

II. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély
feltételeit érintő változtatások indoklása**

Tudományos következtetések

A tudományos értékelés általános összefoglalása

Háttér-információ

2008. és 2012. májusa között összesen nyolc esetben kísérté életveszélyes légembólia a Quixil vagy az Evicel nevű, fibrinalapú szövetragasztók permetezéssel alkalmazását (három eset halálos kimenetelű volt, egy esetben nem alkalmaztak semmilyen készítményt).

A Quixil és az Evicel kapcsán 2010. augusztusa és 2011. eleje között kockázatcsökkentő tevékenységeket vezettek be, beleértve: 1) közvetlen kommunikáció az egészségügyi szakemberekkel a készítmény címkéjének módosításával kapcsolatban, 2) helyszíni biztonsági értesítés a nyomásszabályozóval kapcsolatban, beleértve a használati utasítás módosítását, és 3) frissített képzési programok a felhasználók számára. Ennek ellenére két újabb esetben (egy nem halálos kimenetelű eset 2011. augusztusában és egy halálos kimenetelű eset 2012. januárjában) jelentettek légembóliát (és a betérjesztési eljárás közben egy harmadik esetről is érkezett jelentés) az Evicel permetezéssel alkalmazását követően.

A fentiek alapján 2012. május 21-én az Európai Bizottság eljárást indított a 726/2004/EK rendelet 20. cikkelye alapján, és felkérte a CHMP-t a fenti aggályok és az Evicel előny/kockázat profiljára kifejtett hatásuk értékelésére, továbbá az Evicel biztonságos és hatásos alkalmazásához szükséges intézkedések véleményezésére, és hogy a készítmény forgalomba hozatali engedélyének fenntartására, módosítására, felfüggesztésére vagy visszavonására van-e szükség. Ezt követően az Egyesült Királyság gyógyszereket és egészségügyi termékeket szabályozó ügynöksége (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) 2012. május 24-én a 31. cikkely szerinti eljárást indított, melynek keretében arra kérte a CHMP-t, hogy az Európai Unióban (EU) elérhető többi fibrinalapú szövetragasztó, tehát a Quixil, a Tissucol, a Tisseel, az Artiss, a Beriplast P és a kapcsolódó nevek (lásd az I. mellékletet) esetében is végezze el ugyanezt az értékelést.

A készítmények hatóanyagai eltérőek, és a fő különbség az antifibrinolyticus összetevő. A Beriplast P, a Tisseel, a Tissucol és az Artiss aprotinint tartalmaznak, míg a Quixil tranexámsavat. A Tisseel és a Tissucol eltérő mennyiségben tartalmazza a XIII-as faktort.

A Tisseel/Tissucol és a Beriplast P engedélyezett javallatai a „támogató kezelés, a vérzéscsillapítás javítására, amikor a standard sebészeti technikák nem elegendőek” és „az adhézió/ragasztás elősegítésére vagy a varratok támogatására”. Az Artiss szövetragasztóként javallott a plasztikai, helyreállító és égési sebészetben a bőr alatti szövet tapadása/ragasztása céljából, a varratok vagy kapcsok helyettesítője vagy kiegészítőjeként. Továbbá az ARTISS a vérzéscsillapítás kiegészítéseként is javallott a szubkután szövetfelületeken.

A fibrinalapú szövetragasztók csepegtetési vagy permetezési módszerrel vihetők fel. A módszert a sebész választhatja ki a várható vagy már kialakult vérzés mértéke és kiterjedése, valamint a vérző felület elérésének nehézsége alapján. Permetezés esetén a kellően finom és egyenletes permet elérése érdekében a fibrin és trombin összetevőket tartalmazó fecskendőt általában gázforráshoz csatlakoztatják nyomásszabályzót közbeiktatva.

Bár a készítmény jelenleg érvényes dokumentációjában megtalálhatók a beállítandó nyomásra és a vérző szövetből való távolságra vonatkozó utasítások (megfelelő távolságot kell tartani a permet felvitele közben a gáz érrendszerbe juttatása és a légembólia elkerülése érdekében), aggodalomra ad okot, hogy nem minden esetben követik ezeket az utasításokat, ami légembólia kockázatát vonhatja maga után.

