

## **Príloha II**

### **Vedecké závery a odôvodnenia zmeny podmienok v povolení na uvedenie na trh**

## Vedecké závery

### Celkový súhrn vedeckého hodnotenia

#### *Základné informácie*

Od roku 2008 do mája 2012 bolo s aerodisperzným nanášaním tkanivového fibrínového lepidla Quixil alebo Evicel spojených osem prípadov vzduchovej embólie ohrozujúcej život (z čoho tri prípady sa skončili smrťou a v jednom prípade nebol podaný žiadny liek).

Napriek opatreniam zameraným na zníženie rizika, ktoré boli zavedené od augusta 2010 do začiatku roku 2011 pre lieky Quixil a Evicel, vrátane: 1) priameho oznámenia zdravotníckym pracovníkom o zmene v označení lieku, 2) bezpečnostného oznámenia pre regulátor tlaku vrátane zmeny návodu na používanie a 3) aktualizovaného programu školenia klientov, boli ohlásené dva nové prípady vzduchovej embólie (tretí prípad bol predložený počas konania o postúpenej veci) v dôsledku aerodisperzného nanášania lieku Evicel (jeden prípad v auguste 2011, ktorý sa neskončil smrťou, a jeden smrteľný prípad v januári 2012).

Na základe uvedeného Európska komisia začala konanie podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 a dňa 21. mája 2012 požiadala výbor CHMP, aby zhodnotil uvedené výhrydy a ich vplyv na pomer prínosu a rizika lieku Evicel a aby poskytol stanovisko k opatreniam potrebným na zaistenie bezpečného a účinného používania lieku Evicel a k tomu, či sa má zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť povolenie na uvedenie tohto lieku na trh. Na základe toho inicioval regulačný úrad pre lieky a zdravotnú starostlivosť v Spojenom kráľovstve MHRA konanie podľa článku 31 a dňa 24. mája 2012 požiadal výbor CHMP, aby uskutočnil rovnaké vyhodnotenie pre ostatné tkanivové fibrínové lepidlá dostupné v EÚ, t. j. Quixil, Tissucol, Tisseel, Artiss, Beriplast P a súvisiace názvy (pozri prílohu I).

Účinné látky pre tieto lieky sa líšia, pričom hlavný rozdiel predstavuje antifibrinolytická zložka. Lieky Beriplast P, Tisseel, Tissucol a Artiss obsahujú aprotínin, zatiaľ čo liek Quixil obsahuje kyselinu tranexamovú. Liek Tisseel a Tissucol sa líšia z hľadiska obsahu faktora XIII.

Povolené indikácie pre lieky Tisseel/Tissucol a Beriplast P sú „podporná liečba, kde štandardné chirurgické techniky nepostačujú na zlepšenie hemostázy“ a „podpora adhézie/zacelenia alebo podpora šitia“. Liek Artiss je indikovaný ako tkanivové lepidlo na adhéziu/zacelenie podkožného tkaniva v plastickej, rekonštrukčnej chirurgii a chirurgii popálenín ako náhrada alebo doplnok k šitiu alebo svorkám. Liek ARTISS je okrem toho indikovaný ako doplnok k hemostáze na subkutánnych povrchoch tkanív.

Tkanivové fibrínové lepidlá možno aplikovať buď nakvapkaním alebo aerodisperziou. Výber spôsobu podania sa ponecháva na chirurga v závislosti od miery a plochy očakávaného alebo skutočného krvácania a od vzdialenosti umiestnenia krvácajúceho povrchu. Pri aerodisperzii sa s cieľom dosiahnuť dostatočne tenkú a rovnomernú vrstvu striekačka obsahujúca zložky fibrínu a trombínu zvyčajne pripevní na prívod plynu cez regulátor tlaku.

