas pewnego typu zabiegów chirurgicznych. CHMP zauważył też, że choć przypadki zatorowości gazowej są rzadkie, istnieje potrzeba podjęcia dalszych działań w celu zapobiegania temu zagrożeniu życia.

Na podstawie oceny dostępnych danych i dyskusji naukowej wśród członków Komitetu CHMP uznał, że korzyści ze stosowania produktów Evicel i Quixil w dalszym ciągu przewyższają ryzyko, ale konieczne jest podjęcie dalszych działań służących zminimalizowaniu ryzyka w przypadku nakładania tych produktów przez rozpylenie w celu zagwarantowania ich stosowania w prawidłowy sposób. Komitet zalecił, aby:

- produkty Evicel i Quixil były rozpylane wyłącznie z użyciem CO<sub>2</sub> zamiast sprężonego powietrza z uwagi na lepszą rozpuszczalność CO<sub>2</sub> we krwi, która zmniejsza ryzyko wystąpienia zatorowości;
- podkreślono zalecenia zawarte w informacji o produkcie i zaktualizowano materiały edukacyjne w celu przedstawienia jasnej oraz jednolitej informacji dla chirurgów, dotyczącej zalecanego ciśnienia i odległości od rozpylacza podczas nakładania produktów;
- leki te nie były rozpylane w zabiegach endoskopowych (mniej inwazyjnych zabiegach chirurgicznych). Dodatkowo podczas zabiegów laparoskopowych (innego rodzaju mniej

inwazyjnych zabiegów chirurgicznych) należy zachować szczególną ostrożność w celu utrzymania minimalnej bezpiecznej odległości od tkanki;

- firma produkująca leki Evicel i Quixil dopilnowała, by produkty te były stosowane wraz z regulatorami ciśnienia i aby nie przekraczano maksymalnego ciśnienia wymaganego do rozpylenia kleju fibrynowego, a także aby produkty te posiadały etykiety informujące o zalecanych ciśnieniu i odległości.

Pełne zmiany zawarte w informacji o produkcie Evicel wyszczególniono [tutaj](#), a zmiany w informacji o produkcie Quixil wyszczególniono [tutaj](#).

Komitet uznał również, że firma wprowadzająca te produkty do obrotu powinna przedłożyć pismo skierowane do właściwego personelu medycznego na terenie UE, w którym wyjaśniono by wspomniane działania służące zminimalizowaniu ryzyka.

CHMP wciąż poddaje ponownej ocenie cztery pozostałe kleje fibrynowe: Tisseel, Tissucol, Artiss oraz Beriplast P (i nazwy produktów związanych).

### **Jakie są zalecenia dla chirurgów?**

- Chirurgów informuje się o potencjalnym ryzyku wystąpienia zatorowości gazowej w przypadku niewłaściwego rozpylania produktów Evicel i Quixil oraz o konieczności podjęcia środków ostrożności wyszczególnionych w zaktualizowanych zaleceniach dla lekarzy przepisujących te produkty.
- Produkty Evicel i Quixil powinny być rozpylane wyłącznie z użyciem CO<sub>2</sub>.
- Rozpylanie produktów Evicel i Quixil w zabiegach endoskopowych jest przeciwwskazane.
- Nakładanie produktów Evicel lub Quixil przez rozpylanie powinno być rozważane wyłącznie w przypadku, gdy możliwa jest dokładna ocena odległości podczas rozpylania.

Komisja Europejska wydała decyzję dotyczącą produktu Evicel dnia 13 lutego 2013 r., a decyzję dotyczącą produktu Quixil — 20 lutego 2013 r.