2012. november 15-én a CHMP befejezte a Quixil (melynél négy életveszélyes légembólia esetet jelentettek) felülvizsgálatát, és egyetértett azzal, hogy a standard sebészeti technikák elégtelensége esetén a vérzéscsillapítás javítására alkalmazott Quixil előny-kockázat profilja pozitív a szokásos

alkalmazási feltételek mellett, feltéve, hogy módosítják a terméktájékoztatót és kockázatcsökkentő intézkedéseket vezetnek be, beleértve az oktatócsomagot and és a készítmény felhasználói számára biztosított képzést.

A CHMP ugyancsak befejezte az Evicel 20. cikk szerinti felülvizsgálatát. A bizottság egyetértett azzal, hogy az Evicel előny-kockázat profilja pozitív a szokásos alkalmazási feltételek mellett, feltéve, hogy a Quixil-hez hasonlóan kockázatcsökkentő intézkedéseket vezetnek be (beleértve a terméktájékoztató módosítását).

Ez a jelentés kizárólag a Tisseel/Tissucol, Artiss és Beriplast P értékelését tükrözi.

Tudományos vita

A permet formájában felvihető fibrinalapú szövetragasztók hatásosságát illetően a CHMP értékelte a rendelkezésre álló információkat, beleértve a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által benyújtott adatokat. A CHMP megállapítása szerint arra is van bizonyíték, hogy a kombinált szövetragasztó permeteket olyan szituációkban kell alkalmazni, amikor nagy területet érintő jelentős vérvesztés áll fenn, és a beteg túlélése veszélyeztetett. Ennél fogva a CHMP azt a következtetést vonta le, hogy a rendelkezésre álló bizonyítékok alátámasztják a fibrinogént tartalmazó szövetragasztók hatásosságát és alkalmazását az engedélyezett indikációkban.

A fibrinalapú szövetragasztók permetezéssel járó légembólia-kockázat

A biztonságosságot illetően a CHMP megjegyezte, hogy a permetezés útján felvihető, fibrinalapú szövetragasztókkal járó fő kockázat a légembólia kockázata, melyet az érrendszerbe bejutó levegő okoz. A CHMP ezért úgy vélte, hogy a permetezés útján felvihető, fibrinalapú szövetragasztók helyes alkalmazása elengedhetetlen a kockázat csökkentéséhez, és az értékelést a kockázat csökkentése szempontjából szükséges és megfelelő intézkedések azonosítására összpontosította.

A CHMP felülvizsgálta a permetezés útján felvihető, fibrinalapú szövetragasztók alkalmazása mellett jelentett valamennyi légembólia esetet (beleértve a Quixil és az Evicel alkalmazása mellett jelentett eseteket is). Az esetjelentések elemzése azt mutatta, hogy tünetekkel járó lég-/gázembólia kizárólag olyan esetben jelentkezett, amikor nem tartották be a használati utasítást; minden egyes esetben figyelmen kívül hagytak legalább egy olyan, jelenleg érvényes irányelvet, amely a nyomás alatt álló gáz segítségével felvitt fibrinalapú szövetragasztók permetezéssel járó alkalmazására vonatkozott:

1. Nem megfelelő távolság a szövetfelülettől
2. Túlzottan nagy nyomás
3. Nyitott erekben vagy bőven erezett testüregben, pl. csontvelőn, történő alkalmazás.

A Quixil használatával kapcsolatban jelentett esetek egyikében a légembóliát a sebterület megszáritására használt nagynyomású levegő okozta, és halálos kimenetelű volt annak ellenére, hogy a készítményt nem alkalmazták. A CHMP rámutatott, hogy a sebészeket és a műtős személyzetet tájékoztatni kell a lehető legszárazabb szövetfelület elérésének megfelelő módszereiről (pl. kötszer, géz, szívóeszközök időszakos alkalmazása).

