

II lisa

Teaduslikud järeldused ja müügiloa tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Quixili teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Taustteave

Quixil on esimese põlvkonna fibriniim, mis sisaldab kaht komponenti: hüübimist soodustavat inimvalku ja inимtrombiini. Ravimi müügiluba anti vastastikuse tunnustamise menetlusega, kus viiteliikmesriik oli Ühendkuningriik.

Quixili fibrinogeenkomponent sisaldab ka traneksaamhapet. Quixil on näidustatud täiendava vahendina operatsiooni ajal hemostaasi parandamiseks, kui kirurgilised standardtehnikad ei ole piisavad. Quixili saab koele tilgutada või vähehaaval pihustada. Pihustada tuleb rõhuregulaatori kaudu, survestatud CO₂ või suruõhuga.

2008. aastast kuni maini 2012 teatati pärast Quixili pihustamist toimunud neljast eluohtlikust õhkemboolia juhust (millest ühel oli fataalne lõpe, kuid selle korral ravimit ei manustatud). Sama aja jooksul teatati Eveceli pihustamisel 4 juhust (millest kahel oli fataalne lõpe). Evecel on teise põlvkonna fibriniim, mille müügiluba anti tsentraliseeritud menetlusega 2008. aastal. Eveceli trombiinkomponent on identne Quixili omaga, kuid erineb Quixili omast peamiselt seetõttu, et ei sisalda traneksaamhapet.

Kuigi Quixili ja Eveceli korral võeti augustist 2010 kuni 2011. aasta alguseni riskivähendusmeetmed, sealhulgas 1) tervishoiutöötajate teatis ravimiteabe muudatuste kohta, 2) ohuteade rõhuregulaatori kohta koos kasutusjuhendi muudatustega ja 3) ajakohastatud koolitusprogramm toodete kasutajatele, teatati 2 uuest õhkemboolia juhust (kolmandast teatati esildismenetluse ajal) pärast Eveceli pihustamist (1 mittefataalne juht augustis 2011 ja 1 fataalne juht jaanuaris 2012).

Nendel põhjustel algatas Euroopa Komisjon 21. mail 2012 määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohase menetluse, küsides inimravimite komitee hinnangut üldnimetatud probleemi ning selle mõju kohta Eveceli kasulikkuse ja riski suhtele ning arvamust Eveceli ohutu ja efektiivse kasutamise tagamiseks vajalike meetmete kohta ning kas ravimi müügiluba tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada. Selle järel algatas Ühendkuningriigi raviamet 24. mail 2012 artikli 31 kohase menetluse, küsides inimravimite komiteelt samasugune hinnangut ka teiste Euroopa Liidus turustatavate fibriniimide, sealhulgas Quixili kohta.

Teaduslik arutelu

Pihustatavate fibriniimide efektiivsuse osas hindas inimravimite komitee olemasolevat teavet, sh müügiluba hoidjate esitatud andmeid. Komitee märkis ka, et näib olevat tõendatud vajadus kasutada kombineeritud pihustatavaid liime olukordades, kus esineb oluline ja patsiendile eluohtlik verejooks suurelt koepinnalt. Komitee järeldas seepärast, et olemasolevad andmed toetavad Quixili efektiivsust ja kasutamist heakskiidetud näidustustel.

Ohutuse osas märkis inimravimite komitee, et pihustatavate fibriniimide peamine risk on õhk-/gaasemboolia tekkerisk õhu/gaasi tungimise tõttu veresoontesse. Komitee järeldas seepärast, et selle riski vähendamisel on pihustatavaid fibriniime tingimata vaja manustada nõuetekohaselt, ja keskendus hindamisel eelkõige selle riski minimeerimiseks vajalike ja adekvaatsete meetmete leidmisele.

Inimravimite komitee vaatas üle kõik pihustatavate fibriniimide kasutamisel teatatud gaasemboolia juhud. Juhtude analüüs näitas, et sümptomaatiline õhk- või gaasemboolia tekkis üksnes fibriniimi kasutusjuhendi eiramisel; kõigil ülejäänud juhtudel ei järgitud Quixili surugaasi abil pihustamisel vähemalt üht nõuet järgmistest:

1. Ebaõige kaugus koe pinnast

2. Liiga suur rõhk
3. Kasutamine avatud veresoontel või suure vaskulariseeritusega õõntes, näiteks luuüdil

Ühel Quixili kohta teatatud fataalsel juhul oli õhkemboolia tingitud suruõhu kasutamisest haavapiirkonna kuivatamiseks, kuigi ravimit ei manustatud. Komitee rõhutas, et kirurgidele ja operatsioonipersonalile tuleb soovitada asjakohaseid meetodeid, millega saavutada enne fibriinliimi kasutamist võimalikult kuiv koepind (nt kompresside, tampoonide vahelduv kasutamine, aspiratsioonivahendid).

