

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Pamatinformācija

Laika posmā no 2008. gada līdz 2012. gada maijam kopumā astoņi dzīvībai bīstamas gaisa embolijas gadījumi bija saistīti ar fibrīna līmes *Quixil* vai *EviceI* lietošanu izsmidzinātā veidā (trīs no šiem gadījumiem beidzās letāli, vienā gadījumā nebija lietotas nekādas zāles).

Neraugoties uz riska mazināšanas pasākumiem, kurus attiecībā uz *Quixil* un *EviceI* ieviesa laika posmā no 2010. gada augusta līdz 2011. gada sākumam un kuri ietvēra: 1) nepastarpinātu saziņu ar veselības aprūpes speciālistiem par zāļu marķējuma maiņu, 2) nozares drošuma paziņojumu par spiediena regulatoru, tostarp par lietošanas norādījumu izmaiņām un 3) atjauninātas lietotāju apmācības programmas, pēc *EviceI* lietošanas izsmidzinātā veidā ziņots par diviem jauniem gaisa embolijas gadījumiem (viens letāls gadījums 2011. gada augustā un viens letāls gadījums 2012. gada janvārī) (ziņojums par trešo gadījumu tika saņemts pārskatīšanas procedūras laikā).

Ņemot vērā iepriekš minēto, Eiropas Komisija 2012. gada 21. maijā ierosināja procedūru saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu, lūdzot CHMP izvērtēt iepriekš minētās bažas un to ietekmi uz *EviceI* ieguvumu un riska attiecību, sniegt atzinumu par pasākumiem, kādi nepieciešami, lai nodrošinātu drošu un efektīvu *EviceI* lietošanu, un par to, vai šo zāļu reģistrācijas apliecību vajadzētu saglabāt, mainīt, apturēt vai atsaukt. Pēc tam 2012. gada 24. maijā Apvienotās Karalistes Zāļu un veselības aprūpes produktu regulatīvā aģentūra ierosināja procedūru saskaņā ar 31. pantu, lūdzot CHMP veikt tādu pašu novērtējumu citām Eiropas Savienībā pieejamajām fibrīna līmēm, t. i., *Quixil*, *Tissucol*, *Tisseel*, *Artiss*, *Beriplast P* un sinonīmisku nosaukumu zālēm (skatīt I pielikumu).

Šo zāļu aktīvās sastāvdaļas ir dažādas, galvenās atšķirības ir saistītas ar antifibrinolītisko komponentu. *Beriplast P*, *Tisseel*, *Tissucol* un *Artiss* satur aprotinīnu, bet *Quixil* – traneksāmskābi. *Tisseel* un *Tissucol* atšķiras pēc XIII faktora satura.

Tisseel/Tissucol un *Beriplast P* reģistrētās indikācijas ir "atbalstoša terapija gadījumos, kad ķirurģijas standarta metodes nav pietiekamas hemostāzes uzlabošanai" un "adhēzijas/hemostāzes veicināšanai vai šuvju stiprināšanai". *Artiss* ir indicētas kā audu līme zemādas audu pielīmēšanai/pārklāšanai plastiskajā, rekonstruktīvajā un apdegumu ķirurģijā, šuvju vai skavu vietā vai papildus tām. Turklāt *ARTISS* ir indicētas kā papildlīdzeklis hemostāzes nodrošināšanai uz zemādas audu virsmas.

Fibrīna līmes var uzklāt vai nu uzpildot vai uzsmidzinot, metodes izvēle ir ķirurga ziņā atkarībā no paredzamās vai konstatētās asiņošanas pakāpes vai virsmas laukuma un asiņojošās virsmas attāluma. Uzsmidzinot un lai sasniegtu pietiekami smalku un viendabīgu izsmidzinājumu, fibrīna un trombīna komponentes saturošo šļirci parasti pievieno gāzes padevei ar spiediena regulatora starpniecību.

Lai gan pašlaik spēkā esošajā zāļu lietošanas instrukcijā ir sniegti norādījumi par iestatāmo spiedienu un par attālumu no asiņojošiem audiem, kas jāievēro smidzināšanas laikā, lai izvairītos no gāzes ievadīšanas asinsvados un gaisa embolijas riska, ir bažas, ka šie norādījumi ne vienmēr tiek ievēroti, kas rada gaisa embolijas risku.

