Anexo II

**Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das
Autorizações de Introdução no Mercado**

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica

Antecedentes

De 2008 a maio de 2012, um total de oito casos de embolia gasosa potencialmente fatal foi associado à aplicação por pulverização das colas para tecidos de fibrina Quixil ou Evicel (três dos quais tiveram um desfecho fatal, sendo que num dos casos não foi administrado qualquer produto).

Apesar das atividades de mitigação dos riscos implementadas entre agosto de 2010 e o início de 2011 no caso do Quixil e Evicel, incluindo 1) uma comunicação direta aos médicos e profissionais de saúde relativamente a uma alteração da rotulagem do medicamento, 2) notificação de segurança no terreno para o regulador de pressão, incluindo alteração das instruções de utilização, e 3) programas atualizados de formação do cliente, foram notificados dois novos casos de embolia gasosa (tendo sido recebida a notificação de um terceiro caso no decorrer do procedimento de consulta) na sequência da aplicação por pulverização do Evicel (um caso não fatal em agosto de 2011 e um caso fatal em janeiro de 2012).

Com base no referido acima, a 21 de maio de 2012, a Comissão Europeia iniciou um procedimento em conformidade com o artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, solicitando ao CHMP que avaliasse as preocupações acima mencionadas, bem como o seu impacto no perfil de risco-benefício do Evicel, com o propósito de emitir um parecer sobre as medidas necessárias para assegurar a utilização segura e eficaz do Evicel bem como se a Autorização de Introdução no Mercado para este medicamento deveria ser mantida, alterada, suspensa ou retirada. Subsequentemente, a 24 de maio de 2012, a agência reguladora dos medicamentos do Reino Unido desencadeou um procedimento nos termos do artigo 31.º, solicitando ao CHMP que procedesse à mesma avaliação para as outras colas para tecidos de fibrina disponíveis na UE, por exemplo, Quixil, Tissucol, Tisseel, Artiss, Beriplast P e nomes associados (ver Anexo I).

Os ingredientes ativos destes produtos variam, sendo que a principal diferença está relacionada com o componente antifibrinolítico. O Beriplast P, o Tisseel, o Tissucol e o Artiss contêm aprotinina, ao passo que o Quixil contém ácido tranexâmico. O Tisseel e o Tissucol diferem em termos do teor em Fator XIII.

As indicações autorizadas para o Tisseel/Tissucol e o Beriplast P são o "tratamento de apoio quando as técnicas cirúrgicas padrão se revelam insuficientes para melhorar a hemostase" e "promover a adesão/colagem ou para apoio à sutura". O Artiss está indicado como cola para tecidos para aderir/selar tecidos subcutâneos em cirurgia plástica, reconstrutiva e de queimados, como um substituto ou um auxiliar das suturas ou agrafos. Além disso, o ARTISS também está indicado como um meio auxiliar da hemostase nas superfícies do tecido subcutâneo.

As colas para tecidos de fibrina podem ser aplicadas pelo método de gotejamento ou pulverização, sendo que a escolha do método é deixada ao critério do cirurgião, dependendo do grau e da área de superfície da hemorragia esperada ou observada e do afastamento da localização da superfície hemorrágica. Quando aplicado por pulverização e para se obter uma camada suficientemente fina e uniforme, é habitual a seringa que contém os componentes de fibrina e trombina estar ligada a um fornecimento de gás através de um regulador de pressão.

Apesar de existirem instruções na atual rotulagem do produto para utilização relativamente à pressão que tem de ser ajustada e à distância relativamente ao tecido hemorrágico que tem de ser mantida durante a pulverização para evitar forçar a entrada de gás na vasculatura e o risco de embolia gasosa, existe a preocupação de que estas instruções não sejam sempre respeitadas, levando a um risco de embolia gasosa.

Em 15 de novembro de 2012, o CHMP concluiu a revisão do Quixil (relativamente ao qual foram notificados quatro casos de embolia gasosa potencialmente fatais) e concordou que a relação risco-benefício do Quixil enquanto tratamento de apoio em cirurgia quando as técnicas cirúrgicas padrão se revelam insuficientes, para a melhoria da hemostase, é positiva em condições normais de utilização, sujeita às alterações na informação do medicamento e à implementação de medidas de minimização dos riscos, incluindo o fornecimento de materiais educacionais e formação aos utilizadores do produto.