Hoci sú v označení lieku uvedené pokyny na používanie v súvislosti s nastavením tlaku a vzdialenosti od krvácajúceho tkaniva, ktoré je potrebné dodržať počas nanášania aerodisperziou s cieľom zabrániť vniknutiu plynu do krvného riečišťa a riziku vzduchovej embólie, existujú obavy, že tieto pokyny sa vždy nedodržiavajú, čo vedie k vzniku rizika vzduchovej embólie.

Dňa 15. novembra 2012 výbor CHMP ukončil preskúmanie lieku Quixil (v prípade ktorého boli ohlásené štyri prípady vzduchovej embólie s ohrozením života) a súhlasil, že pomer prínosu a rizika lieku Quixil ako podpornej liečby v chirurgii, kde štandardné chirurgické techniky nepostačujú na zlepšenie hemostázy, je za bežných podmienok používania pozitívny, pod podmienkou zmeny informácií o lieku a vykonávania opatrení na minimalizáciu rizík, vrátane vzdelávacích materiálov a školení pre používateľov tohto lieku.

Výbor CHMP takisto dospel k záveru o preskúmaní lieku Evicel podľa článku 20. Výbor súhlasil, že pomer prínosu a rizika lieku Evicel je za bežných podmienok používania pozitívny, pod podmienkou podobných opatrení na minimalizáciu rizika (vrátane zmeny informácií o lieku) pre liek Quixil.

Táto správa odráža len hodnotenie pre lieky Tisseel/Tissucol, Artiss a Beriplast P.

#### *Vedecká diskusia*

Pokiaľ ide o účinnosť tkanivových fibrínových lepidiel vo forme aerodisperzie, výbor CHMP vyhodnotil dostupné informácie vrátane údajov, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh. Výbor CHMP takisto poznamenal, že pravdepodobne existujú dôkazy o potrebe používania kombinácie lepidiel vo forme aerodisperzie v situáciách, keď dochádza k značnej strate krvi na rozsiahlej ploche a keď je ohrozený život pacienta. Výbor CHMP preto dospel k záveru, že dostupné dôkazy podporujú účinnosť a používanie lepidiel obsahujúcich fibrín v schválených indikáciách.

#### Riziko vzduchovej embólie spojené nanášaním tkanivových fibrínových lepidiel aerodisperziou

Pokiaľ ide o bezpečnosť, výbor CHMP poznamenal, že hlavným rizikom tkanivových fibrínových lepidiel vo forme aerodisperzie je riziko vzduchovej embólie z dôvodu vniknutia vzduchu do krvného riečišťa. Výbor CHMP preto usúdil, že správna aerodisperzia tkanivových fibrínových lepidiel je nevyhnutná na zníženie tohto rizika, a vo svojom hodnotení sa zameral na identifikáciu opatrení, ktoré sú potrebné a primerané na minimalizáciu tohto rizika.

Výbor CHMP preskúmal všetky prípady vzduchovej embólie ohlásené v súvislosti s aerodisperziou tkanivových fibrínových lepidiel (vrátane ohlásených prípadov súvisiacich s používaním liekov Quixil a Evicel). Analýza kazuistik poukázala na to, že symptomatická vzduchová/plynová embólia nastala len v prípade nedodržania pokynov; v každom z ďalších prípadov nebolo dodržané aspoň jedno súčasné usmernenie týkajúce sa podania tkanivových fibrínových lepidiel aerodisperziou pomocou stlačeného plynu:

1. neprimeraná vzdialenosť od povrchu tkaniva,
2. nadmerný tlak,
3. používanie otvorených nádob alebo pri cievnych dutinách, napr. kostnej dreni.

V jednom prípade, pri ktorom bol použitý liek Quixil, bola vzduchová embólia zapríčinená použitím stlačeného vzduchu na suchú poranenú oblasť s následkom smrti, aj napriek tomu, že nebol podaný žiadny liek. Výbor CHMP poukázal na to, že chirurgovia a zamestnanci chirurgie by mali byť poučení o primeranom spôsobe dosiahnutia čo najsúchšieho povrchu tkaniva (napr. opakované aplikovanie obkladov, tampónov, používanie odsávacích zariadení).