A 31. cikk szerinti eljárás folyamán a CHMP észrevételezett egy újonnan jelentett légembólia esetet, amely lézeres prostatectomia során történt. Az Evicel-t anterolaterálisan permetezték nyomásszabályozó segítségével alkalmazott N₂-t (nitrogént) használva, egyetlen 2 másodperces permet formájában, megközelítőleg 2,5–3 centiméteres távolságból és csökkentett, 8 (nyolc) psi nyomás mellett. Ez az eset kiemeli az endoszkópiás eljárások közben alkalmazott, permet formájában felvihető, fibrinalapú szövetragasztókat kísérő problémákat, mert a permetezéskor nem mindig ítélték meg pontosan a célszövet távolsága. Ennek eredményeképpen még csökkentett nyomás mellett is előfordulhat gázembólia.

A Tisseel alkalmazása kapcsán 2009-ben jelentettek egyetlen, nem jól dokumentált, nem halálos kimenetelű lehetséges légembólia esetet. A betegen ismeretlen okból hajtottak végre sebészeti eljárást, és a Tisseel-t egy Easyspray típusú nyomásszabályozó útján permetezték rá egy „sebzáró nyílásra”, ami légembóliához vezetett. További részleteket nem bocsátottak rendelkezésre.

2012 októberében a CHMP kérésére összehívtak egy ad hoc szakértői tanácsadó csoportot, és a csoport ülésén a szakértők megvitatták a permet formájában felvihető, fibrinalapú szövetragasztók előnyeit, valamint a lehetséges kockázatminimalizálási intézkedéseket, különös tekintettel a légembólia kockázatára. A szakértők egyetértettek abban, hogy a permet formájában felvihető, fibrinalapú szövetragasztók a nagy felületű, általában szivárgó műtéti vérzések esetében javallottak, és ha ilyen esetekben nem alkalmazzák a permet formájában felvihető, fibrinalapú szövetragasztókat, az megnövelheti a szövődmények magasabb kockázatával járó egyéb vérkészítmények használatát. A szakértők egyhangúan egyetértettek abban, hogy a légembólia kockázatának forrása nem magával a gyógyszerkészítménnyel, hanem a felvitelére szolgáló eszköz kialakításával és annak helytelen gyakorlati alkalmazásával hozható összefüggésbe. Azon a véleményen voltak, hogy biztonsági óvintézkedésként levegő helyett CO₂-ot kell használni, mert a CO₂ magas véroldékonyságának köszönhetően jelentősen alacsonyabb a gázembólia kockázata. Továbbá, az eszközön a permetezővel használandó specifikus gáznyomás-szabályozót kell elhelyezni, és a nyomáshatár nem haladhatja meg a javasolt maximális optimális nyomást. Javasolták továbbá, hogy legyen kötelező a megfelelő oktatócsomag, és hogy az egészségügyi szakemberek megfelelő képzésben részesüljenek a termék helyes alkalmazásáról (megfelelő távolságban és nyomáson végzett permetezés).

Tisseel/Tissucol és Artiss

A CHMP kérésére adott válaszában a forgalomba hozatali engedély jogosultja megvitatta a permetezési úton alkalmazott Tisseel, Tissucol és Artiss előny/kockázat profiljának javítását szolgáló lehetséges kockázatcsökkentő intézkedések érdemeit és megvalósíthatóságát.

A rendelkezésre álló adatok, a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott válaszok és az ad hoc szakértői csoport ajánlásainak megfontolását követően a CHMP megállapította és jóváhagyta a permetezési úton alkalmazott Tisseel, Tissucol and Artiss használatával járó lég-/gázembólia kockázat csökkentése céljából a forgalomba hozatali engedély jogosultja által bevezetendő kockázatcsökkentési intézkedéseket. A CHMP kiemelte azonban, hogy ezeknél a készítményeknél mindössze egy, nem halálos kimenetelű légembólia esetet jelentettek eddig, míg a Quixil és az Evicel esetében 8-at (beleértve 3 halálos kimenetelű esetet).

Ezen belül a CHMP kérésére a forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy a permetezési alkalmazás valamennyi felhasználója megkapja a készítmény helyes használatára vonatkozó megfelelő oktatócsomagot, és lehetőséget kap az említett oktatócsomag tartalmát tanító oktatóprogramon való részvételre. Továbbá, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy az említett készítmények permetezési alkalmazásának valamennyi felhasználója megkapja a nyomásszabályozóhoz szánt címkéket, amelyek tartalmazzák a nyitott műtét közben használandó helyes nyomásra és távolságra vonatkozó információkat mutató szimbólumot. A laparoszkópiás eljárásokhoz is javallott Tisseel és Tissucol esetében olyan nyomásszabályozóhoz szánt címkét is rendelkezésre kell bocsátani, amely tartalmazza a laparoszkópiás műtét közben használandó helyes nyomásra és távolságra vonatkozó információkat mutató szimbólumot.

Az Artiss kizárólag szubkután alkalmazásra javallott. Laparoszkópos műtétekhez nem javasolt.

Végül, a Tisseel/Tissucol és az Artiss kizárólag olyan nyomásszabályozó segítségével permetezhető, amely nyitott műtétnél legfeljebb 2,0 barra, minimálisan invazív/laparoszkópiás műtétnél legfeljebb 1,5 barra korlátozza a nyomást, illetve az utóbbi esetben kizárólag szén-dioxid gázt alkalmaz.

A készítmények klinikai felhasználását illetően a CHMP a legutolsó légembólia esetet vette alapul, amely egy Evicel-lel végzett endoszkópiás eljárás során jelentkezett, és ahol a sebész csak korlátozott mértékben láthatta a szövetfelületet. A CHMP arra a véleményre jutott, hogy a fibrinalapú szövetragasztó nyomás alatt álló gázzal történő felvitele kizárólag olyan esetben fontolható meg, ha pontosan megítélhető a permetezési távolság.

A sebészeket világos utasításokkal kell ellátni a javasolt távolságokat és nyomásértékeket illetően, rendelkezésre kell bocsátani a használandó gázt, és a felhasználást a készítmények alkalmazására kiképzett, tapasztalt sebészekre kell korlátozni. A lehető legszárazabb szövetfelület elérésének megfelelő módszereit kell alkalmazni, és a levegő- vagy gázembólia kialakulásának lehetősége miatt a készítmények permetezéssel alkalmazása közben követni kell a vérnyomás, a pulzus, az oxigénszaturáció és a kilégzésvégi CO₂ változását.

A Tisseel/Tissucol esetében eltérő nyomásszabályozó használatos nyitott műtét (sűrített levegő), illetve minimálisan invazív/laparoszkópiás eljárások (sűrített CO₂) közben. A CHMP fontolóra vette, hogy a készítmények permetezéssel alkalmazását kizárólag CO₂ gázra korlátozza. Úgy ítélték meg azonban, hogy a kizárólag CO₂ gázzal végzett permetezéssel alkalmazás technikai követelményei bizonytalanabbá teszik a készítmények klinikai alkalmazását. Például minimálisan invazív/laparoszkópiás műtétek közben, amikor legfeljebb 1,5 bar nyomás használható, véletlenül a nyitott műtetre szolgáló és magasabb nyomást lehetővé tevő nyomásszabályozót használhatják. Egy további példa a CO₂ palackok és a hozzájuk tartozó nyomáscsökkentő csatlakozók használata a műtőben. A nyitott műtétnél kötelezővé tett CO₂ használatból eredő várható előny nem feltétlenül haladja meg a Tisseel/ Tissucol és Artiss nem megfelelő használatához kapcsolódó kockázatokat. Az említett készítményekkel (Tisseel/Tissucol és Artiss) járó légembólia kockázatára vonatkozó korlátozott bizonyítékokat figyelembe véve a CHMP azt a következtetést vonta le, hogy a fent említett kockázatcsökkentő intézkedéseken túl további intézkedések nem voltak indokoltak. Ennél fogva a CHMP egyetértett azzal, hogy a szén-dioxid használata nem tehető kötelezővé a készítmények nyomásszabályozó segítségével végzett permetezéssel alkalmazásához. A CHMP javasolta azonban, hogy adjanak hozzá a terméktájékoztatóhoz egy figyelmeztetést, miszerint a gázembólia kockázata magasabbnak tűnik olyan esetekben, amikor a fibrinalapú szövetragasztókat levegő, nem pedig CO₂ segítségével permetezik, és a kockázat nem zárható ki a nyitott műtét közben permetezett Tisseel/Tissucol és Artiss esetében. A minimálisan invazív/laparoszkópiás eljárások (Tisseel/Tissucol) során kizárólag szén-dioxid gázt szabad használni.

