

Priloga II

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

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Quixil

Osnovne informacije

Zdravilo Quixil je fibrinsko tesnilno sredstvo prve generacije, ki vsebuje dve sestavini, humani protein, ki koagulira, in humani trombin, ter je bilo odobreno v postopku z medsebojnim priznavanjem, v katerem je bila referenčna država članica Združeno kraljestvo.

Fibrinogenska sestavina zdravila Quixil vsebuje tudi traneksamično kislino. Zdravilo Quixil je indicirano kot podporno zdravljenje v kirurgiji za izboljšanje hemostaze, kadar standardne kirurške tehnike ne zadoščajo. Zdravilo se bodisi nakapa ali naprši na tkivo v majhnih odmerkih. Če je treba zdravilo napršiti, je treba s CO₂ pod tlakom ali s stisnjenim zrakom uporabiti regulator tlaka.

Od leta 2008 do maja 2012 so poročali o štirih primerih življenjsko nevarne zračne embolije ob naprstitvi zdravila Quixil (od katerih je ena imela smrtni izid, pri čemer zdravilo sploh ni bilo uporabljeno). V enakem obdobju so poročali o štirih primerih (od katerih sta dva imela smrtni izid) ob naprstitvi zdravila Evicel, fibrinskega tesnilnega sredstva druge generacije, ki je bilo odobreno po centraliziranem postopku leta 2008. Trombinska sestavina zdravila Evicel je identična trombinski sestavini zdravila Quixil, vendar se fibrinogenska sestavina zdravila Evicel od fibrinogenske v zdravilu Quixil razlikuje predvsem v tem, da ne vsebuje traneksamične kisline.

Kljub ukrepom za zmanjšanje tveganja, ki so bili sprejeti med avgustom 2010 in začetkom leta 2011 za zdravila Quixil in Evicel, vključno z: 1) neposrednim obvestilom zdravstvenim delavcem glede sprememb v označevanju zdravila, 2) obvestilom o varnosti v praksi za regulator tlaka, vključno z navodili za uporabo in 3) posodobljenimi programi usposabljanja strank, so po naprstitvi zdravila Evicel poročali o dveh novih primerih zračne embolije (en primer z nesmrtnim izidom avgusta 2011 in primer s smrtnim izidom januarja 2012) (med postopkom napotitve pa so poročali še o tretjem primeru).

Glede na navedeno je Evropska komisija 21. maja 2012 začela postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004, v katerem je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) pozvala, naj prouči zgornje pomisleke in njihov vpliv na razmerje med koristmi in tveganji za zdravilo Evicel ter predloži svoje mnenje o ukrepih, potrebnih za zagotavljanje varne in učinkovite uporabe zdravila Evicel in o tem, ali se lahko dovoljenje za promet za to zdravilo ohrani ali pa ga je treba spremeniti, začasno umakniti oziroma preklicati. Potem je regulativna agencija Združenega kraljestva za zdravila 24. maja 2012 sprožila postopek v skladu s členom 31, s katerim je odbor CHMP zaprosila, naj opravi enako presojo za druga fibrinska tesnilna sredstva, ki so na voljo v EU, vključno z zdravilom Quixil.

Znanstvena razprava

Odbor CHMP je glede učinkovitosti fibrinskih tesnilnih sredstev v pršilu ocenil razpoložljive informacije, vključno s podatki, ki jih je predložil imetnik dovoljenja 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 zdravila Quixil za odobrene indikacije.

Glede varnosti je poudaril, da je glavno tveganje pri fibrinskih tesnilnih sredstvih v pršilu tveganje za zračno/plinsko embolijo zaradi zraka/plina, ki vstopi v ožilje. Zato je menil, da je pravilna uporaba fibrinskih tesnilnih sredstev nujna za zmanjšanje tega tveganja in svojo presojo usmerila na določanje ukrepov, potrebnih in zadostnih za zmanjšanje tega tveganja na najnižjo raven.