O CHMP terminou também a revisão do Evicel nos termos do artigo 20.º. O Comité concordou que a relação risco-benefício do Evicel era positiva em condições normais de utilização, sujeita a medidas de minimização dos riscos semelhantes (incluindo alterações na informação do medicamento) às medidas aplicadas no caso do Quixil.

Este relatório reflete apenas a avaliação do Tisseel/Tissucol, do Artiss e do Beriplast P.

Discussão científica

Relativamente à eficácia das colas para tecidos de fibrina pulverizáveis, o CHMP avaliou as informações disponíveis, incluindo os dados apresentados pelos titulares das AIM. O CHMP registou também que, aparentemente, existe evidência relativa à necessidade de utilização de colas para tecidos de associação em pulverização quando se observa uma perda de sangue significativa a partir de uma ampla área de superfície e a sobrevivência do doente está ameaçada. Por conseguinte, o CHMP concluiu que a evidência disponível suporta a eficácia e a utilização das colas para tecidos contendo fibrinogénio nas indicações aprovadas.

Risco de embolia gasosa associado à aplicação por pulverização das colas para tecidos de fibrina

Em termos de segurança, o CHMP constatou que o risco principal associado às colas para tecidos de fibrina pulverizáveis é o risco de embolia gasosa devido à entrada de ar na vasculatura. Por conseguinte, o CHMP considerou que a administração correta das colas para tecidos de fibrina pulverizáveis é essencial para reduzir esse risco, tendo centrado a sua avaliação na identificação das medidas que seriam necessárias e adequadas para minimizar o referido risco.

O CHMP reviu todos os casos de embolia gasosa notificados com a utilização de colas para tecidos de fibrina pulverizáveis (incluindo os casos notificados com o Quixil e o Evicel). A análise das notificações de casos veio mostrar que a embolia gasosa sintomática só ocorreria quando as instruções de utilização não tinham sido seguidas; em cada um dos outros casos, não fora cumprida pelo menos uma das atuais normas orientadoras relativas à administração de colas para tecidos de fibrina utilizando gás pressurizado:

1. distância inadequada relativamente à superfície do tecido
2. Pressão excessiva
3. Utilização em vasos abertos ou dentro de uma cavidade altamente vascularizada como, por exemplo, medula óssea.

Num dos casos do Quixil, a embolia gasosa foi causada pela utilização de ar pressurizado para secar a área da ferida, com um resultado fatal, apesar de não se ter administrado qualquer produto. O CHMP referiu que os cirurgiões e o pessoal cirúrgico devem ser informados quanto aos meios adequados a utilizar para se obter uma superfície do tecido o mais seca possível (por exemplo, aplicação intermitente de compressas, tampões e utilização de dispositivos de aspiração).

No decorrer do procedimento nos termos do artigo 31.º, o CHMP registou também um novo caso de embolia gasosa notificado com a utilização do Evicel durante uma prostatectomia com laser. O Evicel foi pulverizado numa posição ântero-lateral através do regulador de pressão com N₂ (azoto) para um único jato de dois segundos a cerca de 2½ a 3 centímetros, com pressão reduzida de 8 (oito) PSI. Este caso vem evidenciar os problemas relacionados com a aplicação de colas para

tecidos de fibrina pulverizáveis durante procedimentos endoscópicos, quando nem sempre é exequível determinar com exatidão a distância relativamente ao tecido-alvo durante a pulverização. Como resultado, pode ocorrer embolia gasosa mesmo com uma pressão reduzida.

Em 2009, foi notificado um único caso não fatal e mal documentado de uma potencial embolia gasosa em associação com o Tisseel. O doente foi submetido a um procedimento cirúrgico por um motivo desconhecido, tendo sido notificado que o Tisseel foi pulverizado utilizando o regulador de pressão Easyspray para uma "porta de sutura", o que causou uma embolia gasosa. Não foram fornecidos outros pormenores.

