

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Quixil

Taustatietoa

Quixil on ensimmäisen sukupolven kudosliima. Se sisältää kahta ainetta, ihmisen koaguloituvaa proteiinia ja ihmisen trombiinia, ja se hyväksyttiin keskinäisen tunnustamisen menettelyssä, jossa viitejäsenvaltiona oli Yhdistynyt kuningaskunta.

Quixilin fibrinogeeniosa sisältää myös traneksaamihappoa. Quixil on tarkoitettu tukihoitoksi kirurgiassa silloin, kun tavanomaiset kirurgiset tekniikat eivät riitä hemostaasin tehostamiseen. Sitä voidaan joko tiputtaa kudokseen tai sumuttaa siihen lyhyin suihkauksin. Jos sitä sumutetaan, on käytettävä paineensäätölaitetta ja paineistettua hiilidioksidia tai ilmaa.

Vuoden 2008 ja vuoden 2012 toukokuun välisenä aikana ilmoitettiin neljä hengenvaarallista ilmaemboliatapausta, jotka liittyivät Quixilin käyttöön sumuttamalla (näistä tapauksista yksi johti kuolemaan, joskaan valmistetta ei ollut annettu lainkaan). Saman ajanjakson aikana ilmoitettiin neljä tapausta (näistä kaksi johti kuolemaan), jotka liittyivät Evicel-valmisteen käyttöön sumuttamalla. Se on toisen sukupolven kudosliima, joka on hyväksytty keskitetyssä menettelyssä vuonna 2008. Evicelin trombiiniosa on sama kuin Quixilin, mutta sen fibrinogeeniosa eroaa Quixilin fibrinogeeniosasta pääasiassa siten, ettei se sisällä traneksaamihappoa.

Elokuun 2010 ja alkuvuoden 2011 välisenä aikana toteutettiin Quixiliin ja Eviceliin liittyviä riskinvähentämistoimenpiteitä, joita olivat 1) suoraan terveydenhuollon ammattilaisille osoitettu kirje myyntipäällyksmerkintöjen muuttamisesta, 2) paineensäätölaitetta koskeva turvallisuustiedote sekä muutetut käyttöohjeet ja 3) päivitetty asiakaskoulutusohjelmat. Näistä varotoimista huolimatta on ilmoitettu kaksi uutta Evicelin sumuttamiseen liittyvää ilmaemboliatapausta (yksi kuolemaan johtamaton tapaus elokuussa 2011 ja kuolemaan johtanut tapaus tammikuussa 2012), ja lausuntomenettelyn aikana tehtiin vielä kolmas ilmoitus.

Yllä esitetyn perusteella Euroopan komissio aloitti asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn 21. toukokuuta 2012. Euroopan komissio pyysi lääkevalmistekomiteaa arvioimaan yllä esitettyjä huolenaiheita ja niiden vaikutusta Evicelin hyöty-riskisuhteeseen sekä antamaan lausunnon tarvittavista toimenpiteistä Evicelin turvallisen ja tehokkaan käytön varmistamiseksi sekä siitä, tulisiko tämän lääkevalmisteen myyntilupa säilyttää, tulisiko sitä muuttaa vai tulisiko se peruuttaa väliaikaisesti tai kokonaan. Tämän perusteella Yhdistyneen kuningaskunnan lääkkeitä ja terveydenhuollon tuotteita valvova virasto aloitti 31 artiklan mukaisen menettelyn 24. toukokuuta 2012, ja se pyysi lääkevalmistekomiteaa arvioimaan samoin myös muut EU:ssa saatavilla olevat kudosliimat, mukaan luettuna Quixil.

Tieteellinen käsittely

Sumutettavien kudosliimojen tehon osalta lääkevalmistekomitea arvioi saatavilla olevat sekä myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot. Lisäksi lääkevalmistekomitea totesi olevan näyttöä siitä, että sumutettavia yhdistelmäkudosliimoja on tarpeen käyttää tilanteissa, joissa verenvuoto on voimakasta laajalla alueella ja potilas on vaarassa menehtyä. Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoi, että saatavissa oleva näyttö tukee Quixilin tehoa ja käyttöä hyväksytyissä käyttöaiheissa.