2012. gada 15. novembrī CHMP noslēdza *Quixil* (saistībā ar kuru saņemti četri ziņojumi par dzīvībai bīstamu gaisa emboliju) pārskatīšanu un vienojās, ka *Quixil* ieguvumu un riska attiecība, lietojot šīs zāles atbalstošas terapijas veidā operācijas laikā, kad standarta ķirurģijas metodes nav pietiekamas hemostāzes uzlabošanai, normālos lietošanas apstākļos ir pozitīva, ja tiek veiktas izmaiņas zāļu aprakstā un tiek īstenoti riska mazināšanas pasākumi, tostarp zāļu lietotājiem tiek piegādāti izglītojoši materiāli un nodrošināta apmācība.

CHMP noslēdza arī *Evicel* pārskatīšanu saskaņā ar 20. pantu. Komiteja vienojās, ka *Evicel* ieguvumu un riska attiecība normālos lietošanas apstākļos ir pozitīva, ja tiek īstenoti līdzīgi riska mazināšanas pasākumi kā *Quixil* (tostarp izmaiņas zāļu aprakstā).

Šajā ziņojumā atspoguļots tikai *Tisseel/Tissucol*, *Artiss* un *Beriplast P* novērtējums.

Zinātniskā apspriešana

Attiecībā uz izsmidzināmo fibrīna līmju efektivitāti CHMP novērtēja pieejamo informāciju, tostarp reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegtos datus. CHMP arī ņēma vērā, ka ir pierādījumi par nepieciešamību lietot izsmidzināmo līmju kombināciju gadījumos, kad konstatējams nozīmīgs asins zudums plašā apvidū un ir apdraudēta pacienta dzīvība. Tādēļ CHMP secināja, ka pieejamie pierādījumi apliecina fibrinogēnu saturošo līmju efektivitāti un lietojumu apstiprināto indikāciju gadījumā.

Gaisa embolijas risks saistībā ar izsmidzinātā veidā lietotām fibrīna līmēm

Attiecībā uz drošumu CHMP ņēma vērā, ka galvenais izsmidzināmo fibrīna līmju radītais risks ir saistīts ar gaisa emboliju, kas notiek, gaisam iekļūstot asinsvados. Tādēļ CHMP uzskatīja, ka šī riska mazināšanai ļoti svarīga ir pareiza izsmidzināmo fibrīna līmju lietošana, un galveno uzmanību veltīja tam, lai noteiktu pasākumus, kādi būtu nepieciešami un piemēroti šī riska mazināšanai.

CHMP pārskatīja visus gāzes embolijas gadījumus, par kuriem ziņots saistībā ar izsmidzināmu fibrīna līmju lietošanu (tostarp gadījumus, par kuriem ziņots, lietojot *Quixil* un *Evicel*). Gadījumu ziņojumu analīze liecināja, ka simptomātiska gaisa/gāzes embolija notika tikai tad, kad netika ievēroti lietošanas norādījumi; visos citos gadījumos nebija ievērota vismaz viena no spēkā esošajām vadlīnijām par fibrīna līmju lietošanu izsmidzinātā veidā, lietojot gāzi zem spiediena:

1. nepareizs attālums no audu virsmas;
2. pārmērīgs spiediens;
3. lietošana uz vajējiem asinsvadiem vai ar asinsvadiem ļoti bagātā dobumā, piemēram, kaulu smadzenēs.

Vienā no *Quixil* gadījumiem gaisa emboliju ar letālu iznākumu izraisīja zem spiediena esoša gaisa izmantošana brūces apvidus nosusināšanai, lai gan nekādas zāles netika lietotas. CHMP norādīja, ka ķirurģiem un operāciju zāles darbiniekiem jāsniedz padoms par līdzekļiem, kādi ir piemēroti pēc iespējas sausākas audu virsmas nodrošināšanai (piemēram, periodiska komprešu, sūkļu izmantošana un atsūkšanas ierīču lietošana).

