

II priedas

Mokslinės išvados ir rinkodaros leidimų sąlygų keitimo motyvai

Mokslinės išvados

Mokslinio vertinimo santrauka

Bendra informacija

Nuo 2008 m. iki 2012 m. gegužės mėn. užregistruoti iš viso aštuoni pavojų gyvybei keliančios oro embolijos atvejai, susiję su purškiamaisiais fibrino klijais Quixil arba Evicel (iš jų trim atvejais pacientai mirė, vienu atveju preparatas nepavartotas).

Nors nuo 2010 m. rugpjūčio mėn. iki 2011 m. pradžios imtasi Quixil ir Evicel rizikos mažinimo veiksmų, įskaitant: 1) išplatintą tiesioginį pranešimą sveikatos priežiūros specialistams (DHPC) dėl preparato ženklinimo pokyčių, 2) pranešimą dėl slėgio regulatoriaus naudojimo saugumo, įskaitant naudojimo instrukcijos pakeitimus, ir 3) atnaujintas klientų mokymo programas, pranešta apie du (apie trečią atvejį pranešta kreipimosi procedūros metu) naujus oro embolijos atvejus, pasireiškusius pavartojus purškiamąjį Evicel: vieną nemirtiną 2011 m. rugpjūčio mėn. ir mirtiną atvejį 2012 m. sausio mėn.

Atsižvelgdama į tai, 2012 m. gegužės 21 d. Europos Komisija inicijavo Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą ir paprašė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) įvertinti minėtus nerimą keliančius klausimus ir jų poveikį Evicel naudos ir rizikos santykiui, pateikti savo nuomonę dėl priemonių, kurios būtinos siekiant užtikrinti saugų ir veiksmingą Evicel vartojimą ir dėl to, ar nereikėtų panaikinti šio preparato rinkodaros leidimo, sustabdyti jo galiojimo, pakeisti jo sąlygų, ar palikti šį leidimą galioti. Po šio Europos Komisijos žingsnio 2012 m. gegužės 24 d. JK vaistų ir sveikatos priežiūros produktų reguliavimo agentūra pradėjo 31 straipsnyje numatytą procedūrą ir paprašė CHMP atlikti tokį pat kitų ES rinkoje esančių fibrino klijų, t. y. Quixil, Tissucol, Tisseel, Artiss, Beriplast P ir susijusių pavadinimų vaistinių preparatų (žr. I priedą), vertinimą.

Šių preparatų veikliosios medžiagos skiriasi. Esminis skirtumas preparatuose esantis fibrinolizės inhibitorius. Preparatuose Beriplast P, Tisseel, Tissucol ir Artiss yra aprotinino, o Quixil – traneksamo rūgšties. Tisseel ir Tissucol sudėtyse skiriasi XIII faktoriaus kiekiai.

Patvirtintos Tisseel/Tissucol ir Beriplast P indikacijos yra „pagalbinė gydymo priemonė kraujavimui veiksmingiau kontroliuoti, kai standartinių chirurginių priemonių nepakanka“ ir „audinių suaugimui ir (arba) žaizdos užsitraukimui paskatinti arba siūlei sutvirtinti“. Artiss vartojamas kaip audinių klijai poodiniams audiniams suklijuoti ir (arba) žaizdoms užverti plastinių, rekonstrukcinių ir nudegimo žaizdų operacijų metu, vietoj chirurginių siūlų ir sankabėlių arba kaip papildoma priemonė susiūtų žaizdų siūlėms sutvirtinti. Be to, Artiss skirtas vartoti ant poodinių audinių paviršių kaip papildoma kraujavimą stabdanti medžiaga.

Fibrino klijus galima vartoti lašinamuoju ar purškiamuoju būdu; vartojimo būdą pasirenka chirurgas, atsižvelgdamas į numatomo ar prasidėjusio kraujavimo stiprumą ir kraujuojančio paviršiaus plotą ir atokumą. Pasirinkus purškiamąjį vartojimo būdą ir norint fibrino klijus užpurkšti plonai ir tolygiai, fibrino ir trombino pripildytas švirkštas prijungiamas prie dujas tiekiančio prietaiso su slėgio regulatoriumi.