Artikli 31 kohases menetluses võttis inimravimite komitee teadmiseks ka gaasemboolia uue teatatud juhu, mis oli toimunud Eviceli kasutamisel laserprostatektoomia ajal. Eviceli pihustati anterolateraalset rõhuregulaatori kaudu N₂-ga (lämmastik) ühe 2 s impulsina u 2,5–3 cm kauguselt väikesel rõhul 8 (kaheksa) psi. Juhtum toimus kliinilisel uuringul ja rõhutab probleemi, mis on seotud pihustatavate fibriinliimide kasutamisega endoskoopiaprotseduuridel, kui alati ei saa hinnata õiget kaugust (nt 4 cm). Nii võib gaasemboolia tekkida ka väikese rõhu kasutamisel.

Inimravimite komitee märkis, et Quixili ja Eviceli koostise erinevus tekitab Quixili suurema viskoossuse, mis omakorda tähendab, et Quixili pihustamisel on vaja suuremat rõhku. Nii on Quixili rõhuvahemik (2,0–2,5 bar) suurem kui Eviceli oma (1,0–1,7 bar). Komitee märkis, et kuigi rõhuregulaatori soovitatavad seadistused on erinevad, võib gaasi liikumiskiirus pihustussüsteemides olla sarnane. Komitee järeldas, et ei olnud piisavalt tõendavaid andmeid, et põhjendada Quixili kasutamisel õhkemboolia suuremat riski (kui Eviceli kasutamisel), sest Quixili korral on vaja kasutada teistsugust rõhuvahemikku.

Inimravimite komitee taotlusel toimus 2012. aasta oktoobris ajutise nõuandva eksperdirühma kohtumine, kus eksperdid arutasid pihustatavate fibriinliimide kasulikkust ja võimalikke riskivähendusmeetmeid, eelkõige seoses õhkemboolia riskiga. Eksperdid leidsid, et pihustatavate fibriinliimide kasutamine on soovitatav olukordades, kus esineb kirurgiline (enamasti immitsev) verejooks suurelt koepinnalt ja kus pihustatavatest fibriinliimidest loobumine võib suurendada teiste veretoodete kasutamist koos sellest tuleneva suurema tüsistusriskiga. Eksperdid olid üksmeelsel arvamusel, et õhkemboolia risk ei ole seotud mitte ravimi enda, vaid pihusti ja selle ebaõige kasutamisega. Eksperdid olid arvamusel, et ettevaatusmeetmena tuleks õhu asemel kasutada süsinikdioksiidi (CO₂), sest tänu CO₂ heale lahustuvusele veres on gaasemboolia risk oluliselt väiksem. Peale selle peaks pihustil olema spetsiaalne gaasirõhu regulaator, mida kasutatakse koos pihustusotsakuga, ja rõhupiirik, et ei ületataks maksimaalset soovitatavat gaasirõhku. Samuti leidis eksperdirühm, et arstidele tuleks koostada teabematerjalid ja korraldada ravimi õige manustamise koolitused (pihustamine soovitatavalt kauguselt ja soovitataval rõhul).

Müügiloa hoidjad vastasid samuti inimravimite komitee nõudele arutada riskivähendusmeetmete kasulikkust ning teostatavust, et parandada Quixili pihustamise kasulikkuse ja riski suhet.

Pärast tutvumist kõigi olemasolevate andmete, müügiloa hoidjate vastuste ja ajutise nõuandva eksperdirühma soovitustega leppis inimravimite komitee kokku mitu riskivähendusmeetmeid, mida müügiloa hoidja peab võtma pihustatavate fibriinliimidega kaasneva õhk-/gaasemboolia riski vähendamiseks. Eelkõige nõuti, et müügiloa hoidja esitab riiklikele pädevatele asutustele gaasemboolia ohutusrisi Euroopa Liidu riskijuhtimiskava ja tagab, et kõik pihuseid kasutavad arstid saaksid ravimi nõuetekohase kasutamise teabematerjali ja et neile pakutaks võimalust osaleda sellel teabematerjalil põhinevas koolitusprogrammis. Peale selle peab müügiloa hoidja tagama, et kõik pihuseid kasutavad arstid saaksid rõhuregulaatorile kleebitavad sildid ja hoiatuskaardi, millel on õige rõhk ja seadme kaugus ravitavast koest avatud operatsioonidel, ning pihusti õhuvooliku külge kinnitatava kollase silt, millel on kasutusjuhised. Ravimit tohib pihustada ainult survestatud CO₂ ja rõhuregulaatori abil, mille maksimaalne rõhk on 2,5 bar.