Saskaņā ar 31. pantu veiktās procedūras laikā CHMP ņēma vērā arī jauno gāzes embolijas gadījumu, par kuru ziņots, lietojot *Evicel* ar lāzeru veiktas prostatektomijas laikā. *Evicel* izsmidzināja antero-laterāli, izmantojot spiediena regulatoru ar N2 (slāpekli), veicot vienreizēju divas sekundes ilgu izsmidzinājumu aptuveni 2,5–3 centimetru attālumā ar samazinātu spiedienu 8 (astoņas) PSI. Šinī gadījumā radās sarežģījumi, kas saistīti ar izsmidzināmo fibrīna līmju izmantošanu endoskopiskajās procedūrās, kad smidzināšanas laikā ne vienmēr ir iespējams precīzi novērtēt attālumu no mērķa audiem. Tādēļ iespējama gāzes embolija pat pie pazemināta spiediena.

Par vienu ne īpaši labi dokumentētu neletālu iespējamās gaisa embolijas gadījumu saistībā ar *Tisseel* lietošanu ziņots 2009. gadā. Pacientam veica ķirurģisku procedūru nezināma iemesla dēļ un tika ziņots, ka *Tisseel* izsmidzināja, izmantojot *Easyspray* spiediena regulatoru līdz "noslēgšanas atverei", kā rezultātā notika gaisa embolija. Sīkāka informācija nav pieejama.

Ad-hoc ekspertu konsultatīvās grupas sanāksme notika 2012. gada oktobrī pēc CHMP lūguma. Šīs sanāksmes laikā eksperti apsprieda izsmidzināmo fibrīna līmju sniegtos ieguvumus, kā arī iespējamās riska mazināšanas pasākumus, īpaši attiecībā uz gaisa embolijas risku. Eksperti piekrita, ka izsmidzināmās fibrīna līmes ieteicams izmantot gadījumos, kad ir liels ķirurģiskās asiņošanas

virsmas laukums, parasti ar asiņošanu no sīkiem asinsvadiem, un kad izsmidzināmu fibrīna līmju neizmantošana izraisītu pastiprinātu citu no asinīm iegūtu līdzekļu lietošanu, kas paaugstinātu komplikāciju risku. Eksperti viennozīmīgi piekrita, ka gaisa embolijas risks nav saistīts ar pašām zālēm, bet ar ierīces veidu un tās nepareizu lietošanu klīniskā praksē. Eksperti uzskatīja, ka piesardzības nolūkā gaisa vietā vajadzētu izmantot CO₂, jo CO₂ ļoti labi šķīst asinīs, tādējādi būtiski pazeminot gāzes embolijas risku. Turklāt ierīcei vajadzētu būt īpašam gāzes spiediena regulatoram, kas izmantojams kopā ar smidzinātāja aplikatoru un kam ir ierobežojums, kas nepārsniedz maksimālo ieteicamo optimālo spiedienu. Viņi arī ieteica, ka būtu nepieciešami atbilstoši izglītojoši materiāli un veselības aprūpes speciālistu apmācība par zāļu pareizu lietošanu (ievērojot ieteicamo attālumu un izsmidzināšanas spiedienu).

Tisseel/Tissucol un Artiss

Reģistrācijas apliecību īpašnieki sniedza atbildes uz CHMP lūgumu apspriest iespēju īstenot riska mazināšanas pasākumus un ieguvumus, ko varētu sniegt riska mazināšanas pasākumi, kas ieviesti ar mērķi uzlabot izsmidzinātā veidā lietotu *Tisseel*, *Tissucol* un *Artiss* ieguvumu un riska attiecību.