Na sequência de um pedido do CHMP, em outubro de 2012, foi convocada uma reunião do grupo de aconselhamento de peritos *ad-hoc*, no decorrer da qual os peritos debateram tanto os benefícios das colas para tecidos de fibrina pulverizáveis como as potenciais medidas de minimização dos riscos, sobretudo relativamente à embolia gasosa. Os peritos concordaram que as colas para tecidos de fibrina pulverizáveis são recomendadas quando existe uma ampla área de superfície de hemorragia cirúrgica, geralmente com exsudação, e que a não utilização das colas para tecidos de fibrina pulverizáveis nestes casos levaria a uma utilização aumentada de outros produtos sanguíneos, gerando um risco maior de complicações. Os peritos concordaram de forma unânime que o risco de embolia gasosa não está relacionado com o medicamento em si, mas com a conceção do dispositivo e a sua utilização incorreta na prática. Consideraram que se deveria utilizar CO₂ em vez de ar como uma precaução de segurança, por causa do risco marcadamente mais baixo de embolia gasosa devido à elevada solubilidade do CO₂ no sangue. Além disso, a conceção do dispositivo deveria incluir um regulador específico de pressão do gás, para utilização com o aplicador de pulverização, e com um limite que não excedesse a pressão ideal máxima recomendada. Recomendaram também que fosse necessário fornecer materiais educacionais e ministrar formação aos profissionais de saúde para garantir uma administração correta do produto (em termos de distância e pressão recomendadas para a aplicação por pulverização).

Tisseel/Tissuocol e Artiss

Os titulares das AIM forneceram respostas a um pedido do CHMP no sentido de debater os méritos e exequibilidade de quaisquer medidas de minimização dos riscos passíveis de serem introduzidas com o propósito de melhorar a relação risco-benefício do Tisseel, Tissuocol e Artiss em aplicação por pulverização.

Depois de considerar todos os dados disponíveis, as respostas dos titulares das AIM e as recomendações do grupo de aconselhamento *ad-hoc*, o CHMP identificou e concordou com uma série de medidas de minimização dos riscos, a serem implementadas pelo titular da AIM para reduzir o risco de embolia gasosa associado à pulverização do Tisseel, Tissuocol e Artiss. Contudo, o CHMP registou que, até à data, só foi notificado um único caso de embolia gasosa não fatal com estes produtos, em comparação com os oito casos de embolia gasosa (incluindo 3 casos com resultado fatal) notificados com o Quixil e o Evicel.

Em particular, foi solicitado ao titular da AIM que garantisse que todos os utilizadores da aplicação por pulverização recebem material educacional relacionado com a utilização correta do produto e seguem um programa educacional que ensine o conteúdo do material educacional referido. Adicionalmente, o titular da AIM deve garantir que todos os utilizadores da aplicação em pulverização desses produtos recebem etiquetas para o regulador de pressão com um símbolo que informe acerca da pressão e distância corretas em cirurgia aberta. No caso do Tisseel e do Tissuocol, os quais também são recomendados para utilização em procedimentos laparoscópicos, deve também ser fornecida uma etiqueta para o regulador de pressão com um símbolo que informe acerca da pressão e distância corretas nos procedimentos laparoscópicos.

O Artiss só está indicado para utilização por via subcutânea. Não está recomendado para utilização em cirurgia laparoscópica.

Por último, o Tisseel/Tissucol e o Artiss só devem ser pulverizados utilizando um regulador de pressão com uma pressão máxima de 2,0 bar na cirurgia de ferida aberta e utilizando um dispositivo regulador de pressão que forneça uma pressão máxima de 1,5 bar e gás de dióxido de carbono apenas em procedimentos minimamente invasivos/laparoscópicos.

Relativamente à utilização clínica dos produtos, o CHMP considerou que, com base no último caso de embolia gasosa notificado durante um procedimento endoscópico com o EviceI, em que o cirurgião teve uma visibilidade limitada da superfície do tecido, a utilização de colas para tecidos de fibrina com gás comprimido só deveria ser considerada no caso de ser possível determinar com exatidão a distância de pulverização.