Turvallisuuden osalta lääkevalmistekomitea totesi, että keskeisin sumutettaviin kudosliimoihin liittyvä riski on ilma-/kaasuembolia, joka johtuu ilman tai kaasun pääsemisestä verisuonistoon. Sen vuoksi lääkevalmistekomitea katsoi, että sumutettavien kudosliimojen asianmukainen käyttö on tärkeää tämän riskin pienentämiseksi. Arvioinnissaan komitea keskittyi määrittämään, mitkä toimenpiteet olisivat tarpeen ja riittäviä tämän riskin minimoimiseksi.

Lääkevalmistekomitea arvioi kaikki ilmoitetut kaasuemboliatapaukset, jotka liittyvät sumutettavien kudosliimojen käyttöön. Tapausselostusten analyysi osoitti, että symptomaattista ilma-/kaasuemboliaa oli ilmennyt ainoastaan silloin, kun käyttöohjeita ei ollut noudatettu. Kaikissa muissa tapauksissa oli jätetty noudattamatta vähintään yhtä nykyistä ohjetta, joka koskee Quixilin sumuttamista paineistetun kaasun avulla, eli syyt olivat seuraavat:

1. riittämätön etäisyys kudoksen pinnasta
2. liian suuri paine
3. käyttö avoimiin suoniin tai paljon verisuonia sisältävään onteloon, kuten luuytimeen.

Yhdessä Quixiliin liittyvässä tapauksessa ilmaembolia aiheutui siitä, että leikkaushaavan kuivaamiseen käytettiin paineilmaa. Potilas menehtyi, vaikka valmistetta ei siis annettu lainkaan. Lääkevalmistekomitea painotti, että kirurgeille ja leikkaushenkilökunnalle on annettava ohjeet siitä, millä asianmukaisilla keinoilla saadaan mahdollisimman kuiva kudospinta (esimerkiksi käyttämällä kompresseja, harsotuppoja ja imulaitteita vuorotellen).

Lääkevalmistekomitea myös totesi, että 31 artiklan mukaisen menettelyn aikana ilmoitettiin yksi uusi kaasuemboliatapaus, joka liittyi Evicelin käyttöön laserprostatektomian aikana. Eviceliä sumutettiin anterolateraalisesti tyypeä sisältävällä paineensäätölaitteella yhden kerran kahden sekunnin ajan noin 2½–3 cm:n suuruiselle alalle alennetulla 8 psi:n paineella. Tämä tapaus ilmeni kliinisen tutkimuksen aikana, ja se tuo esiin ongelmat, jotka liittyvät sumutettavien kudosliimojen käyttöön endoskooppisten toimenpiteiden aikana: niissä etäisyyttä (esimerkiksi neljää senttimetriä) kudospintaan ei ole aina mahdollista arvioida asianmukaisesti kudosliimaa sumutettaessa. Tämän vuoksi kaasuembolia saattaa syntyä jo pienemmälläkin paineella.

Lääkevalmistekomitea totesi, että Quixilin ja Evicelin erilaisen koostumuksen vuoksi Quixilin viskositeetti on suurempi, joten sen suihkuttaminen vaatii enemmän voimaa. Sen vuoksi Quixilin kanssa on käytettävä suurempaa painetta (2,0–2,5 baaria) kuin Evicelin kanssa (1,0–1,7 baaria). Lisäksi lääkevalmistekomitea totesi, että erilaisista paineensäätölaitteen asetuksista koskevista suosituksista huolimatta kaasun nopeus kudosliimojen sumutusjärjestelmissä voi olla sama. Lääkevalmistekomitea katsoi myös, ettei näyttöä ollut riittävästi Quixiliin liittyvän suuremman ilmaembolian riskin perustelemiseksi (Eviceliin verrattuna), koska Quixiliä varten edellytetään erisuuruista painetta.

