



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2013. gada 15 marts
EMA/785380/2012 1. red.
EMA/H/A-31/1337

Jautājumi un atbildes par izsmidzinātā veidā lietotu fibrīna līmju *Tisseel*, *Tissucol*, *Artiss* un *Beriplast P* (un sinonīmisku nosaukumu zāļu) pārskatīšanu

Saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veiktās procedūras iznākums

2012. gada 13. decembrī Eiropas Zāļu aģentūra pabeidza pārskatīt fibrīna līmju *Tisseel*, *Tissucol*, *Artiss* un *Beriplast P* (un sinonīmisku nosaukumu zāļu) drošumu un efektivitāti, jo bija bažas par gāzes embolijas risku, lietojot šīs zāles izsmidzinātā veidā. Aģentūras Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (CHMP) secināja, ka šo zāļu sniegtie ieguvumi aizvien attaisno to radīto risku, bet, ka ir jāveic piemēroti pasākumi, lai veicinātu šo zāļu drošu lietošanu izsmidzinātā veidā operācijas laikā.

Kas ir fibrīna līmes?

Fibrīna līmes ir zāles, ko lieto kā līmi operācijas laikā, lai palīdzētu mazināt vietējo asiņošanu. Tās sastāv no diviem šķīdumiem, vienā no tiem ir fibrinogēns, bet otrā – trombīns. Tās abas ir asinsreces procesā iesaistītas olbaltumvielas. Kad abus šķīdumus sajauc kopā, trombīns sašķel fibrinogēnu mazākās daļiņās, kuras dēvē par fibrīnu. Pēc tam notiek fibrīna agregācija (salipšana), un veidojas fibrīna receklis, kas, apturot asiņošanu, palīdz brūcei sadzīt.

Vairākas fibrīna līmes Eiropas Savienības (ES) dalībvalstīs ir reģistrētas nacionālo procedūru veidā. To vidū ir *Quixil*, *Tisseel*, *Tissucol*, *Artiss* un *Beriplast P* (un sinonīmisku nosaukumu zāles). *Evicel* ir vienīgā centrāli reģistrētā izsmidzināmā veidā lietojamā fibrīna līme.

Fibrīna līmes var lietot pilienvēidā vai uzsmidzinot šķīdumu uz asiņojošiem audiem. *Evicel*, *Quixil*, *Tisseel*, *Tissucol* un *Artiss* šķīdumu pašlaik izsmidzina, izmantojot saspīestu gaisu vai oglekļa dioksīdu (CO₂). Lai lietotu *Beriplast P*, nav nepieciešama ar gāzi darbināma izsmidzināšanas ierīce.

Kādēļ pārskatīja fibrīna līmju lietošanu?

Pēc tam, kad bija saņemti ziņojumi par gāzes embolijas gadījumiem (gāzes burbulīši asinīs, kas ietekmē asins plūsmu) saistībā ar *Evicel* un *Quixil* lietošanu, Eiropas Komisija 2012. gada maijā lūdza CHMP sniegt atzinumu par to, vai *Evicel* reģistrācijas apliecību visā Eiropas Savienībā vajadzētu saglabāt, mainīt, tās darbību apturēt uz laiku vai pilnībā. Tajā pašā laikā Apvienotās Karalistes zāļu aģentūra lūdza veikt līdzīgu *Quixil* un citu Eiropas Savienības valstīs reģistrēto fibrīna līmju



novērtējumu, ņemot vērā, ka šīm zālēm nebija iespējams izslēgt gaisa embolijas risku. Tā kā *Evicel* un *Quixil* ir ļoti līdzīgas zāles, *CHMP* noslēdza *Evicel* un *Quixil* pārvērtēšanas procedūru 2012. gada novembrī¹. Pašreizējie secinājumi attiecas uz *Tisseel*, *Tissucol*, *Artiss* un *Beriplast P* (un sinonīmisku nosaukumu zālēm).

Kādus datus *CHMP* pārskatīja?