Ņemot vērā visus pieejamos datus, reģistrācijas apliecības īpašnieka sniegtās atbildes un *ad-hoc* konsultatīvās grupas ieteikumus, CHMP noteica un apstiprināja vairākus riska mazināšanas pasākumus, kas reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic, lai mazinātu gaisa/gāzes embolijas risku saistībā ar *Tisseel*, *Tissucol* un *Artiss* lietošanu izsmidzinātā veidā. Taču CHMP ņēma vērā, ka līdz šim saistībā ar šo zāļu lietošanu ir ziņots tikai par vienu gaisa embolijas gadījumu, salīdzinot ar astoņiem gaisa embolijas gadījumiem (tostarp trīs gadījumi ar letālu iznākumu), par kuriem ziņots, lietojot *Quixil* un *Evicel*.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam īpaši lūdza nodrošināt, lai visi, kas lieto zāles izsmidzinātā veidā, saņemtu atbilstošu izglītojošu materiālu par pareizu zāļu lietošanu un viņiem tiktu piedāvāta izglītojoša programma, kurā tiktu iztirzāts minētā izglītojošā materiāla saturs. Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, lai visi, kas lieto šīs zāles izsmidzinātā veidā, saņemtu spiediena regulatora uzlīmes ar simbolu, kas ietver informāciju par pareizu spiedienu un attālumu atvērtas operācijas gadījumā. *Tisseel* un *Tissucol*, kuras var lietot arī laparoskopisku procedūru laikā, gadījumā jāizsniedz arī spiediena regulatora uzlīme ar simbolu, kas ietver informāciju par pareizo spiedienu un attālumu laparoskopisku procedūru gadījumā.

Artiss ir indicētas vienīgi subkutānai lietošanai. Tās nav ieteicams izmantot laparoskopiskās operācijās.

Tisseel/Tissucol un *Artiss* drīkst smidzināt vienīgi ar spiediena regulatoru, kas neļauj pārsniegt maksimālo spiedienu 2,0 bāri atvērtā veida operācijās, un ar spiediena regulatoru, kas neļauj pārsniegt maksimālo spiedienu 1,5 bāri un tikai ar oglekļa dioksīdu minimāli invazīvu/laparoskopisku procedūru gadījumā.

Attiecībā uz šo zāļu klīnisko lietojumu, ņemot vērā pēdējo gaisa embolijas gadījumu, par kuru ziņots, lietojot *Evicel* endoskopiskas procedūras laikā, kad ķirurgam ir bijusi ierobežota audu virsmas redzamība, CHMP uzskatīja, ka fibrīna līmju lietošanu ar saspiestu gāzi drīkst apsvērt vienīgi tad, ja ir iespējams precīzi novērtēt smidzināšanas attālumu.

Ķirurgiem jāsniedz skaidri norādījumi par ieteicamajiem attālumiem un spiedieniem un izmantojamo zem spiediena esošo gāzi, un šīs zāles drīkst lietot tikai pieredzējuši ķirurģi, kas apmācīti lietot šīs zāles. Jāveic piemēroti pasākumi, lai nodrošinātu, ka audu virsma ir pēc iespējas sausāka, un, lietojot šīs zāles izsmidzinātā veidā, jākontrolē asinsspiediena, pulsa, skābekļa piesātinājuma pārmaiņas un CO₂ izelpas beigās, jo ir iespējama gaisa vai gāzu embolija.

Lietojot *Tisseel/Tissucol*, atvērtām operācijām (gaiss zem spiediena) un minimāli invazīvām/laparoskopiskām procedūrām (CO₂ zem spiediena) jāizmanto dažādi spiediena regulatori. CHMP uzskatīja, ka šīs zāles izsmidzinātā veidā drīkst lietot tikai ar CO₂ gāzi. Taču pastāv apsvērumi,