Nors šiuo metu patvirtintame preparato ženklinime nurodytas slėgis, kurį reikia nustatyti, ir atstumas nuo purškimo priemonės iki kraujuojančio audinio, kurį būtina išlaikyti, kad dujos neprasiskverbtų į kraujagysles ir nekiltų oro embolijos pavojus, baiminamasi, kad šių nurodymų ne visada laikomasi, todėl pacientams keliamas oro embolijos pavojus.

2012 m. lapkričio 15 d. CHMP užbaigė Quixil (užregistruoti su juo susiję keturi pavojų gyvybei keliančios oro embolijos atvejai) peržiūrą ir sutarė, kad įprastomis vartojimo sąlygomis vartojamo Quixil – jį vartojant kaip pagalbinę gydymo priemonę operacijų metu, kai standartinių chirurginių priemonių nepakanka kraujavimui geriau kontroliuoti, – naudos ir rizikos santykis bus teigiamas,

padarius preparato informacinių dokumentų pakeitimus, įgyvendinus rizikos mažinimo priemones ir parengus mokomąją medžiagą ir mokymus šio preparato vartotojams.

CHMP taip pat užbaigė 20 straipsnyje numatytą Evicel peržiūrą. Komitetas sutarė, kad įprastomis vartojimo sąlygomis vartojamo Evicel naudos ir rizikos santykis bus teigiamas, jeigu bus įgyvendintos į Quixil numatytas priemones panašios rizikos mažinimo priemonės (įskaitant preparato informacinių dokumentų pakeitimus).

Šioje ataskaitoje pateikiama informacija tik apie vaistinių preparatų Tisseel/Tissucol, Artiss ir Beriplast P vertinimą.

Mokslinė diskusija

Purškiamųjų fibrino klijų veiksmingumas: CHMP įvertino turimą informaciją, įskaitant rinkodaros leidimo turėtojų pateiktus duomenis, ir atkreipė dėmesį į tai, jog yra įrodymų, kad prasidėjus gausiam didelio paviršiaus ploto kraujavimui ir iškilus pavojui, kad pacientas gali neišgyventi, reikia naudoti sudėtinius purškiamuosius klijus. Todėl CHMP priėjo prie išvados, jog turimi įrodymai patvirtina, kad klijai su fibrinogenu yra veiksmingi ir juos galima naudoti esant patvirtintoms indikacijoms.

Su purškiamaisiais fibrino klijais susijusi oro embolijos rizika

Saugumas: CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad pagrindinė su purškiamaisiais fibrino klijais susijusi rizika yra oro embolijos rizika, kylanti dėl į kraujagysles patenkančio oro. Todėl CHMP laikėsi nuomonės, kad norint sumažinti šią riziką itin svarbu tinkamai vartoti purškiamuosius fibrino klijus, ir atlikdamas vertinimą daugiausia dėmesio skyrė priemonėms, kurios yra būtinos ir kurių pakaktų šiai rizikai sumažinti.

CHMP peržiūrėjo visus dujų embolijos atvejus, apie kuriuos pranešta naudojant purškiamuosius fibrino klijus (įskaitant užregistruotus su Quixil ir Evicel susijusius atvejus). Išanalizavus pranešimus apie pavienius atvejus, nustatyta, kad simptominė oro (dujų) embolija pasireiškė tik tais atvejais, kai nebuvo laikomasi vartojimo instrukcijos; visais kitais atvejais nesilaikyta bent vienos iš dabartinių fibrino klijų purškimo naudojant suslėgtas dujas gairių:

1. nesilaikyta tinkamo atstumo nuo purškimo priemonės iki audinio paviršiaus;
2. viršytas leidžiamas slėgis;
3. purkšta ant atvirų kraujagyslių arba į ertmę, kurioje yra daug kraujagyslių, pvz., kaulų čiulpus.