Arvestades viimast õhkemboolia juhtu, millest teatati Eviceli kasutamisel endoskoopilisel protseduuril, kus kirurgil oli koepinna piiratud nähtavus, jäi inimravimite komitee arvamusele, et

Quixili kasutamist võib kaaluda üksnes juhul, kui saab täpselt hinnata pihustamise kaugust koest. Quixili pihustamine endoskoopiaprotseduuridel peab seetõttu olema vastunäidustatud. Kirurgidele tuleb anda koest soovitatava kauguse, rõhu ja surugaasi selged juhised. Toodet tohivad kasutada üksnes kogenud kirurgid, kes on saanud Quixili kasutamise väljaõppe. Tuleb kasutada sobivaid meetodeid, et saavutada enne toodete manustamist võimalikult kuiv koepind. Quixili pihustamisel tuleb võimaliku õhk- või gaasemboolia tekkeriski tõttu jälgida vererõhu, pulsisageduse, vere hapnikuküllastuse ja väljahingatava õhu CO₂-sisalduse muutusi. Inimravimite komitee muutis vastavalt Quixili ravimiteavet, et tagada Quixili ohutu ja efektiivne kasutamine (vt III lisa). Samuti muudeti veidi ravimiteabe vormingut.

Inimravimite komitee kiitis ka heaks käesoleva hindamise tulemuste edastamise tervishoiutöötajate teatisega. Müügiloo hoidja kinnitas, et Quixili tarnimine Euroopas lõppes mais 2012 ning ainult väikesi Quixili koguseid turustati Prantsusmaal ja Itaalias. Komitee leppis kokku, et tervishoiutöötajate teatis tuleb edastada kõigile Quixili kasutajatele Prantsusmaal ja Itaalias 30. novembriks 2012.

Kasulikkuse ja riski suhe

Pärast tutvumist kõigi olemasolevate andmetega, sealhulgas müügiloo hoidja kirjalike ja suuliste selgituste ning ajutise nõuandva eksperdirühma järeldustega, leidis inimravimite komitee, et Quixili kasulikkuse ja riski suhe kasutamisel täiendava vahendina operatsiooni ajal hemostaasi parandamiseks, kui kirurgilised standardtehnikad ei ole piisavad, on normaalsetel kasutustingimustel endiselt positiivne, kui ravimiteavet muudetakse (vt III lisa), võetakse kokkulepitud riskivähendusmeetmed (vt IV lisa) ja arstidele saadetakse tervishoiutöötajate teatis.

Müügiloo tingimuste muutmise alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee arutas pihustamiseks heakskiidetud fibrinogeeni sisaldavate koeliimide lahuseid, sh Quixili käsitlevat direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast esildismenetlust;
- komitee tutvus müügiloo hoidja esitatud kirjalike andmete ja suuliste selgituste ning ajutise nõuandva eksperdirühma järeldustega;
- komitee tutvus kõigi õhkemboolia juhtudega, millest on teatatud seoses Quixili pihustamisega, ja järeldas, et varasematest riskivähendusmeetmetest ei piisanud, et vähendada Quixili pihustamisega seotud tuvastatud õhkembooliariski;
- komitee kiitis heaks mitu riskivähendusmeetmet, sealhulgas ravimi ravimiteabes olevat kasutusjuhendi muudatused, õhkemboolia riski kajastavad teabematerjalid ja koolitus toodete kasutajatele;
- komitee otsustas ülaloodud arvesse võttes, et Quixili kasulikkuse ja riski suhe kasutamisel täiendava vahendina operatsiooni ajal hemostaasi parandamiseks, kui kirurgilised standardtehnikad ei ole piisavad, on normaalsetel kasutustingimustel positiivne, kui võetakse kokkulepitud riskivähendusmeetmed, sealhulgas muudetakse ravimiteavet.

Seetõttu soovitas inimravimite komitee muuta I lisas nimetatud ravimite müügilubade tingimusi vastavalt III lisas esitatud ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe muudatustele ning IV lisas esitatud müügilubade tingimustele.