ka tehniskās prasības, nosakot, ka izsmidzināšanai drīkst izmantot vienīgi CO₂ gāzi, radītu papildu neskaidrības par šo zāļu klīnisko lietojumu, piemēram, minimāli invazīvu/laparoskopisku operāciju gadījumā, kad maksimālais lietojamais spiediens ir 1,5 bāri, kļūdas pēc var tikt izmantots atvērta veida operācijām paredzētais spiediena regulators, kas pieļauj augstāku spiedienu, vai ar CO₂ baloniem un atbilstošiem spiedienu pazeminošiem savienotājiem saistītās darbības operāciju zālē. Paredzamais ieguvums no obligātas CO₂ izmantošanas atvērtās operācijās var neattiecinot ar *Tisseel/Tissucol* un *Artiss* nepareizu lietošanu saistīto risku. Ņemot vērā, ka pierādījumu apjoms par gaisa embolijas risku, lietojot šīs konkrētās zāles (*Tisseel/Tissucol* un *Artiss*), ir ierobežots, *CHMP* secināja, ka līdztekus iepriekš minētajiem riska mazināšanas pasākumiem papildu darbības nav pamatotas. Tādēļ *CHMP* piekrita, ka oglekļa dioksīda izmantošanai šo zāļu izsmidzināšanai ar spiediena regulatoru nav jābūt obligātai. Taču *CHMP* ieteica zāļu aprakstā iekļaut brīdinājumu, ka, izsmidzinot fibrīna līmes ar gaisu, gāzes embolijas risks ir augstāks nekā izmantojot CO₂, un ka, izsmidzinot *Tisseel/Tissucol* un *Artiss* atvērta veida operāciju laikā, nevar izslēgt gāzes embolijas iespējamību. Minimāli invazīvu/laparoskopisku procedūru gadījumā (*Tisseel/Tissucol*) drīkst izmantot vienīgi oglekļa dioksīda gāzi.

CHMP ieteica veikt atbilstošas izmaiņas *Tisseel*, *Tissucol* un *Artiss* zāļu aprakstos, lai nodrošinātu drošu un efektīvu šo zāļu lietošanu (skatīt III pielikumu).

CHMP apstiprināja Tiešo paziņojumu veselības aprūpes speciālistiem [*Direct Healthcare Professional Communication (DHPC)*], lai paziņotu par šīs pārskatīšanas procedūras iznākumu. *CHMP* noteica, ka *DHPC* jānosūta visiem šo zāļu lietotājiem Eiropā ne vēlāk kā līdz 2013. gada 15. janvārim.

Beriplast P

Beriplast P neizsmidzina, izmantojot automātisko spiediena regulatoru. Šo zāļu izsmidzināšanai izmanto manuālu spiedienu, ko iegūst ar šļirces aplikatoru, tādēļ *Beriplast* nav pieejama ar gāzi darbināma smidzināšanas ierīce. Gaisa padeves sistēmu vai citu ierīces komponentu pievienošana manuāliem smidzināšanas uzgaļiem fiziski nav iespējama. Tādēļ *CHMP* uzskatīja, ka gaisa embolijas risks, lietojot šīs zāles, ir nenozīmīgs.

Lai mazinātu iespējamo risku, ka *Beriplast P* lieto ar spiediena regulatoru, kuru nav ieteicams izmantot šo zāļu izsmidzināšanai, *CHMP* ieteica veikt grozījumus *Beriplast* zāļu aprakstā, lai uzsvērtu, ka *Beriplast* drīkst šķīdināt un ievadīt vienīgi saskaņā ar norādījumiem un ar ierīcēm, kas pievienotas šo zāļu iepakojumam. Turklāt atbilstoši izmaiņām, kas pieprasītas citām izsmidzinātā veidā lietotām fibrīna līmēm, veica grozījumus zāļu aprakstā, lai norādītu, kādi līdzekļi ir piemēroti audu virsmas nosusināšanai (skatīt III pielikumu).

Ieguvumu un riska attiecība

Tisseel/Tissucol un *Artiss*

Ņemot vērā visus pieejamos datus, tostarp arī reģistrācijas apliecības īpašnieka rakstveidā un mutisko skaidrojumu laikā sniegtās atbildes un *Ad-hoc* ekspertu sanāksmes laikā izdarītos secinājumus, *CHMP* atzina, ka *Tisseel*, *Tissucol* un *Artiss* ieguvumu un riska attiecība apstiprināto indikāciju gadījumā normālos lietošanas apstākļos ir pozitīva, ja tiek veiktas izmaiņas zāļu aprakstā (skatīt III pielikumu), tiek īstenoti apstiprinātie riska mazināšanas pasākumi (skatīt IV pielikumu) un izplatīts Tiešais paziņojums veselības aprūpes speciālistiem.