Vienu iš su Quixil susijusių atvejų oro emboliją sukėlė žaizdos sričiai nusausinti naudotas suslėgtas oras; pacientas mirė, preparato nepanaudojus. CHMP nustatė, kad chirurgams ir operacijose dalyvaujančiam personalui reikia rekomenduoti priemones, kuriomis būtų galima kuo geriau nusausinti audinio paviršių (pvz., protarpiais uždėti kompresą, nusausinti tamponu ar naudoti siurbimo prietaisą).

31 straipsnyje numatytos procedūros metu CHMP taip pat atkreipė dėmesį į naują dujų embolijos atvejį, užregistruotą naudojant Evicel lazerinės prostatektomijos metu. Evicel purkšta vieną kartą dvi sekundes iš priekio į šoną, per slėgio reguliatorių su N₃ (azotu), laikantis maždaug 2½–3 centimetrų atstumo ir sumažintu 8 (aštuonių) PSI slėgiu. Šis atvejis išryškino problemas, susijusias su purškiamųjų fibrino klijų naudojimu endoskopinėse procedūrose, kai juos purškiant ne visada įmanoma tiksliai nustatyti atstumą nuo tikslinio audinio. Dėl šios priežasties dujų embolija gali pasireikšti net nustačius mažesnę slėgį.

2009 m. užregistruotas vienas neišsamiai aprašytas, nemirtinas su Tisseel susijęs galimos oro embolijos atvejis. Pacientui dėl nežinomos priežasties buvo atliekama chirurginė procedūra; teigiama, kad naudojant slėgio reguliatorių „Easyspray“, į uždara angą įpurškus Tisseel pacientui pasireiškė oro embolija. Kitų duomenų nepateikta.

2012 m. spalio mėn. CHMP prašymu sušauktas *ad hoc* patariamąsios ekspertų grupės posėdis, kuriame ekspertai aptarė purškiamųjų fibrino klijų naudą ir galimas rizikos mažinimo priemones, ypač susijusias su oro embolijos rizika. Ekspertai sutarė, kad purškiamuosius fibrino klijus rekomenduojama vartoti, kai atliekant chirurginę procedūrą kraujuoja didelis paviršiaus plotas (kraujas sunkiasi) ir kai nenaudojant purškiamųjų fibrino klijų reikėtų vartoti daugiau kitų kraujo preparatų ir dėl to padidėtų komplikacijų rizika. Ekspertai vienbalsiai sutarė, kad oro embolijos rizika susijusi ne su pačiu vaistiniu preparatu, o su prietaiso konstrukcija ir netinkamu jo naudojimu. Jie laikėsi nuomonės, kad saugumo labui vietoj oro reikėtų naudoti CO₂, nes tokiu atveju dėl didelio CO₂ tirpumo kraujyje dujų embolijos rizika būtų gerokai mažesnė. Be to, į purkštuvą turėtų būti įmontuotas specialus dujų slėgio reguliatorius, kuris neleistų viršyti rekomenduojamo didžiausio optimalaus slėgio. Ekspertai taip pat rekomendavo nustatyti reikalavimą sveikatos priežiūros specialistams parengti atitinkamą mokomąją medžiagą ir mokymus apie tinkamą preparato vartojimą (išlaikant rekomenduojamą atstumą ir rekomenduojamą dujų slėgį).

Tisseel/Tissucol ir Artiss

Rinkodaros leidimo turėtojai atsakė į CHMP prašymą išanalizuoti rizikos mažinimo priemonių, kurias būtų galima nustatyti purškiamųjų Tisseel, Tissucol ir Artiss naudos ir rizikos santykiui pagerinti, pranašumus ir įgyvendinimo galimybes.

Apsvarstęs visus turimus duomenis, rinkodaros leidimo turėtojų pateiktus atsakymus ir *ad hoc* patariamąsios grupės rekomendacijas, CHMP nustatė ir patvirtino rizikos mažinimo priemones, kurias rinkodaros leidimo turėtojas turėtų įgyvendinti siekdamas sumažinti su Tisseel, Tissucol ir Artiss purškiamuoju vartojimo būdu susijusios oro (dujų) embolijos riziką. Tačiau jis atkreipė dėmesį į tai, kad lig šiol pranešta tik apie vieną nemirtiną su šiais preparatais susijusį oro embolijos atvejį, o su Quixil ir Evicel susiję aštuoni užregistruoti oro embolijos atvejai (įskaitant 3 mirtinus atvejus).