Odbor je pregledal vse primere plinske embolije, o katerih so poročali ob uporabi fibrinskih tesnilnih sredstev v pršilu. Analiza poročil o primerih je pokazala, da je do simptomatske

zračne/plinske embolije prišlo samo, kadar se niso upoštevala navodila za uporabo; v vseh drugih primerih je šlo za neupoštevanje vsaj ene od veljavnih smernic o nanosu pršila zdravila Quixil z uporabo plina pod tlakom:

1. neustrezna razdalja od površine tkiva,
2. previsok tlak,
3. uporaba na odprtih žilah ali v zelo ožiljenih telesnih votlinah, kot je npr. kostni mozeg.

V enem od primerov z zdravilom Quixil je prišlo do zračne embolije s smrtnim izidom zaradi uporabe zraka pod tlakom, ki so ga uporabili za sušenje območja z rano, zdravila pa sploh niso uporabili. Odbor CHMP je izpostavil, da je treba kirurge in kirurško osebje seznaniti z ustreznimi načini doseganja čim bolj suhe površine tkiva (npr. z uporabo kompres, tamponov ali uporabo sesalnih naprav med postopkom).

Med postopkom v skladu s členom 31 je Odbor opozoril tudi na nov primer plinske embolije, o katerem so poročali pri zdravljenju Evicel med lasersko prostatektomijo. Zdravilo Evicel se je napršilo anterolateralno z regulatorjem tlaka z N₂ (dušik) v enkratnem dvosekundnem odmerku na površino, ki je obsegala približno 2½ do 3 centimetre, z znižanim tlakom 8 (osem) PSI. Do tega primera je prišlo med kliničnim preskušanjem in izpostavlja težave ob uporabi fibrinskih tesnilnih sredstev v pršilu med endoskopskimi postopki, kadar ni vedno mogoče natančno oceniti razdalje (kot npr. 4 cm) med pršenjem. Posledično lahko pride do plinske embolije tudi ob znižanem tlaku.

Odbor CHMP je opozoril, da je zaradi razlike v sestavi med zdraviloma Quixil in Evicel zdravilo Quixil bolj viskozno, zaradi česar je za njegovo napršitev potrebna večja sila. Območje tlaka je tako pri zdravljenju Quixil višje (2,0–2,5 bara) kot območje tlaka pri zdravljenju Evicel (1,0–1,7 bara). Opozoril je tudi, da je lahko hitrost plina v sistemih fibrinskih tesnilnih sredstev v pršilu kljub priporočenim različnim nastavitvam regulatorja tlaka podobno. Sklenil je tudi, da dokazi ne zadoščajo za utemeljitev višjega tveganja za zračno embolijo z zdravilom Quixil (v primerjavi z zdravilom Evicel) zaradi drugačnega območja tlaka, ki je potreben za uporabo zdravila Quixil.

Na zahtevo odbora CHMP je bil v oktobru 2012 sklican sestanek začasne strokovne svetovalne skupine, na katerem so strokovnjaki razpravljali o koristih fibrinskih tesnilnih sredstev v pršilu ter o ukrepih za zmanjšanje možnih tveganj, še zlasti tveganja za zračno embolijo. Strokovnjaki so se strinjali, da je uporaba fibrinskih tesnilnih sredstev v pršilu priporočljiva pri kirurških krvavitvah velike površine z mezenjem krvi, kadar bi neuporaba fibrinskih tesnilnih sredstev v pršilu povzročila povečano uporabo drugih krvnih produktov, kar bi povečalo tveganje za zaplete. Strokovnjaki so se soglasno strinjali, da tveganje za zračno embolijo ni povezano s samim zdravilom, pač pa z zasnovo pripomočka in njegovo napačno uporabo v praksi. Menili so, da je treba kot varnostni ukrep za bistveno nižje tveganje plinske embolije namesto zraka uporabiti CO₂, saj ima CO₂ večjo topnost v krvi. Poleg tega je treba pripomoček zasnovati s posebnim krmilnikom plinskega tlaka, ki bi se uporabljal s pršilnikom in z omejitvijo, ki ne bi preseгла najvišjega priporočenega optimalnega tlaka. Priporočili so tudi primerno gradivo za izobraževanje in usposabljanje zdravstvenih delavcev za pravilno uporabo zdravila (ob priporočenih razdalji in tlaku za napršitev).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je na zahtevo odbora CHMP predložil tudi odgovore za razpravo o utemeljenosti in izvedljivosti ukrepov za zmanjšanje tveganja, ki bi jih lahko uvedli za izboljšanje razmerja med koristmi in tveganji napršitve zdravila Quixil.