Devem ser fornecidas instruções claras aos cirurgiões relacionadas com as distâncias e as pressões recomendadas e o gás pressurizado a ser utilizado. O uso deve ser restringido aos cirurgiões experientes com formação no uso desses produtos. Devem ser empregues meios adequados para alcançar uma superfície tecidular o mais seca possível e as alterações a nível da tensão arterial, pulsação, saturação de oxigénio e CO₂ de fim de expiração devem ser monitorizadas durante a aplicação desses produtos por pulverização devido à possibilidade de ocorrência de embolia gasosa.

O Tisseel/Tissucol utilizam diferentes reguladores de pressão para a cirurgia aberta (ar pressurizado) e os procedimentos minimamente invasivos/laparoscópicos (CO₂ pressurizado), respetivamente. O CHMP ponderou restringir a aplicação por pulverização destes produtos apenas ao gás de CO₂. Contudo, considerou-se que os requisitos técnicos ao limitar a aplicação por pulverização ao gás de CO₂ aumentavam as incertezas quanto ao uso clínico desses produtos, por exemplo, na cirurgia minimamente invasiva/laparoscópica na qual a pressão máxima a aplicar corresponde a 1,5 bar, o regulador de pressão destinado à cirurgia de ferida aberta que permite uma pressão mais elevada pode ser utilizado por acidente ou o manuseamento associado às botijas de CO₂ e respetivos conectores redutores de pressão no bloco operatório. O benefício previsto com a obrigação do uso de CO₂ na cirurgia aberta pode não ser superior aos riscos relacionados com a utilização inadequada de Tisseel/ Tissucol e Artiss. Considerando a evidência limitada relativamente ao risco de embolia gasosa com esses produtos específicos (Tisseel/Tissucol e Artiss), o CHMP concluiu que, além das medidas de minimização dos riscos supramencionadas, não se justificavam ações adicionais. Por conseguinte, o CHMP concordou que a utilização de dióxido de carbono não deve ser obrigatória para a aplicação por pulverização utilizando um regulador de pressão desses produtos. Contudo, o CHMP recomendou a inclusão na informação do medicamento da advertência de que o risco de embolia gasosa é, aparentemente, maior quando as colas para tecidos de fibrina são pulverizadas utilizando ar, em comparação com CO₂ e que não pode ser excluído com o Tisseel/Tissucol e o Artiss quando pulverizados na cirurgia de ferida aberta. Nos procedimentos minimamente invasivos/laparoscópicos (Tisseel/Tissucol), só deve ser utilizado gás de dióxido de carbono.

O CHMP recomendou alterações na informação do medicamento do Tisseel, Tissucol e Artiss em conformidade, de modo a assegurar uma utilização segura e eficaz desses produtos (ver Anexo III).

O CHMP concordou com uma comunicação direta aos médicos e profissionais de saúde (DHPC), com o objetivo de comunicar o resultado da presente revisão. O CHMP concordou que a DHPC deve ser divulgada a todos os utilizadores desses produtos na Europa, o mais tardar até 15 de janeiro de 2013.

Beriplast P

O Beriplast P não é pulverizado utilizando o regulador de pressão automatizado. Utiliza pressão manual obtida com o aplicador de seringa e, por conseguinte, não existe um dispositivo pulverizador assistido a gás disponível para o Beriplast. Fisicamente, não é possível uma ligação das linhas de alimentação de ar ou de outros componentes do dispositivo às pontas do pulverizador manual. Por conseguinte, o CHMP considerou ser negligenciável o risco de embolia gasosa com este produto.

Para minimizar o potencial risco inerente à utilização do Beriplast P com um regulador de pressão não recomendado para utilização com este produto, o CHMP recomendou que a informação do medicamento do Beriplast fosse alterada para sublinhar que o Beriplast só deve ser reconstituído e administrado de acordo com as instruções e com os dispositivos fornecidos com este produto. Além disso, em conformidade com as alterações solicitadas para as outras colas para tecidos de fibrina utilizadas por pulverização, a informação do medicamento foi alterada de modo a refletir a necessidade de utilização dos meios adequados para se obter uma superfície do tecido o mais seca possível (ver Anexo III).