Počas postupu podľa článku 31 výbor CHMP takisto zaznamenal nový prípad vzduchovej embólie, ktorý bol ohlásený pri použití lieku Evicel v priebehu laserovej prostatektómie. Liek Evicel bol rozprašovaný anterolaterálne prostredníctvom regulátora tlaku s obsahom N<sub>2</sub> (dusík) počas jednej až dvoch sekúnd vzplanutia asi 2,5 až 3 centimetre so zníženým tlakom 8 (osem) PSI. Tento prípad poukazuje na problémy s aplikáciou tkanivových fibrínových lepidiel vo forme aerodisperzie počas endoskopického vyšetrenia, pri ktorom vždy nemožno presne odhadnúť vzdialenosť od cieľového tkaniva počas aerodisperzného nanášania. V dôsledku toho môže dokonca aj pri nižšom tlaku nastať plynová embólia.

Jediný nedostatočne zdokumentovaný prípad potenciálnej vzduchovej embólie bez smrteľných následkov v súvislosti s podaním lieku Tisseel bol ohlásený v roku 2009. Pacient sa z neznámeho dôvodu podrobil chirurgickej operácii a podľa informácií bol liek Tisseel nanesený aerodisperziou cez regulátor tlaku Easyspray na uzáver prístupu, čo viedlo k vzduchovej embólíi. Neboli predložené žiadne ďalšie údaje.

V októbri 2012 sa na žiadosť výboru CHMP konalo zasadnutie poradnej skupiny odborníkov ad hoc, počas ktorého odborníci diskutovali o prínosoch aerodisperzných tkanivových fibrínových lepidiel, ako aj o potenciálnych opatreniach na minimalizáciu rizík, najmä pokiaľ ide o riziko vzduchovej embólie. Odborníci sa zhodli, že aerodisperzné tkanivové fibrínové lepidlá sa odporúčajú v prípade veľkej plochy krvácania pri chirurgických zákrokoch a spravidla pri presakovaní, a že nepoužitie aerodisperzných tkanivových fibrínových lepidiel by v týchto prípadoch viedlo k vyššej miere používania iných krvných produktov, čím by sa zvýšilo riziko komplikácií. Odborníci sa jednomyselne zhodli, že riziko vzduchovej embólie nie je spojené so samotným liekom, ale s návrhom pomôcky a jej nesprávnym používaním v praxi. Domnievali sa, že namiesto vzduchu by sa ako bezpečnostné opatrenie mal používať CO<sub>2</sub> z dôvodu výrazne nižšieho rizika vzniku plynovej embólie v dôsledku vysokej saturácie CO<sub>2</sub> v krvi. Návrh pomôcky by okrem toho mal obsahovať špeciálny regulátor na tlak plynu, ktorý sa má používať pri nanášaní aerodisperzie a tak, aby neprekročil maximálny limit odporúčaného optimálneho tlaku. Takisto odporúčili potrebu primeraných vzdelávacích materiálov a školení pre zdravotníckych pracovníkov o správnom podávaní tohto lieku (v odporúčanej vzdialenosti a tlaku pri aerodisperznom nanášaní).

#### Tisseel/Tissucol a Artiss

Držiteľia povolení na uvedenie na trh odpovedali na žiadosť výboru CHMP o prediskutovanie výhod a uskutočniteľnosti opatrení na minimalizáciu rizika, ktoré by sa mohli zaviesť v záujme zlepšenia prínosu/rizika pre lieky Tisseel, Tissucol a Artiss nanášané aerodisperziou.

Po preskúmaní všetkých dostupných údajov, odpovedí držiteľov povolenia na uvedenie na trh a odporúčaní poradnej skupiny ad hoc výbor CHMP identifikoval a schválil niekoľko opatrení na minimalizáciu rizika, ktoré majú držiteľia povolení pre uvedenie na trh zaviesť na zníženie rizika vzduchovej/plynovej embólie súvisiaceho s používaním liekov Tisseel, Tissucol a Artiss vo forme aerodisperzie. Výbor CHMP však poznamenal, že k dnešnému dňu bol pre tieto lieky hlásený iba jeden prípad vzduchovej embólie bez smrteľných následkov v porovnaní s 8 prípadmi vzduchovej embólie (vrátane 3 prípadov so smrteľnými následkami) hlásenými v prípade liekov Quixil a Evicel.