Ad hoc -asiantuntijaryhmä piti kokouksen lokakuussa 2012 lääkevalmistekomitean pyynnöstä. Kokouksessa asiantuntijat keskustelivat sumutettavien kudosliimojen hyödyistä ja mahdollisista riskinminimointitoimista eritoten ilmaembolian riskin osalta. Asiantuntijat olivat yhtä mieltä siitä, että sumutettavien kudosliimojen käyttö on suositeltavaa, jos leikkauksesta johtuvan vuodon, etenkin tihkuvuodon, pinta-ala on suuri, ja että jos näissä tapauksissa ei käytettäisi sumutettavia kudosliimoja, muiden verituotteiden käyttö lisääntyisi, mikä taas puolestaan lisäisi komplikaatioiden riskiä. Asiantuntijat katsoivat yksimielisesti, ettei ilmaembolian riski liity lääkevalmisteseen sinänsä vaan laitteen muotoiluun ja virheelliseen käyttöön. He katsoivat, että ilman sijasta on käytettävä CO₂:ta varotoimenpiteenä. Tällöin kaasuembolian riski on huomattavasti pienempi, koska CO₂ liukenee vereen erittäin hyvin. Lisäksi laitteessa olisi oltava kaasunpaineen säädin, jota käytetään yhdessä sumuttimen kanssa, eikä käytettävä paine saa olla suositeltua optimaalista enimmäispainetta suurempi. Lisäksi asiantuntijat suosittelivat, että terveydenhuollon ammattilaisille on laadittava asianmukaista perehdytysmateriaalia ja että heidät on perehdytettävä valmisteen asianmukaiseen annosteluun (suositeltu sumutusetaisyys ja -paine).

Myyntiluvan haltija toimitti vastauksia lääkevalmistekomitean pyyntöön sellaisten riskinminimointitoimien etujen ja toteutettavuuden pohtimiseksi, joilla voitaisiin parantaa sumuttamalla käytettävän Quixil-valmisteen hyöty-riskisuhdetta.

Arvioituaan kaikki saatavilla olevat tiedot, myyntiluvan haltijoiden vastaukset sekä ad hoc -asiantuntijaryhmän antamat suositukset lääkevalmistekomitea määritti ja hyväksyi joukon

riskinminimointitoimia, jotka myyntiluvan haltijan on toteutettava sumutettaviin kudoksiin liittyvän ilma-/kaasuembolian riskin vähentämiseksi. Myyntiluvan haltijaa pyydettiin toimittamaan kansallisille toimivaltaisille viranomaisille EU:n riskinhallintasuunnitelma, joka koskee kaasuemboliaan liittyvää turvallisuushuolenaihetta, ja varmistamaan, että kaikille tätä valmistetta sumuttamalla käytäville toimitetaan asianmukaista perehdytysmateriaalia valmisteen oikeanlaisesta käytöstä ja että heille järjestetään myös koulutusta, jossa opetetaan perehdytysmateriaalin sisältämät asiat. Lisäksi myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikille tätä valmistetta sumuttamalla käytäville toimitetaan paineensäätölaitteeseen tarkoitetut tarrat. Niissä on oltava symboli, joka ilmaisee avoleikkauksissa vaadittavan oikean paineen ja sumutusetäisyyden. Lisäksi on toimitettava varoituskortti, joka ilmaisee avoleikkauksissa vaadittavan oikean paineen ja sumutusetäisyyden, sekä käyttöohjeet sisältävä keltainen merkki, joka kiinnitetään laitteen ilmaletkuun. Valmistetta saa sumuttaa ainoastaan paineistettua hiilidioksidikaasua käyttäen sellaisella paineensäätölaitteella, jonka tuottama enimmäispaine on 2,5 baaria.