Relação risco-benefício

Tisseel/Tissuocol e Artiss

Depois de avaliar todos os dados disponíveis, incluindo as respostas fornecidas pelo titular da AIM por escrito e durante as explicações orais e as conclusões da reunião de peritos *ad-hoc*, o CHMP concordou que a relação risco-benefício do Tisseel, Tissuocol e Artiss, nas suas indicações aprovadas, é positiva em condições normais de utilização, sujeita às alterações na informação do medicamento (ver Anexo III), juntamente com as medidas de minimização dos riscos acordadas (ver Anexo IV) e a comunicação direta aos médicos e profissionais de saúde acordada.

Beriplast P

Depois de avaliar todos os dados disponíveis, incluindo as respostas escritas fornecidas pelo titular da AIM e as conclusões da reunião de peritos *ad-hoc*, o CHMP concordou que a relação risco-benefício do Beriplast P, enquanto tratamento de apoio quando as técnicas cirúrgicas padrão se revelam insuficientes para a melhoria da hemostase (incluindo o tratamento endoscópico de úlceras gastroduodenais com hemorragias) e como um tecido para promover a adesão/colagem ou para apoio à sutura, é positiva em condições normais de utilização, sujeita às alterações na informação do medicamento (ver Anexo III).

Fundamentos para a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado do Tisseel/Tissucol e do Artiss (e nomes associados)

Considerando que

- O Comité considerou o procedimento nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE relativo às soluções contendo fibrinogénio para cola para tecidos autorizadas para administração por aplicação por pulverização;
- O Comité reviu todos os dados fornecidos pelo titular da AIM por escrito e na explicação oral e o resultado da reunião do grupo de aconselhamento de peritos *ad-hoc*;
- O Comité teve em conta todos os casos de embolia gasosa associados à utilização de colas para tecidos de fibrinogénio com aplicação por pulverização que foram notificados e concluiu que os casos notificados só tinham ocorrido quando as instruções de utilização não tinham sido seguidas;
- O Comité concordou com uma série de medidas de minimização dos riscos, incluindo alterações da informação do medicamento relativamente à utilização do produto, bem como materiais educacionais e formação a serem fornecidos aos utilizadores do produto, que abordassem adequadamente o risco identificado de embolia gasosa;
- O Comité, conseqüentemente, concluiu que a relação risco-benefício da aplicação por pulverização das colas para tecidos de fibrinogénio é positiva em condições normais de utilização, sujeita às medidas de minimização dos riscos acordadas, incluindo alterações na informação do medicamento.

Por conseguinte, o CHMP recomendou a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos Tisseel/Tissucol e Artiss (e nomes associados) referidos no Anexo I, de acordo com as alterações introduzidas no Resumo das Características do Medicamento e no Folheto Informativo, conforme estabelecidas no Anexo III e sujeitas às condições estipuladas no Anexo IV.

Fundamentos para a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado do Beriplast P

Considerando que

- O Comité considerou o procedimento nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE relativo às soluções contendo fibrinogénio para cola para tecidos autorizadas para administração por aplicação por pulverização;
- O Comité reviu todos os dados fornecidos pelo titular da AIM por escrito e o resultado da reunião do grupo de aconselhamento de peritos *ad-hoc*;
- O Comité teve em conta todos os casos de embolia gasosa associados à utilização de colas para tecidos de fibrinogénio com aplicação por pulverização que foram notificados e concluiu que os casos notificados só tinham ocorrido quando as instruções de utilização não tinham sido seguidas;
- O Comité considerou que, como não existe um dispositivo pulverizador assistido a gás disponível para o Beriplast e como não é possível uma ligação das linhas de alimentação de ar ou de outros componentes do dispositivo às pontas do pulverizador manual, o risco de embolia gasosa com o Beriplast é negligenciável;
- O Comité, conseqüentemente, concluiu que a relação risco-benefício da aplicação por pulverização do Beriplast P é positiva em condições normais de utilização, sujeita às alterações na informação do medicamento.

Por conseguinte, o CHMP recomendou a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para o medicamento Beriplast P (e nomes associados) referidos no Anexo I, de acordo com as alterações introduzidas no Resumo das Características do Medicamento e no Folheto Informativo, conforme estabelecidas no Anexo III.