

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Quixil zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Pamatinformācija

Quixil ir pirmās paaudzes fibrīna līme, kas satur divas sastāvdaļas – cilvēka recējošu proteīnu un cilvēka trombīnu, un tā tika reģistrēta savstarpējās atzišanas procedūras veidā ar Apvienoto Karalisti kā atsauces dalībvalsti.

Quixil fibrinogēna sastāvdaļa kā aktīvo vielu satur arī traneksāmskābi. *Quixil* ir indicēta atbalstošai terapijai operācijas laikā, ja standarta ķirurģijas metodes nav pietiekamas, lai uzlabotu hemostāzi. To var uzpildīt vai īslaicīgi uzsmidzināt uz audiem. Ja jāveic izsmidzināšana, jāizmanto spiediena regulators ar CO₂ zem spiediena vai saspiešanu gaisu.

Laika posmā no 2008. gada līdz 2012. gada maijam saņemti ziņojumi par četriem dzīvībai bīstamiem gaisa embolijas gadījumiem, lietojot *Quixil* izsmidzinātā veidā (no kuriem viens beidzās letāli, bet šajā gadījumā nebija lietotas nevienas zāles). Tajā pašā periodā saņemti ziņojumi par četriem gadījumiem (no kuriem divi beidzās letāli) pēc *Evicel* lietošanas izsmidzinātā veidā. *Evicel* ir otrās paaudzes fibrīna līme, kas reģistrēta 2008. gadā centralizētas procedūras veidā. *Evicel* trombīna sastāvdaļa ir identiska *Quixil* trombīna sastāvdaļai, bet *Evicel* fibrinogēna sastāvdaļa atšķiras no *Quixil* fibrinogēna sastāvdaļas galvenokārt ar to, ka tā nesatur traneksāmskābi.

Neraugoties uz riska mazināšanas pasākumiem, kas attiecībā uz *Quixil* un *Evicel* lietošanu ieviesti laika posmā no 2010. gada augusta līdz 2011. gada sākumam, tostarp 1) tiešu paziņojumu veselības aprūpes speciālistiem par zāļu apraksta izmaiņām, 2) nozares drošuma paziņojumu par spiediena regulatoru, tostarp par lietošanas norādījumu izmaiņām un 3) atjauninātām klientu apmācības programmām, pēc *Evicel* lietošanas izsmidzinātā veidā ziņots par diviem jauniem gaisa embolijas gadījumiem (viens neletāls gadījums 2011. gada augustā un viens letāls gadījums 2012. gada janvārī) (un trešais gadījums bijis 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 *Evicel* ieguvumu un riska attiecību un 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, tostarp arī *Quixil*.

Zinātniskā apspriešana

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

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

CHMP pārskatīja visus gāzes embolijas gadījumus, par kuriem ziņots, lietojot izsmidzināmās fibrīna līmes. 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 *Quixil* lietošanu izsmidzinātā veidā, izmantojot gāzi zem spiediena:

1. nepareizs attālums no audu virsmas;
2. pārmērīgs spiediens;
3. lietošana uz vaļējiem 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. Šis gadījums notika klīniskā pētījuma laikā, un tas akcentē problēmas saistībā ar izsmidzināmu fibrīna līmju lietošanu endoskopisko procedūru laikā, kad, veicot izsmidzināšanu, ne vienmēr ir iespējams precīzi novērtēt attālumu (piemēram, 4 cm). Tādēļ iespējama gāzes embolija pat pie pazemināta spiediena.

CHMP ņēma vērā, ka *Quixil* un *Evicel* atšķirīgā sastāva dēļ *Quixil* ir lielāka viskozitāte, kas savukārt nosaka to, ka, lai izsmidzinātu *Quixil*, nepieciešams lielāks spēks. Tādēļ spiediena diapazons *Quixil* ir augstāks (2,0–2,5 bāri) nekā *Evicel* (1,0–1,7 bāri). *CHMP* ņēma vērā, ka, neraugoties uz atšķirīgiem ieteicamiem spiediena regulatora iestatījumiem, fibrīna līmes izsmidzināšanas sistēmām var būt līdzīgs gāzes ātrums. *CHMP* secināja, ka pierādījumi nav pietiekami, lai pamatotu augstāku gaisa embolijas risku, lietojot *Quixil* (salīdzinājumā ar *Evicel*), jo *Quixil* ir nepieciešams citāds spiediena diapazons.

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).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks 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 lietota *Quixil* ieguvumu un riska attiecību.