Držiteľia povolení na uvedenie na trh boli konkrétne požiadaní, aby zabezpečili, že všetci používatelia aerodisperzného nanášania budú mať k dispozícii vzdelávací materiál o správnom používaní tohto lieku a že im bude ponúknutý vzdelávací program, v rámci ktorého budú informovaní o obsahu tohto vzdelávacieho materiálu. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh by mal okrem toho zabezpečiť, že všetci používatelia týchto liekov nanášaných aerodisperziou dostanú pre regulátor tlaku štítok so symbolom, ktorý bude obsahovať informácie o správnom tlaku a vzdialenosti pri otvorení chirurgickom zákroku. V prípade liekov Tisseel a Tissucol, ktorých použitie sa takisto odporúča pri laparoskopických zákrokoch, by sa pre regulátor tlaku takisto mali dodať štítok so symbolom, ktorý bude obsahovať informácie o správnom tlaku a vzdialenosti pri laparoskopických zákrokoch.

Liek Artiss je indikovaný len na podkožné použitie. V laparoskopickej chirurgii sa jeho používanie neodporúča.

Lieky Tisseel/Tissucol a Artiss by sa v konečnom dôsledku mali aerodisperzne nanášať pomocou regulátora tlaku, ktorý pri otvorených chirurgických zákrokoch nastaví maximálny tlak na 2,0 barov, ako aj pomocou zariadenia regulátora tlaku, ktoré zabezpečí maximálny tlak 1,5 barov a plyn vo forme oxidu uhličitého iba pri minimálne invazívnych/laparoskopických zákrokoch.

Pokiaľ ide o klinické používanie týchto liekov, výbor CHMP sa na základe posledného prípadu vzduchovej embólie hláseného počas endoskopickeho zákroku s liekom Evicel, pri ktorom mal chirurg obmedzenú viditeľnosť na povrch tkaniva domnieval, že používanie tkanivových fibrínových lepidiel pomocou stlačeného plynu by sa malo zväžiť len v prípade, keď je možné presne stanoviť vzdialenosť nanášania aerodisperziou.

Chirurgovia by mali dostať jasné pokyny týkajúce sa odporúčanej vzdialenosti a tlaku, ako aj používania stlačeného plynu, a toto používanie by malo byť určené výhradne skúseným chirurgom,

ktorí absolvovali školenie o používaní týchto liekov. Na dosiahnutie čo najsuchšieho povrchu tkaniva by sa mali používať primerané prostriedky, a pri nanášaní týchto liekov aerodisperziou by sa mali monitorovať zmeny krvného tlaku, pulzu, saturácie kyslíka a hladiny CO<sub>2</sub> na konci výdychu vzhľadom na možnosť vzniku vzduchovej alebo plynovej embólie.