A készítmények (lásd a III. mellékletet) biztonságos és hatásos alkalmazásának biztosítása érdekében a CHMP a Tisseel, Tissucol és Artiss terméktájékoztatójának módosítását javasolta.

A CHMP elfogadta az egészségügyi szakembereknek szóló tájékoztató közlemény (DHPC) megjelenítését a jelen felülvizsgálat eredményének közlése céljából. A CHMP egyetértett azzal, hogy a DHPC-t legkésőbb 2013. január 15-ig a készítmények összes európai felhasználójához el kell juttatni.

Beriplast P

A Beriplast P-t nem automata nyomásszabályozó segítségével permetezik. A készülék a fecskendő permetezőből származó manuális nyomást alkalmazza, és ennél fogva a Beriplast-hoz nem tartozik gázzal támogatott permetező eszköz. A manuális permetezőhegyekhez nem lehet levegő tápvezeték vagy egyéb alkatrészeket csatlakoztatni. Ennél fogva a CHMP elhanyagolhatónak ítélte a készítménnyel járó légembólia kockázatát.

A készítményhez nem javasolt nyomásszabályozóval használt Beriplast P alkalmazásából eredő lehetséges kockázat csökkentése érdekében a CHMP a Beriplast terméktájékoztatójának módosítását javasolta. A módosítás kihangsúlyozza, hogy a Beriplast-ot kizárólag az utasítások szerint és kizárólag a készítményhez mellékelt eszközök segítségével szabad feloldani és alkalmazni. Továbbá, a permetezéssel alkalmazású egyéb fibrinalapú szövetragasztók esetében kért

módosításokkal összhangban módosították a készítmény terméktájékoztatóját, hogy tükrözze a lehető legrövidebb szövegtartalom eléréséhez alkalmazható megfelelő módszerek használatának szükségességét (lásd a III. mellékletet).

Előny-kockázat profil

Tisseel/Tissuocol és Artiss

A rendelkezésre álló valamennyi adat (többek között a forgalomba hozatali engedély jogosultja által írásban és szóbeli magyarázatok formájában rendelkezésre bocsátott válaszok és az ad hoc szakértői bizottság találkozásánál levont következtetések) megfontolását követően a CHMP egyetértett azzal, hogy a Tisseel, Tissuocol és Artiss előny-kockázat profilja az engedélyezett indikációkban pozitív a szokásos alkalmazási feltételek mellett, feltéve, hogy módosítják a terméktájékoztatót (lásd a III. mellékletet), és bevezetik a megegyezés szerinti kockázatcsökkentő intézkedéseket (lásd a IV. mellékletet) és az egészségügyi szakembereknek szóló, megegyezés szerinti tájékoztató közleményt.

Beriplast P

A rendelkezésre álló valamennyi adat (többek között a forgalomba hozatali engedély jogosultja által írásban rendelkezésre bocsátott válaszok és az ad hoc szakértői bizottság találkozásánál levont következtetések) megfontolását követően a CHMP egyetértett azzal, hogy a standard sebési technikák elégtelensége esetén a vérzéscsillapítás javítására (beleértve a vérző gyomor- és nyombélfekély endoszkópiás kezelését), és az adhézió/ragasztás elősegítésére vagy a varratok támogatására alkalmazott Beriplast P előny-kockázat profilja pozitív a szokásos alkalmazási feltételek mellett, feltéve, hogy módosítják a terméktájékoztatót (lásd a III. mellékletet).