Beriplast P

Nemot vērā visus pieejamos datus, tostarp arī reģistrācijas apliecības īpašnieka rakstveidā sniegtās atbildes un *ad-hoc* ekspertu sanāksmes laikā izdarītos secinājumus, CHMP atzina, ka *Beriplast P* ieguvumu un riska attiecība, lietojot to atbalsta terapijai gadījumos, kad standarta ķirurģijas metodes nav pietiekamas hemostāzes uzlabošanai (arī asiņojošas gastroduodenālas čūlas endoskopiskai ārstēšanai), un kā audu līmi adhēzijas/hemostāzes veicināšanai vai šuvju stiprināšanai, normālos lietošanas apstākļos ir pozitīva, ja tiek veiktas izmaiņas zāļu aprakstā (skatīt III pielikumu).

***Tisseel/Tissucol* un *Artiss* (un sinonīmisku nosaukumu zāļu) reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņu pamatojums**

Tā kā

- Komiteja ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto procedūru fibrinogēnu saturošiem šķīdumiem līmes pagatavošanai, kas reģistrēti lietošanai izsmidzinātā veidā;
- Komiteja pārskatīja visus reģistrācijas apliecības īpašnieka rakstveidā iesniegtos un mutisko skaidrojumu sniegšanas laikā minētos datus un *ad-hoc* ekspertu konsultatīvās grupas sanāksmes iznākumu;
- Komiteja ņēma vērā visus ziņotos gaisa embolijas gadījumus, kas saistīti ar fibrinogēna līmju lietošanu izsmidzinātā veidā, un secināja, ka ziņotie gadījumi bija radušies tikai tad, kad nebija ievēroti lietošanas norādījumi;
- Komiteja vienojās par vairākiem riska mazināšanas pasākumiem, tostarp arī par izmaiņām zāļu aprakstā attiecībā uz zāļu lietošanu, kā arī par izglītojošiem materiāliem un apmācību, kas jānodrošina zāļu lietotājiem un kas atbilstoši novērstu konstatēto gaisa embolijas risku;
- līdz ar to Komiteja secināja, ka fibrinogēna līmju lietošanas izsmidzinātā veidā ieguvumu un riska attiecība normālos lietošanas apstākļos ir pozitīva, ja tiek veikti apstiprinātie riska mazināšanas pasākumi, tostarp izmaiņas zāļu aprakstā.

Tādēļ *CHMP* ieteica veikt I pielikumā minēto *Tisseel/Tissucol* un *Artiss* (un sinonīmisku nosaukumu) zāļu reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņas saskaņā ar grozījumiem zāļu aprakstos un lietošanas instrukcijās, kas izklāstīti III pielikumā, un nosacījumiem, kas izklāstīti IV pielikumā.

Beriplast P reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņu pamatojums

Tā kā

- Komiteja ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto procedūru fibrinogēnu saturošiem šķīdumiem līmes pagatavošanai, kas reģistrēti lietošanai izsmidzinātā veidā;
- Komiteja pārskatīja visus reģistrācijas apliecības īpašnieka rakstveidā iesniegtos datus un *ad-hoc* ekspertu konsultatīvās grupas sanāksmes iznākumu;
- Komiteja ņēma vērā visus ziņotos gaisa embolijas gadījumus, kas saistīti ar fibrinogēna līmju lietošanu izsmidzinātā veidā, un secināja, ka ziņotie gadījumi bija radušies tikai tad, kad nebija ievēroti lietošanas norādījumi;
- Komiteja ņēma vērā, ka, tā kā *Beriplast* nav pieejama ar gāzi darbināma smidzināšanas ierīce un gaisa padeves sistēmu vai citu ierīces komponentu pievienošana manuālajiem smidzināšanas uzgaļiem nav iespējama, gaisa embolijas risks, lietojot *Beriplast*, ir nenozīmīgs;
- līdz ar to Komiteja secināja, ka *Beriplast P* lietošanas izsmidzinātā veidā ieguvumu un riska attiecība normālos lietošanas apstākļos ir pozitīva, ja tiek veiktas izmaiņas zāļu aprakstā.

Tādēļ CHMP ieteica veikt I pielikumā minēto *Beriplast P* (un sinonīmisku nosaukumu) zāļu reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņas saskaņā ar III pielikumā izklāstītajiem grozījumiem zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā.