

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja

Osnovne informacije

Od leta 2008 do maja 2012 je bilo z uporabo pršila fibrinskega lepila za tkivo Quixil ali Evicel povezanih skupno osem primerov smrtno nevarne zračne embolije (od katerih so imeli trije smrtni izid; v enem primeru se ni uporabilo nobeno zdravilo).

Kljub ukrepom za zmanjšanje tveganja, ki so se za zdravili Quixil in Evicel uvedli med avgustom 2011 in začetkom leta 2011, vključno z: 1) neposredno komunikacijo z zdravstvenimi delavci glede spremembe označevanja zdravila, 2) obvestilom o varnostnem popravljalnem ukrepu za tlačni regulator, vključno s spremembo navodila za uporabo, in 3) posodobljenimi programi za usposabljanje strank, so po uporabi pršila zdravila Evicel poročali o dveh novih primerih zračne embolije (enem nesmrtnem primeru avgusta 2011 in enem smrtnem primeru januarja 2012; med napotitvenim postopkom pa so prejeli še poročilo o tretjem primeru).

Glede na navedeno je Evropska komisija 21. maja 2012 uvedla postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004, s katerim je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) pozvala, naj prouči zgornje pomisleke in njihov vpliv na razmerje med tveganji in koristmi zdravila Evicel ter predloži svoje mnenje o potrebnih ukrepih za zagotavljanje varne in učinkovite uporabe zdravila Evicel ter o tem, ali se lahko dovoljenje za promet s tem zdravilom ohrani ali pa ga je treba spremeniti, začasno umakniti oziroma preklicati. Po tem je regulativna agencija Združenega kraljestva za zdravila in medicinske pripomočke 24. maja 2012 sprožila postopek v skladu s členom 31, s katerim je odbor CHMP zaprosila, da opravi enako oceno za druga fibrinska lepila za tkivo, ki so na voljo v EU, tj. Quixil, Tissucol, Tisseel, Artiss, Beriplast P in povezana imena (glejte Prilogo I).

Zdravilne učinkovine v teh zdravilih so različne, pri čemer je glavna razlika v antifibrinolitični sestavini. Zdravila Beriplast P, Tisseel, Tissucol in Artiss vsebujejo aprotinin, medtem ko zdravilo Quixil vsebuje traneksamsinsko kislino. Zdravili Tisseel in Tissucol se razlikujeta glede na vsebnost faktorja XIII.

Odobrene indikacije za zdravila Tisseel/Tissucol in Beriplast P so „podporno zdravljenje, kadar standardne kirurške tehnike niso zadostne za izboljšanje hemostaze“ in „spodbujanje adhezije/tesnjenja ali kot podpora za suture“. Zdravilo Artiss je kot lepilo za tkivo indicirano za adhezijo/tesnjenje podkožnega tkiva pri plastičnih, rekonstrukcijskih in opeklinških kirurških posegih ter kot nadomestek ali dodatek k suturam ali sponkam. Poleg tega je zdravilo Artiss indicirano kot dodatek pri vzpostavljanju hemostaze na površinah podkožnega tkiva.

Fibrinska lepila za tkivo se lahko nanesejo s kapanjem ali pršenjem, za izbiro metode nanosa pa je odgovoren kirurg, ki se odloči na podlagi stopnje in površine pričakovane ali nastale krvavitve in oddaljenosti mesta krvaveče površine. Če se nanese s pršenjem in tako, da se doseže zadostno fino in enakomerno pršenje, se injekcijska brizga, ki vsebuje fibrinske in trombinske sestavine, navadno priključi na vir plina prek tlačnega regulatorja.

Čeprav obstajajo navodila v trenutnem označevanju zdravila glede tlaka, ki ga je treba nastaviti, in razdalje od krvavečega tkiva, ki jo je treba vzdrževati med pršenjem, da se prepreči vstop plina v žile in tveganje zračne embolije, je prisoten pomislek, da se ta navodila ne upoštevajo vedno, kar povzroči tveganje zračne embolije.

Odbor CHMP je 15. novembra 2012 zaključil pregled za zdravilo Quixil (pri katerem so poročali o štirih primerih zračne embolije) in sklenil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Quixil kot podpornega zdravljenja za izboljšanje hemostaze pri kirurških posegih, kadar standardne kirurške tehnike niso zadostne, pozitivno pri normalnih pogojih uporabe, da je treba spremeniti

informacije o zdravilu ter uvesti ukrepe za čim večje zmanjšanje tveganja, vključno z izobraževalnim gradivom in usposabljanjem, ki ga je treba zagotoviti uporabnikom zdravila.

Odbor CHMP je prav tako končal pregled zdravila Evicel v skladu s členom 20. Sklenil je, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Evicel pozitivno pri normalnih pogojih uporabe in da je treba uvesti podobne ukrepe za čim večje zmanjšanje tveganja (vključno s spremembami informacij o zdravilu) kot pri zdravilu Quixil.

To poročilo vključuje samo oceno zdravil Tisseel/Tissucol, Artiss in Beriplast P.

Znanstvena razprava

Odbor CHMP je ocenil razpoložljive podatke glede učinkovitosti fibrinskih lepil za tkivo za pršenje, vključno s podatki, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom. Prav tako je poudaril, da obstajajo dokazi o potrebi po uporabi kombiniranih pršilnih lepil za tkivo, kadar je prisotna velika izguba krvi na veliki površini in kadar je ogroženo življenje bolnika. Zato je sklenil, da razpoložljivi dokazi podpirajo učinkovitost in uporabo lepil za tkivo, ki vsebujejo fibrinogen, za odobrene indikacije.

Tveganje zračne embolije, povezano s fibrinskimi lepili za tkivo, ki se nanašajo s pršenjem

Pri varnosti je odbor CHMP poudaril, da je glavno tveganje pri fibrinskih lepilih za tkivo za pršenje tveganje zračne embolije, saj pri tem v žile vstopa zrak. Zato je menil, da je pravilna uporaba fibrinskih lepil za tkivo za pršenje nujna za zmanjševanje tveganja, in svojo oceno usmeril na ugotavljanje ukrepov, potrebnih in zadostnih za čim večje zmanjšanje tveganja.

Odbor je pregledal vse primere zračne embolije, o katerih so poročali pri uporabi fibrinskih lepil za tkivo za pršenje (vključno s primeri, o katerih so poročali pri zdravilih Quixil in Evicel). Analiza poročil o primerih je pokazala, da je do simptomatske zračne/plinske embolije prišlo samo, kadar se niso upoštevala navodila za uporabo; pri vseh drugih primerih kirurg ni upošteval vsaj ene od trenutnih smernic o nanosu pršil fibrinskih lepil za tkivo z uporabo plina pod tlakom:

1. neustrezna razdalja od površine tkiva,
2. čezmerni tlak,
3. uporaba odprtih vsebnikov ali znotraj zelo ožiljene votline, npr. kostnega mozga.

Pri enem od primerov z zdravilom Quixil je zračno embolijo povzročil zrak pod tlakom, ki se je uporabil za sušenje rane, kar je povzročilo smrt, čeprav se ni uporabilo nobeno zdravilo. Odbor CHMP je izpostavil, da je treba kirurgom in kirurškemu osebju svetovati glede ustreznih ukrepov za doseganje čim bolj suhe površine tkiva (npr. vmesna uporaba kompres, vate, uporaba aspiracijskih pripomočkov).

Med postopkom v skladu s členom 31 je odbor prav tako ugotovil nov primer plinske embolije, o kateri so poročali pri uporabi zdravila Evicel med lasersko prostatektomijo. Zdravilo Evicel se je razpršilo anteriorno-lateralno prek tlačnega regulatorja z N₂ (dušikom) z enim dvosekundnim sunkom na razdalji približno 2,5 do 3 centimetre in z znižanim tlakom 8 (osem) PSI. Ta primer je izpostavil težave z uporabo pršilnih fibrinskih lepil za tkivo med endoskopskimi posegi, kadar ni vedno mogoče točno oceniti razdalje od ciljnega tkiva med pršenjem. Posledično se lahko plinska embolija pojavi tudi pri znižanemu tlaku.

Leta 2009 so poročali o enem slabo dokumentiranem nesmrtnem primeru morebitne zračne embolije, povezane z zdravilom Tisseel. Pri bolniku so opravili kirurški poseg zaradi neznanega razloga in poročali so, da se je zdravilo Tisseel razpršilo s tlačnim regulatorjem Easyspray za zapiranje odprtine, kar je povzročilo zračno embolijo. Predložene niso bile nobene druge podrobnosti.

Na zahtevo odbora CHMP se je oktobra 2012 sestala začasna strokovna svetovalna skupina, katere strokovnjaki so razpravljali o koristih fibrinskih lepil za tkivo za pršenje in morebitnih ukrepih za čim

večje zmanjšanje tveganja, predvsem povezanega z zračno embolijo. Strokovnjaki so se strinjali, da se fibrinska lepila za tkivo za pršenje priporočajo, kadar je površina kirurške krvavitve velika, navadno z izcejanjem, in da bi neuporaba fibrinskih lepil za tkivo za pršenje v teh primerih povzročila povečano uporabo drugih krvnih produktov, kar bi pripeljalo do večjega tveganja zapletov. Strokovnjaki so bili soglasni, da tveganje zračne embolije ni povezano s samim zdravilom, ampak z zasnovo pripomočka in napačno uporabo v praksi. Menili so, da je treba kot varnostni ukrep uporabiti CO₂ zaradi občutno manjšega tveganja zračne embolije zaradi velike topnosti CO₂ v krvi. Poleg tega bi morala zasnova pripomočka vključevati posebni regulator zračnega tlaka, ki bi se uporabljal s pripomočkom za nanašanje pršila, in ki bi imel omejitve, ki ne presega najvišjega priporočenega optimalnega tlaka. Prav tako so priporočali, da sta potrebna ustrezno izobraževalno gradivo in usposabljanje za zdravstvene delavce za pravilno uporabo zdravila (s priporočeno razdaljo in tlakom za nanos pršila).

Tisseel/Tissucol in Artiss

Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so predložili odzive na zahtevo odbora CHMP, ki vsebujejo razprave o utemeljitvah in izvedljivosti ukrepov za čim večje zmanjšanje tveganja, ki bi se lahko uvedli za izboljšanje razmerja med tveganji in koristmi pri nanosu pršil Tisseel, Tissucol in Artiss.

Po obravnavi vseh razpoložljivih podatkov, odzivov imetnikov dovoljenj za promet z zdravili in priporočil začasne svetovalne skupine je odbor CHMP ugotovil in odobril številne ukrepe za čim večje zmanjšanje tveganja, ki jih mora uvesti imetnik dovoljenja za promet z zdravilom za zmanjšanje tveganja zračne/plinske embolije, povezane s pršenjem zdravil Tisseel, Tissucol in Artiss. Vendar je poudaril, da so pri teh zdravilih do danes poročali samo o enem nesmrtnem primeru zračne embolije, medtem ko so pri zdravilih Quixil in Evicel poročali o osmih primerih zračne embolije (vključno s tremi primeri s smrtnim izidom).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je bil zlasti naprošen, naj vsem uporabnikom pršila zagotovi zadostno izobraževalno gradivo o pravilni uporabi zdravila in jim ponudi program usposabljanja, v okviru katerega se bodo poučili o vsebini navedenega izobraževalnega gradiva. Poleg tega mora zagotoviti, da vsi uporabniki pršila s temi zdravili prejmejo oznake za tlačni regulator s simbolom, ki označuje pravilni tlak in razdaljo pri odprtem kirurškem posegu. Pri zdravilih Tisseel in Tissucol, ki se priporočata tudi za uporabo pri laparoskopskih posegih, je treba priložiti tudi oznako za tlačni regulator s simbolom, ki označuje pravilni tlak in razdaljo pri laparoskopskih posegih.

Zdravilo Artiss je indicirano samo za subkutano uporabo. Ni priporočljivo za uporabo pri laparoskopskih kirurških posegih.

Zdravila Tisseel/Tissucol in Artiss se smejo pršiti samo z uporabo tlačnega regulatorja, ki izklopi tlak pri 2,0 bara pri odprtem kirurškem posegu, in uporabo pripomočka za regulacijo tlaka, ki dovaja maksimalni tlak 1,5 bara in samo plin ogljikovega dioksida pri minimalno invazivnih/laparoskopskih posegih.

Glede klinične uporabe teh zdravil je odbor CHMP na podlagi zadnjega primera zračne embolije, o katerem so poročali med endoskopijo z zdravilom Evicel, ko je imel kirurg omejen pogled na površino tkiva, menil, da je uporaba fibrinskih lepil za tkivo s stisnjenim plinom upravičena samo, če je mogoče natančno oceniti razdaljo pri pršenju.

Kirurgom je treba dati jasna navodila glede priporočene razdalje, tlaka in plina pod tlakom, uporaba pa mora biti omejena na izkušene kirurge, usposobljene za uporabo teh zdravil. Zaradi možnosti pojava zračne ali plinske embolije je treba med pršenjem teh zdravil uporabiti ustrezna sredstva za doseganje čim bolj suhe površine tkiva ter spremljati spremembe krvnega tlaka, srčnega utripa, nasičenosti s kisikom in tlaka CO₂ na koncu izdiha.

Pri zdravilih Tisseel/Tissucol se za odprti kirurški poseg (zrak pod tlakom) in minimalno invazivne/laparoskopske posege (CO₂ pod tlakom) uporabljata različna tlačna regulatorja. Odbor CHMP je razmislil o omejitvi uporabe pršenja teh zdravil samo na plin CO₂. Vendar je menil, da tehnične zahteve pri omejevanju pršenja s plinom CO₂ prispevajo k negotovostim pri klinični uporabi teh zdravil, npr. pri minimalno invazivnih/laparoskopskih kirurških posegih, ko je najvišji dovoljeni tlak 1,5 bara, se lahko po nesreči uporabi tlačni regulator, namenjen za odprte kirurške posege, ki omogoča visok tlak, ali k ravnanju, povezanim z jeklenko CO₂ in ustrežajočimi priključki za zniževanje tlaka v operacijski dvorani. Pričakovana korist nujne uporabe CO₂ pri odprtih kirurških posegih morda ne bo večja od tveganj, povezanih z neustrezno uporabo zdravil Tisseel/Tissucol in Artiss. Glede na omejene dokaze o tveganju zračne embolije pri teh zdravilih (Tisseel/Tissucol in Artiss) je odbor CHMP sklenil, da razen zgoraj omenjenih ukrepov za zmanjševanje tveganja niso upravičeni nobeni drugi ukrepi. Zato je določil, da uporaba ogljikovega dioksida ni nujna pri uporabi pršila, kadar se pri teh zdravilih uporablja tlačni regulator. Vendar je priporočil, da se v informacije o zdravilu vključi opozorilo, ki navaja, da je tveganje plinske embolije večje, kadar se fibrinsko lepilo za tkivo prši z zrakom v primerjavi s CO₂, in ga ni mogoče izključiti pri zdravilih Tisseel/Tissucol in Artiss, kadar se uporabljajo pri odprtih kirurških posegih. Pri minimalno invazivnih/laparoskopskih posegih (Tisseel/Tissucol) se sme uporabljati samo ogljikov dioksid.

Odbor CHMP je priporočil ustrezne spremembe informacij o zdravilih Tisseel/Tissucol in Artiss, da se zagotovi varna in učinkovita uporaba teh zdravil (glejte Prilogo III).

CHMP se je dogovoril glede neposrednega obvestila zdravstvenim delavcem (DHPC – Dear Healthcare Professional Communication), da se jim sporoči izid tega pregleda. Sklenil je, da je treba obvestilo DHPC poslati vsem uporabnikom teh zdravil v Evropi najkasneje do 15. januarja 2013.

Beriplast P

Zdravilo Beriplast P se ne prši z uporabo samodejnega tlačnega regulatorja. Pri njem se uporablja ročni tlak, ki ga ustvarja aplikator injekcijske brizge, zato za zdravilo Beriplast ni na voljo noben pripomoček za plinsko pršenje. Fizični priklop cevk za dovajanje zraka ali drugih delov pripomočka na konice za ročno pršenje ni mogoč. Odbor CHMP je zato menil, da je tveganje zračne embolije pri tem zdravilu zanemarljivo.

Da se zmanjša morebitno tveganje za uporabo zdravila Beriplast P s tlačnim regulatorjem, ki ni priporočen za uporabo s tem zdravilom, je odbor CHMP priporočil, da se informacije o zdravilu Beriplast spremenijo tako, da se izpostavi, da se sme zdravilo Beriplast prestrukturirati in uporabiti samo skladno z navodili in skupaj s pripomočki, priloženimi temu zdravilu. Poleg tega so se skladno s spremembami, zahtevanimi pri drugih fibrinskih lepilih za tkivo za pršenje, informacije o zdravilu spremenile tako, da vsebujejo ustrezne ukrepe za doseganje čim bolj suhe površine tkiva (glejte Prilogo III).

Razmerje med koristmi in tveganji

Tisseel/Tissucol in Artiss

Na podlagi vseh razpoložljivih podatkov, vključno z odzivi imetnika dovoljenja za promet z zdravilom v pisni obliki in v obliki ustnega pojasnila ter zaključki sestanka začasne strokovne skupine, je odbor CHMP sklenil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil Tisseel, Tissucol in Artiss pri njihovih odobrenih indikacijah pozitivno pri normalnih pogojih uporabe ter da je treba spremeniti informacije o zdravilih (glejte Prilogo III) skupaj s potrjenimi ukrepi za zmanjševanje tveganja (glejte Prilogo IV) in dogovorjenim neposrednim obvestilom za zdravstvene delavce.

Beriplast P

Na podlagi vseh razpoložljivih podatkov, vključno z odzivi imetnika dovoljenja za promet z zdravilom v pisni obliki in zaključki sestanka začasne strokovne skupine, je odbor CHMP sklenil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Beriplast P kot podpornega zdravljenja, kadar standardne kirurške

tehnike niso zadostne za izboljšanje hemostaze (vključno z endoskopskim zdravljenjem krvavečih gastrično-duodenalnih ulkusov), in kot tkiva za spodbujanje adhezije/tesnjenja ali kot podpore za suture pozitivno pri normalnih pogojih uporabe, če se v informacije o zdravlilu vključijo spremembe (glejte Prilogo III).

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravili Tisseel/Tissucol ter Artiss (in povezanih imen)

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je obravnaval postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/82/ES za raztopine za lepilo, ki vsebujejo fibrinogen, odobrene za uporabo s pršenjem.
- Odbor je pregledal vse podatke, ki jih je zagotovil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v pisni obliki in po ustnem pojasnilu, in zaključke sestanka začasne strokovne skupine.
- Odbor je upošteval vse sporočene primere zračne embolije, povezane z uporabo fibrinogenских lepil za tkivo za pršenje, in sklenil, da so se sporočeni primeri zgodili samo, kadar se niso upoštevala navodila za uporabo.
- Odbor je določil število ukrepov za zmanjševanje tveganja, vključno s spremembami informacij o zdravilu glede uporabe zdravila ter izobraževalnega gradiva in usposabljanja, ki ga je treba zagotoviti za uporabnike zdravila, v katerem bo zadostno obravnavano ugotovljeno tveganje zračne embolije.
- Odbor je posledično sklenil, da je razmerje med tveganji in koristmi pršila fibrinogenских lepil za tkivo pozitivno pri normalnih pogojih uporabe, če se uvedejo odobreni ukrepi za zmanjševanje tveganja, vključno s spremembami informacij o zdravilu,

je odbor CHMP priporočil spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili Tisseel/Tissucol in Artiss (in povezanih imen) iz Priloge I skladno s spremembami povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo, določenih v Prilogi III, in pod pogoji, določenimi v Prilogi IV.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom Beriplast P

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je obravnaval postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/82/ES za raztopine za lepilo, ki vsebujejo fibrinogen, odobrene za uporabo s pršenjem.
- Odbor je pregledal vse podatke, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v pisni obliki, in podatke sestanka začasne strokovne skupine.
- Odbor je upošteval vse sporočene primere zračne embolije, povezane z uporabo fibrinogenских lepil za tkivo za pršenje, in sklenil, da so se sporočeni primeri zgodili samo, kadar se niso upoštevala navodila za uporabo.
- Odbor je upošteval, da je glede na dejstvo, da za zdravilo Beriplast ni na voljo noben pripomoček za plinsko pršenje in da priklop cevk za dovajanje zraka ali drugih delov pripomočka na konice za ročno pršenje ni mogoč, tveganje zračne embolije pri zdravilu Beriplast zanemarljivo.
- Odbor je posledično sklenil, da je razmerje med tveganji in koristmi pršila Beriplast P pozitivno pri normalnih pogojih uporabe, če se uvedejo spremembe informacij o zdravilu,

je odbor CHMP priporočil spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom Beriplast P (in povezanih imen) iz Priloge I skladno s spremembami povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo, določenih v Prilogi III.