A Tisseel/Tissucol és Artiss (és kapcsolódó nevek) forgalomba hozatali engedélyének feltételeit érintő változtatások indoklása

Mivel:

- A bizottság megfontolta a permetezéses alkalmazású, fibrinogén tartalmú szövetragasztó oldatok tárgyában a módosított 2001/83/EK irányelv 31. cikke értelmében lefolytatott eljárást;
- A bizottság felülvizsgálta a forgalomba hozatali engedély jogosultja által írásban és szóbeli magyarázatok formájában rendelkezésre bocsátott adatokat és az ad hoc szakértői tanácsadó csoport találkozájának eredményét;
- A bizottság megfontolta a fibrinalapú szövetragasztók permetezéses alkalmazásával járó valamennyi jelentett légembólia esetet, és azt a következtetést vonta le, hogy a jelentett esetek olyan esetben történtek, amikor nem tartották be a használati utasítást.
- A bizottság elfogadott többféle kockázatcsökkentő intézkedést, beleértve a készítmény használatára vonatkozó terméktájékoztatók módosítását, valamint az oktatócsomagot és a készítmény felhasználói számára biztosítandó képzést, melyek megfelelő választ adtak a légembólia azonosított kockázatára;
- Következésképpen a bizottság megállapította, hogy a permetezéses alkalmazású, fibrinogén tartalmú szövetragasztók előny-kockázat profilja pozitív a szokásos felhasználási feltételek mellett, amennyiben végrehajtják a megegyezés szerinti kockázatcsökkentő intézkedéseket, a terméktájékoztató módosításait is ideértve.

Ezért a CHMP javasolta az I. mellékletben megjelölt Tisseel/Tissucol és Artiss gyógyszerkészítmények (és a kapcsolódó nevek) forgalomba hozatali engedélyeiben található feltételek módosítását az alkalmazási előírás és betegtájékoztató III. mellékletben leírt módosításai és a IV. mellékletben leírt feltételek szerint.

A Beriplast P forgalomba hozatali engedélyének feltételeit érintő változtatások indoklása

Mivel:

- A bizottság megfontolta a permetezéssel alkalmazású, fibrinogén tartalmú szövetragasztó oldatok tárgyában a módosított 2001/83/EK irányelv 31. cikke értelmében lefolytatott eljárást;
- A bizottság felülvizsgálta a forgalomba hozatali engedély jogosultja által írásban rendelkezésre bocsátott adatokat és az ad hoc szakértői tanácsadó csoport találkozási eredményét;
- A bizottság megfontolta a fibrinalapú szövetragasztók permetezéssel alkalmazásával járó valamennyi jelentett légembólia esetet, és azt a következtetést vonta le, hogy a jelentett esetek olyan esetben történtek, amikor nem tartották be a használati utasítást;
- A bizottság figyelembe vette, hogy mivel a Beriplast esetében nincs elérhető gázzal támogatott permetező eszköz, és a manuális permetező hegyekhez nem lehet levegő tápvezeték vagy egyéb alkatrészeket csatlakoztatni, a Beriplast-tal járó légembólia kockázata elhanyagolható;
- Következésképpen a bizottság megállapította, hogy a permetezéssel alkalmazású Beriplast P előny-kockázat profilja pozitív a szokásos felhasználási feltételek mellett, amennyiben végrehajjták a terméktájékoztató módosításait.

Ezért a CHMP javasolta az I. mellékletben megjelölt Beriplast P gyógyszerkészítmények (és a kapcsolódó nevek) forgalomba hozatali engedélyeiben található feltételek módosítását az alkalmazási előírás és betegtájékoztató III. mellékletben leírt módosításai szerint.