CHMP pārskatīja pieejamos datus par fibrīna līmju drošumu, kas iegūti klīniskos pētījumos, pēcreģistrācijas lietošanas laikā un no publikācijām literatūrā, vēršot uzmanību uz ziņojumiem par apstiprinātiem vai iespējamām gāzes embolijas gadījumiem. Komiteja izvērtēja arī to, ar kādām smidzināšanas ierīcēm šīs zāles lietotas, un ieguvumu, ko sniedz fibrīna līmju lietošana izsmidzinātā veidā. *CHMP* konsultējās arī ar ekspertiem asins izstrādājumu, hemostāzes (asiņošanas apturēšanas) un ķirurģijas jautājumos.

Kādi ir *CHMP* secinājumi?

CHMP ņēma vērā, ka visi ar *Evicel* un *Quixil* lietošanu saistītie gāzes embolijas gadījumi bija saistīti ar izsmidzināšanas ierīces lietošanu zem lielāka spiediena, nekā ieteikts, vai tuvāk audu virsmai, nekā ieteikts.

Tā kā *Beriplast P* (un sinonīmisku nosaukumu zāļu) lietošanai nav nepieciešama ar gāzi darbināma izsmidzināšanas ierīce, *CHMP* secināja, ka šīs zāles, lietojot saskaņā ar parakstīšanas norādījumiem un ar ieteikto ierīci, nerada gāzes embolijas risku.

Attiecībā uz *Tisseel*, *Tissucol* un *Artiss* (un sinonīmisku nosaukumu zālēm) *CHMP* secināja, ka, lai gan gāzes embolijas risks ir ļoti zems, lietojot šīs zāles izsmidzinātā veidā, jāveic riska mazināšanas pasākumi, lai nodrošinātu to drošu lietošanu. Riska mazināšanas pasākumi ir šādi:

- jāpastiprina formulējums zāļu aprakstā un jāatjaunina izglītojošie materiāli, lai sniegtu ķirurgiem skaidru un saskaņotu informāciju par ieteicamo spiedienu un attālumu izsmidzināšanas laikā;
- *Tisseel*, *Tissucol* un *Artiss* ražotājam jānodrošina, lai šīs zāles tiktu lietotas ar spiediena regulatoriem, kas nepārsniedz maksimālo spiedienu, kāds nepieciešams fibrīna līmes lietošanai, un kam ir uzlīmes, kurās norādīts ieteicamais spiediens un attālums;
- zāļu aprakstā jāiekļauj brīdinājums, ka gāzes embolijas risks ir augstāks, fibrīna līmju izsmidzināšanai izmantojot gaisu, nevis CO₂, un ka pacienti ir rūpīgi jāuzrauga, kontrolējot iespējamu gāzes embolijas pazīmju rašanos.

Sīkāka informācija par visām ārstiem un pacientiem paredzētajā dokumentācijā veiktajām izmaiņām ir pieejama [šeit](#).

Komiteja arī vienojās, ka uzņēmumam, kas tirgo *Tisseel*, *Tissucol* un *Artiss*, atbilstošiem Eiropas Savienībā strādājošiem veselības aprūpes speciālistiem jānosūta vēstule, kurā iekļauta nozīmīga informācija par šo zāļu drošu lietošanu.

¹ Informāciju par šīs pārvērtēšanas procedūras iznākumu skatīt:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Fibrinogen-containing_solutions_for_sealant_authorised_for_administration_by_spray_application/human_referral_000329.jsp&mid=W00b01ac05805c516f

Kādi ir ieteikumi ķirurģiem?

- Ķirurģiem jāņem vērā iespējamais gāzes embolijas risks, nepareizi izsmidzinot *Tisseel*, *Tissucol* un *Artiss*, un jāveic nepieciešamie piesardzības pasākumi, kas norādīti atjauninātajos šo zāļu aprakstos. Īpaši, izsmidzinot šīs zāles,
 - nedrīkst pārsniegt ieteiktos spiedienus un līmi nedrīkst izsmidzināt no tuvāka attāluma, nekā ieteikts;
 - pacienti rūpīgi jāuzrauga, lai konstatētu iespējamās gāzes embolijas pazīmes (mērot asinsspiedienu, sirdsdarbības ātrumu un skābekļa un CO₂ līmeni asinīs).
- Lietojot saskaņā ar parakstīšanas norādījumiem un ar ieteikto ierīci, *Beriplast P* nerada gāzes embolijas risku.

Eiropas Komisija pieņēma lēmumu 2013. gada 15. martā.