Koska viimeisimmän endoskooppisen toimenpiteen aikana ilmenneessä ilmaemboliatapauksessa kirurgilla oli ollut heikko näkyvyys kudoksen pintaan, lääkevalmistekomitea katsoi valmisteen klinisen käytön osalta, että Quixilin käyttöä sumuttamalla on harkittava vain, jos sumutusetäisyys voidaan arvioida tarkasti. Näin ollen Quixilin sumuttamisen on oltava vasta-aiheista endoskooppisissa toimenpiteissä. Kirurgeille on annettava selkeät ohjeet sumutusetäisyyksistä ja suositelluista paineista sekä käytettävästä paineistetusta kaasusta, ja valmisteen käyttö on rajattava kokeneisiin kirurgeihin, jotka on perehdytetty Quixilin käyttöön. Lisäksi on käytettävä asianmukaisia menetelmiä, joiden avulla kudoksen pinta saadaan mahdollisimman kuivaksi. Quixilin sumuttamisen aikana on seurattava potilaan verenpainetta, pulssia, happisaturaatiota ja uloshengitysilman CO₂-pitoisuutta ilma- tai kaasuembolian kehittymisen mahdollisuuden varalta. Lääkevalmistekomitea tarkisti Quixilin tuotetiedot vastaavasti sen turvallisen ja tehokkaan käytön varmistamiseksi (katso liite III). Myös tekstin muotoon tehtiin pieniä muutoksia.

Lääkevalmistekomitea sopi suoraan terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävästä kirjeestä (DHPC), jossa tiedotetaan tämän arvioinnin tuloksesta. Myyntiluvan haltija vahvisti, että Quixilin toimitus Euroopassa oli lopetettu toukokuussa 2012 ja että vain muutama yksikkö Quixilia oli saatavilla Ranskassa ja Italiassa. Lääkevalmistekomitea katsoi, että suoraan terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävä kirje on toimitettava kaikille näiden tuotteiden käyttäjille Euroopassa viimeistään 30. marraskuuta 2012.

Riskien ja hyödyn arviointi

Arvioituaan kaikki saatavilla olevat tiedot, myyntiluvan haltijan kirjallisesti ja suullisesti antamat selvitykset sekä ad hoc -asiantuntijaryhmän päätelmät lääkevalmistekomitea katsoi, että Quixilin hyöty-riskisuhde tukihoitona kirurgiassa silloin, kun tavanomaiset kirurgiset tekniikat eivät riitä hemostaasin tehostamiseksi, on suotuista normaaleissa käyttöolosuhteissa edellyttäen, että valmistetietoihin tehdään muutoksia (katso liite III) hyväksytyjen riskinminimointitoimien (katso liite IV) ja hyväksytyn suoraan terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävän kirjeen lisäksi.

Perusteet myyntiluvan ehtojen muuttamiselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Komitea toteutti direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski sumuttamalla annosteltavaksi hyväksyttyjä, fibrinogeeniä sisältäviä kudoksiin varten tarkoitettuja liuoksia, mukaan luettuna Quixil.
- Komitea arvioi kaikki myyntiluvan haltijan toimittamat kirjalliset ja suulliset selvitykset sekä ad hoc -asiantuntijaryhmän kokouksen päätelmät.

- Komitea arvioi kaikki ilmoitetut ilmaemboliatapaukset, jotka liittyivät Quixilin käyttöön sumuttamalla, ja katsoi, että aiemmin toteutetut riskinminimointitoimet eivät olleet riittäviä Quixilin käyttämiseen sumuttamalla liittyvän havaitun ilmaembolian riskin pienentämiseksi.
- Komitea päätti muutamista riskinminimointitoimista ja valmistetietoihin tehtävistä muutoksista, jotka koskevat valmisteen käyttöä, sekä valmisteen käyttäjille toimitettavasta perehdytysmateriaalista ja heille järjestettävästä koulutuksesta, joissa havaittu ilmaembolian riski on otettu asianmukaisesti huomioon.
- Komitea katsoi, että sumuttamalla annosteltavan Quixilin hyöty-riskisuhde tukihoitona kirurgiassa silloin, kun tavanomaiset kirurgiset tekniikat eivät riitä hemostaasin tehostamiseksi, on suotuisa normaaleissa käyttöolosuhteissa edellyttäen, että hyväksytyt riskinminimointitoimet ja tuotetietoihin tehtävät muutokset toteutetaan.

Näin ollen lääkevalmistekomitea suositteli liitteessä I mainittujen lääkevalmisteiden (ja muiden kauppanimien) myyntilupien ehtojen muuttamista valmisteyhteenvetoon ja pakkausselosteeseen tehtävien, liitteessä III esitettyjen muutosten mukaisesti sekä liitteessä VI asetetuin ehdoin.