Ņemot vērā 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 izsmidzināmām fibrīna līmēm. Īpaši reģistrācijas apliecības īpašniekam lūdza iesniegt ES riskvadības plānu valstu kompetentajām iestādēm, ietverot ar drošumu saistītās bažas par gāzes emboliju, un nodrošināt, ka visiem, kas lieto zāles izsmidzinātā veidā, ir izsniegts atbilstošs izglītojošais materiāls par pareizu zāļu lietošanu un piedāvāta izglītojoša programma, kurā tiktu iztirzāts minētā izglītojošā materiāla saturs. Turklāt reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina,

lai visi, kuri lieto šīs zāles izsmidzinātā veidā, saņemtu spiediena regulatora uzlīmes, kurās sniegta informācija par pareizu spiedienu un attālumu atvērta veida operācijās, brīdinājuma kartīti, kurā sniegta informācija par pareizu izsmidzināšanas spiedienu un attālumu atvērta veida operācijās un dzeltenu zīmīti ar lietošanas norādījumiem, kas novietojama uz ierīces gaisa caurulītes. Zāles drīkst izsmidzināt, vienīgi izmantojot oglekļa dioksīda gāzi zem spiediena un spiediena regulatoru, kas neļauj maksimālajam spiedienam pārsniegt 2,5 bārus.

Attiecībā uz šo zāļu klīnisko lietojumu, ņemot vērā pēdējo gaisa embolijas gadījumu, par kuru ziņots endoskopiskas procedūras laikā, kad ķirurgam ir bijusi ierobežota audu virsmas redzamība, *CHMP* uzskatīja, ka *Quixil* lietošanu izsmidzinātā veidā drīkst apsvērt vienīgi tad, ja ir iespējams precīzi novērtēt smidzināšanas attālumu. Tādēļ *Quixil* lietošanai endoskopisku procedūru laikā ir jābūt kontrindicētai. Ķirurgiem jāsniedz skaidri norādījumi par ieteicamajiem attālumiem un spiedieniem un izmantojamo zem spiediena esošo gāzi, un šīs zāles drīkst lietot tikai pieredzējuši ķirurgi, kuri apmācīti lietot *Quixil*. Jāveic piemēroti pasākumi, lai nodrošinātu, ka audu virsma ir pēc iespējas sausāka, un, lietojot *Quixil* izsmidzinātā veidā, jākontrolē asinsspiediena, pulsa, skābekļa piesātinājuma pārmaiņas un CO₂ izelpas beigās, jo ir iespējama gaisa vai gāzu embolija. *CHMP* atbilstoši pārskatīja *Quixil* zāļu aprakstu, lai nodrošinātu drošu un efektīvu *Quixil* lietošanu (skatīt III pielikumu). Tika veiktas arī nelielas formatējuma izmaiņas.

CHMP apstiprināja Tiešo paziņojumu veselības aprūpes speciālistiem [*Direct Healthcare Professional Communication (DHPC)*], lai paziņotu par šīs pārskatīšanas procedūras iznākumu. Reģistrācijas apliecības īpašnieks apstiprināja, ka *Quixil* piegādes Eiropā ir pārtrauktas 2012. gada maijā un ka pavisam nedaudz *Quixil* iepakojumu ir bijuši pieejami Francijā un Itālijā. *CHMP* noteica, ka *DHPC* jānosūta visiem *Quixil* lietotājiem Francijā un Itālijā ne vēlāk kā līdz 2012. gada 30. novembrim.

Ieguvumu un riska attiecība

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 *Quixil* ieguvumu un riska attiecība normālos lietošanas apstākļos, lietojot to atbalstošai terapijai, kad standarta ķirurģijas metodes nav pietiekamas, lai uzlabotu hemostāzi, aizvien 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.

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, tostarp arī *Quixil*;
- 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 *Quixil* lietošanu izsmidzinātā veidā, un secināja, ka iepriekš īstenotie riska mazināšanas pasākumi nav bijuši pietiekami, lai mazinātu konstatēto ar izsmidzinātā veidā lietotu *Quixil* saistīto gaisa embolijas risku;
- Komiteja vienojās par vairākiem papildu 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 ieguvumu un riska attiecība normālos lietošanas apstākļos, lietojot *Quixil* atbalstošai terapijai operācijās, kad standarta ķirurģijas metodes nav pietiekamas, lai uzlabotu hemostāzi, ir pozitīva, ja tiek veikti apstiprinātie riska mazināšanas pasākumi, tostarp arī izmaiņas zāļu aprakstā.

Tādēļ *CHMP* ieteica veikt I pielikumā minēto zāļu reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņas saskaņā ar grozījumiem zāļu aprakstos un lietošanas instrukcijās, kas izklāstīti III pielikumā, un nosacījumiem, kas izklāstīti IV pielikumā.