Visų pirma pareikalauta, kad rinkodaros leidimo turėtojas užtikrintų, kad visi šiuos purškiamuosius preparatus vartojantys specialistai gautų mokomąją medžiagą apie tinkamą šių vaistinių preparatų vartojimą ir kad jiems būtų parengta mokymo programa apie tai, kas išdėstyta šioje mokomojoje medžiagoje. Be to, rinkodaros leidimo turėtojas turi užtikrinti, kad visiems šiuos purškiamuosius preparatus vartojantiems specialistams tiekiami slėgio reguliatoriai būtų paženklinėti etiketėmis su informacija apie slėgį ir purškimo atstumą, kurio reikia laikytis atliekant atviras operacijas. Tisseel ir Tissucol, kurie rekomenduojami ir laparoskopinėms procedūroms, vartojantiems specialistams taip pat turi būti tiekiami slėgio reguliatoriai, paženklinėti etiketėmis su informacija apie slėgį ir purškimo atstumą, kurio reikia laikytis atliekant laparoskopines operacijas.

Artiss skirtas tik vartoti po oda. Jo nerekomenduojama vartoti atliekant laparoskopines operacijas.

Galiausiai, atliekant atviras operacijas, Tisseel/Tissucol ir Artiss turėtų būti purškiami tik tokiu prietaisu, kuriame yra slėgio reguliatorius, neleidžiantis viršyti didžiausio 2 barų slėgio, o atliekant minimaliai invazines ir (arba) laparoskopines procedūras – tik prietaisu, kuriame yra slėgio reguliatorius, neleidžiantis viršyti didžiausio 1,5 baro slėgio, ir tik naudojant anglies dvideginį.

Dėl šių preparatų klinikinio naudojimo, atsižvelgdamas į paskutinį oro embolijos atvejį, užregistruotą atliekant endoskopinę procedūrą su Evicel, kai chirurgas negalėjo aiškiai matyti audinio paviršiaus, CHMP laikėsi nuomonės, kad galimybė naudoti fibrino klijus su suslėgtomis dujomis gali būti svarstoma tik tuomet, kai įmanoma tiksliai nustatyti purškimo atstumą.

Reikėtų parengti aiškius nurodymus chirurgams dėl rekomenduojamo šių preparatų purškimo atstumo ir slėgio bei suslėgtų dujų, kurias reikėtų naudoti. Vartoti šiuos preparatus turėtų būti leidžiama tik patyrusiems chirurgams, išmokusiems tai daryti. Kad audinio paviršius būtų kuo sausesnis, reikėtų naudoti atitinkamas priemones, o purškiant šiuos preparatus, stebėti paciento kraujo spaudimo, pulso, įsotinimo deguonimi ir CO₂ kiekio iškvėptame ore pokyčius dėl dujų ar oro embolijos išsivystymo pavojaus.