Liek Tisseel/Tissucol používa iné regulátory tlaku pri otvorených chirurgických zákrokoch (stlačený vzduch) a minimálne invazívnych/laparoskopických zákrokoch (stlačený CO<sub>2</sub>). Výbor CHMP posudzoval iba obmedzenie aerodisperzného nanášania týchto liekov na plyn CO<sub>2</sub>. Usúdilo sa však, že technické požiadavky pri obmedzení aerodisperzného nanášania v prípade plynu CO<sub>2</sub> prispievajú k neistote v súvislosti s klinickým používaním týchto liekov, napr. pri minimálne invazívnej/laparoskopickej chirurgii, pri ktorej musí byť maximálny aplikovaný tlak 1,5 barov, regulátor tlaku určený na použitie pri otvorenej chirurgii, ktorý umožňuje použiť vyšší tlak, by sa mohol použiť omylom, alebo pri manipulácii s nádobami obsahujúcimi CO<sub>2</sub> a príslušnými konektormi na znižovanie tlaku na operačnej sále. Očakávaný prínos povinného používania CO<sub>2</sub> pri otvorených chirurgických zákrokoch nemusí prevažovať nad rizikami súvisiacimi s primeraným používaním liekov Tisseel/Tissucol a Artiss. So zreteľom na obmedzené dôkazy o riziku vzduchovej embólie v dôsledku týchto konkrétnych liekov (Tisseel/Tissucol a Artiss) dospel výbor CHMP k záveru, že okrem uvedených opatrení na minimalizáciu rizika sa za oprávnené nepovažovali žiadne iné opatrenia. Výbor CHMP súhlasil, že používanie oxidu uhličitého by v prípade aerodisperzného nanášania týchto liekov pomocou regulátora tlaku nemalo byť povinné. Výbor CHMP však odporučil zahrnúť do informácií o lieku upozornenie, že riziko plynovej embólie môže byť vyššie, ak sa tkanivové fibrínové lepidlá rozprašujú pomocou vzduchu, v porovnaní s CO<sub>2</sub> a nemožno ho vylúčiť pri používaní liekov Tisseel/Tissucol a Artiss rozprašovaných pri otvorených chirurgických zákrokoch. Pri minimálne invazívnych/laparoskopických zákrokoch (Tisseel/Tissucol) by sa mal používať iba oxid uhličitý.

Výbor CHMP odporučil pozmeniť informácie o lieku pre lieky Tisseel, Tissucol a Artiss, aby sa zaistilo bezpečné a účinné používanie týchto liekov (pozri prílohu III).

Výbor CHMP schválil priame oznámenie zdravotníckym pracovníkom, ktorým oznámi výsledok prezentovaného preskúmania. Výbor CHMP súhlasil, že toto oznámenie by sa malo poskytnúť všetkým používateľom týchto liekov v Európe najneskôr do 15 januára 2013.

#### Beriplast P

Liek Beriplast P sa nerozprašuje pomocou automatického regulátora tlaku. Používa sa pritom ručný tlak z aplikátora striekačky, preto pre liek Beriplast neexistuje rozprašovač pomocou vzduchu. Pripojenie vedenia na prívod vzduchu alebo iného zariadenia, ktoré je súčasťou nadstavca na používanie trysiek, nie je fyzicky možné. Výbor CHMP preto považuje riziko vzduchovej embólie pri tomto lieku za zanedbateľné.

S cieľom minimalizovať potenciálne riziko lieku Beriplast P používaného s regulátorom tlaku, ktorého používanie sa spolu s týmto liekom neodporúča, výbor CHMP odporučil, aby sa informácie o lieku Beriplast zmenili tak, aby zdôraznili, že liek Beriplast by sa mal rozpustiť a podávať v súlade s pokynmi a pomôckami dodanými s týmto liekom. Okrem toho, v súlade so zmenami požadovanými pre ostatné tkanivové fibrínové lepidlá používané vo forme aerodisperzie boli informácie o lieku zmenené tak, aby odrážali skutočnosť, že by sa mal používať primeraný spôsob na dosiahnutie čo najsuchšieho povrchu tkaniva (pozri prílohu III).

#### **Pomer prínosu a rizika**

##### Tisseel/Tissucol a Artiss

Výbor CHMP po zvážení všetkých dostupných údajov vrátane odpovedí držiteľov povolenia na uvedenie na trh poskytnutých písomne a počas ústnych vysvetlení a záverov zasadnutia odborníkov ad hoc súhlasil, že pomer prínosu a rizika liekov Tisseel, Tissucol a Artiss je vo svojich schválených indikáciách za bežných podmienok používania pozitívny, pod podmienkou zmeny informácií o lieku

(pozri prílohu III), spolu so schválenými opatreniami na minimalizáciu rizík (pozri prílohu IV) a schváleným priamym oznámením zdravotníckym pracovníkom.