Atliekant atviras operacijas (naudojant suslėgtą orą) ir minimaliai invazines ir (arba) laparoskopines procedūras (naudojant suslėgtą CO₂), Tisseel/Tissucol vartojami su skirtingais slėgio reguliatoriais. CHMP apsvarstė galimybę apriboti šių preparatų purškimą ir leisti naudoti juos tik su CO₂ dujomis. Tačiau nuspręsta, kad dėl techninių reikalavimų apribojus šių preparatų purškimą vartojimo būdą, t. y. leidžiant naudoti juos tik su CO₂ dujomis, iškiltų papildomų neaiškumų dėl šių preparatų klinikinio naudojimo, t. y. atliekant minimaliai invazines ir (arba) laparoskopines operacijas, kai galima naudoti ne didesnę kaip 1,5 baro slėgį, per klaidą gali būti panaudotas atviroms operacijoms skirtas slėgio reguliatorius, kuriuo galima nustatyti didesnę slėgį; arba gali iškilti papildomų neaiškumų dėl CO₂ cilindų ir atitinkamų slėgį mažinančių jungčių naudojimo operacinėje. Numatoma pasiūlymo naudoti CO₂ atliekant atviras operacijas nauda gali būti mažesnė už riziką, susijusią su netinkamu Tisseel/ Tissucol ir Artiss vartojimu. Atsižvelgdamas į negausius oro embolijos riziką vartojant šiuos preparatus (Tisseel/Tissucol ir Artiss) patvirtinančius įrodymus, CHMP priėjo prie išvados, kad be pirmiau minėtų rizikos mažinimo priemonių, nėra pagrindo imtis jokių papildomų veiksmų. Todėl jo nariai sutarė, kad vartojant šiuos preparatus per purkštuvą su slėgio reguliatoriumi, anglies dvideginio naudojimas neturėtų būti privalomas. Tačiau CHMP rekomendavo į preparatų informacinius dokumentus įtraukti įspėjimą, kad kai fibrino klijai purškiami naudojant orą, dujų embolijos rizika didesnė nei naudojant CO₂, ir kad negalima atmesti tokios rizikos, kai Tisseel/Tissucol ir Artiss naudojami atliekant atviras operacijas. Atliekant minimaliai invazines ir (arba) laparoskopines procedūras (Tisseel/Tissucol), turėtų būti naudojamos tik anglies dvideginio dujos.

CHMP rekomendavo atitinkamai pakeisti Tisseel, Tissucol ir Artiss informacinius dokumentus, siekiant užtikrinti saugų ir veiksmingą šių preparatų naudojimą (žr. III priedą).

CHMP sutarė dėl tiesioginio pranešimo sveikatos priežiūros specialistams informuoti apie šios peržiūros rezultatus. CHMP sutiko, kad tokį pranešimą reikėtų išplatinti visiems šių preparatų vartotojams Europoje ne vėliau kaip 2013 m. sausio 15 d.

Beriplast P

Beriplast P purškiamas nenaudojant automatinio slėgio reguliatoriaus. Jis purškiamas mechaniniu būdu naudojant švirkštą, todėl dujinio purškimo prietaiso, kurį būtų galima naudoti su Beriplast P, nėra. Prie mechaninio purkštuvo antgalio fiziškai neįmanoma prijungti oro tiekimo linijos ar kitų prietaiso komponentų. Todėl CHMP nusprendė, kad oro embolijos rizika vartojant šį preparatą labai nedidelė.

Siekdamas sumažinti galimą Beriplast P vartojimo su slėgio reguliatoriumi (kurio nerekomenduojama naudoti su šiuo preparatu) riziką, CHMP rekomendavo iš dalies pakeisti Beriplast informacinius dokumentus ir pabrėžti, kad Beriplast turėtų būti ruošiamas ir vartojamas pagal instrukcijas, naudojant tik prie jo pridedamus įtaisus. Be to, atsižvelgiant į su kitais purškiamuoju būdu vartojamais fibrino klijais susijusius pakeitimus, kuriuos reikalauta padaryti, preparato informaciniai dokumentai iš dalies pakeisti, juose nurodyta, kokias atitinkamas priemones reikėtų naudoti, kad audinio paviršius būtų kuo sausesnis (žr. III priedą).

Naudos ir rizikos santykis

Tisseel/Tissucol ir Artiss

Apsvarstęs visus turimus duomenis, įskaitant rinkodaros leidimo turėtojų raštu ir žodžiu pateiktus paaiškinimus ir *ad hoc* ekspertų grupės posėdžio išvadas, CHMP sutiko, kad pagal patvirtintas indikacijas įprastomis vartojimo sąlygomis vartojamų vaistinių preparatų Tisseel, Tissucol ir Artiss naudos ir rizikos santykis bus teigiamas, jeigu bus padaryti preparatų informacinių dokumentų pakeitimai (žr. III priedą), įgyvendintos sutartos rizikos mažinimo priemonės (žr. IV priedą) ir išplatintas suderintas tiesioginis pranešimas sveikatos priežiūros specialistams.

Beriplast P

Apsvarstęs visus turimus duomenis, įskaitant rinkodaros leidimo turėtojų raštu pateiktus atsakymus ir *ad hoc* ekspertų grupės posėdžio išvadas, CHMP sutiko, kad įprastomis vartojimo sąlygomis vartojamo Beriplast P – kuris vartojamas kaip pagalbinė gydymo priemonė, kai kraujavimui veiksmingiau kontroliuoti standartinių chirurginių priemonių nepakanka (įskaitant endoskopines skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opos operacijas) ir kaip audinių klėjai audinių suaugimui ir (arba) žaizdos užsitraukimui paskatinti arba siūlei sutvirtinti, – naudos ir rizikos santykis bus teigiamas, jeigu bus padaryti preparato informacinių dokumentų pakeitimai (žr. III priedą).

Tisseel/Tissucol ir Artiss (ir susijusių pavadinimų) rinkodaros leidimo sąlygų keitimo motyvai

Kadangi

- komitetas apsvarstė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl įregistruotų purškiamųjų klijų tirpalų su fibrinogenu;
- komitetas peržiūrėjo visus rinkodaros leidimo turėtojo raštu ir žodžiu pateiktus duomenis bei *ad hoc* patariamąsios ekspertų grupės posėdžio rezultatus;
- komitetas apsvarstė visus užregistruotus oro embolijos atvejus, susijusius su purškiamuoju fibrinogeninių klijų vartojimo būdu, ir priėjo prie išvados, kad oro embolija pasireiškė tik tais užregistruotais atvejais, kai nesilaikyta jų vartojimo instrukcijos;
- komitetas patvirtino rizikos mažinimo priemonės, įskaitant preparatų informacinių dokumentų pakeitimus, susijusius su preparato vartojimu, ir mokomąją medžiagą bei mokymus, skirtus šį preparatą vartojantiems specialistams, kuriomis tinkamai išspręstas nustatytos oro embolijos rizikos klausimas;
- dėl to komitetas priėjo prie išvados, kad įprastomis vartojimo sąlygomis vartojamų purškiamųjų fibrinogeninių klijų naudos ir rizikos santykis bus teigiamas, jeigu bus įgyvendintos sutartos rizikos mažinimo priemonės ir padaryti preparatų informacinių dokumentų pakeitimai;

todėl CHMP rekomendavo pakeisti I priede nurodytų vaistinių preparatų Tisseel/Tissucol ir Artiss (ir susijusių pavadinimų vaistinių preparatų) rinkodaros leidimų sąlygas, atsižvelgiant į III priede pateikiamus preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio pakeitimus ir laikantis IV priede nustatytų sąlygų.

Beriplast P rinkodaros leidimo sąlygų pakeitimo motyvai

Kadangi

- komitetas apsvarstė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl įregistruotų purškiamųjų klijų tirpalų su fibrinogenu;
- komitetas peržiūrėjo visus duomenis rinkodaros leidimo turėtojo raštu pateiktus duomenis ir *ad hoc* patariamąsios ekspertų grupės posėdžio rezultatus;
- komitetas apsvarstė visus užregistruotus oro embolijos atvejus, susijusius su purškiamuoju fibrinogeninių klijų vartojimo būdu, ir priėjo prie išvados, kad oro embolija pasireiškė tik tais užregistruotais atvejais, kai nesilaikyta jų vartojimo instrukcijos;
- komitetas laikėsi nuomonės, kad kadangi Beriplast P nepurškiamas dujiniu purkštuvu ir prie mechaninio purkštuvo antgalio fiziškai neįmanoma prijungti oro tiekimo linijos ar kitų prietaiso komponentų, Beriplast P kelia labai nedidelę oro embolijos riziką;
- dėl to komitetas priėjo prie išvados, kad įprastomis vartojimo sąlygomis vartojamo purškiamojo Beriplast P naudos ir rizikos santykis bus teigiamas, jeigu bus padaryti preparato informacinių dokumentų pakeitimai;

todėl CHMP rekomendavo pakeisti I priede nurodytų vaistinių preparatų Beriplast P (ir susijusių pavadinimų vaistinių preparatų) rinkodaros leidimų sąlygas, atsižvelgiant į III priede pateikiamus preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio pakeitimus.