#### Beriplast P

Výbor CHMP po zvážení všetkých dostupných údajov vrátane písomných odpovedí držiteľov povolenia na uvedenie na trh a záverov zo zasadnutia odborníkov ad hoc súhlasil, že pomer prínosu a rizika lieku Beriplast P ako podpornej liečby tam, kde štandardné chirurgické techniky nepostačujú na zlepšenie hemostázy (vrátane endoskopickej liečby krvácania gastroduodenálneho vredu), a ako tkanivo na podporu adhézie/zacelenia alebo na podporu šitia je za bežných podmienok používania pozitívny, pod podmienkou zmeny informácií o lieku (pozri prílohu III).

## **Odôvodnenie zmeny podmienok povolenia na uvedenie na trh pre lieky Tisseel/Tissucol a Artiss (a súvisiace názvy)**

Kedže

- výbor zohľadnil konanie podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre roztoky na tkanivové lepidlo obsahujúce fibrinogén schválené na podanie vo forme nanášania aerodisperziou;
- výbor preskúmal všetky údaje získané od držiteľov povolenia na uvedenie na trh v písomnej podobe, ako aj ústne vysvetlenie a výsledok zasadnutia poradnej skupiny odborníkov;
- výbor preskúmal všetky prípady vzduchovej embólie spojené s používaním tkanivových lepidiel obsahujúcich fibrinogén vo forme nanášania aerodisperziou, ktoré boli ohlásené, a dospel k záveru, že ohlásené prípady nastali iba v prípade nedodržania návodu na použitie;
- výbor schválil množstvo opatrení na minimalizáciu rizika, vrátane zmeny informácií o lieku týkajúcich sa používania lieku, ako aj vzdelávacích materiálov a školení pre používateľov lieku, ktoré sa v primeranej miere zaoberali zisteným rizikom vzduchovej embólie;
- výbor následne dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika nanášania tkanivových lepidiel obsahujúcich fibrinogén aerodisperziou je za bežných podmienok používania pozitívny, pričom podlieha schváleniu opatrení na minimalizáciu rizika vrátane zmeny informácií o lieku,

výbor CHMP preto odporučil zmeniť podmienky povolenia na uvedenie na trh pre lieky Tisseel/Tissucol a Artiss (a súvisiace názvy) uvedené v prílohe I v súlade so zmenami a doplneniami súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľov uvedenými v prílohe III, ktoré podliehajú podmienkam uvedeným v prílohe IV.

## **Odôvodnenie zmeny podmienok povolenia na uvedenie na trh pre liek Beriplast P**

Kedže

- výbor zohľadnil konanie podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre roztoky na tkanivové lepidlo obsahujúce fibrinogén, schválené na podanie vo forme nanášania aerodisperziou;
- výbor preskúmal všetky údaje získané od držiteľov povolenia na uvedenie na trh v písomnej podobe, ako aj výsledok zasadnutia poradnej skupiny odborníkov;
- výbor preskúmal všetky prípady vzduchovej embólie spojené s používaním tkanivových lepidiel obsahujúcich fibrinogén vo forme nanášania aerodisperziou, ktoré boli ohlásené, a dospel k záveru, že ohlásené prípady nastali iba v prípade nedodržania návodu na použitie;
- výbor usúdil, že keďže pre liek Beriplast neexistuje rozprašovač pomocou vzduchu, a pripojenie vedenia na prívod vzduchu alebo iného zariadenia, ktoré je súčasťou nadstavca na používanie trysiek, nie je možné, riziko vzduchovej embólie pri lieku Beriplast je zanedbateľné;
- výbor následne dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika nanášania lieku Beriplast P aerodisperziou je za bežných podmienok používania pozitívny, pričom podlieha zmene informácií o lieku,

výbor CHMP preto odporučil zmeniť podmienky povolenia na uvedenie na trh pre liek Beriplast P (a súvisiace názvy) uvedený v prílohe I v súlade so zmenami a doplneniami súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľov uvedenými v prílohe III.