V zaključku je odbor CHMP po preučitvi vseh razpoložljivih podatkov, odgovorov imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in ob upoštevanju priporočil začasne svetovalne skupine ugotovil ter odobril številne ukrepe za zmanjšanje tveganja, ki jih bo uvedel imetnik dovoljenja za promet z zdravilom za zmanjšanje tveganja za zračno/plinsko embolijo, povezano s fibrinskimi tesnilnimi sredstvi v pršilu. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je bil zlasti naprošen, naj pristojnim nacionalnim organom predloži strategijo obvladovanja tveganja na ravni EU, kar vključuje varnostni zadržek glede plinske embolije in zagotovi, da bodo vsi uporabniki zdravila v pršilu prejeli ustrezno izobraževalno gradivo o

pravilni uporabi zdravila ter jim bo omogočen dostop do programa usposabljanja, v okviru katerega bodo poučeni o vsebini navedenega izobraževalnega gradiva. Zagotoviti mora tudi, da bodo vsi uporabniki tega zdravila v pršilu prejeli oznake za regulator tlaka, ki opozarjajo na pravilen tlak in razdaljo pri odprti kirurški tehniki, opozorilno kartico, ki opozarja na pravilen tlak in razdaljo pršenja pri odprti kirurški tehniki, in rumen kartonček za namestitev na zračno cev pripomočka, ki bo vseboval navodilo za uporabo. Ne nazadnje se lahko zdravilo naprši le z ogljikovim dioksidom pod tlakom in z regulatorjem tlaka, ki omeji najvišji tlak na 2,5 bara.

Glede klinične uporabe zdravila je bil odbor CHMP na podlagi zadnjega primera zračne embolije, o katerem so poročali med postopkom endoskopije, pri katerem je bila kirurgova vidljivost površine tkiva omejena, mnenja, da je pršenje zdravila Quixil primerno le v okoliščinah, kadar je mogoče razdaljo pršenja natančno oceniti. Pršenje zdravila Quixil v endoskopskih postopkih mora biti zato kontraindicirano. Kirurgom je treba dati jasna navodila glede priporočenih razdalj in tlakov ter plina pod tlakom, ki naj ga uporabljajo, uporaba zdravila pa mora biti omejena na izkušene kirurge, ki so bili usposobljeni za uporabo zdravila Quixil. Uporabiti je treba ustrezne načine za doseganje čim bolj suhe površine tkiva, med pršenjem zdravila Quixil pa je treba spremljati spremembe v krvnem tlaku, srčnem utripu, nasičenosti s kisikom ter CO₂ v izdihanem zraku ob koncu izdiha zaradi možnega pojava zračne ali plinske embolije. Odbor CHMP je v skladu s tem pregledal informacije o zdravilu Quixil, da bi zagotovil varno in učinkovito uporabo zdravila Quixil (glejte Prilogo III). Uvedene so bile tudi manjše spremembe v oblikovanju.

Odbor CHMP se je dogovoril tudi o neposrednem obvestilu za zdravstvene delavce (DHPC – Direct Healthcare Professional Communication), da bi jim sporočil izid tega pregleda. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je potrdil, da je maja 2012 v Evropi prenehal dobavljati zdravilo Quixil in da je majhno število enot zdravila Quixil na voljo še v Franciji in Italiji. Odbor CHMP se je strinjal, da morajo neposredno obvestilo za zdravstvene delavce prejeti vsi uporabniki zdravila Quixil v Franciji in v Italiji najkasneje do 30. novembra 2012.

Razmerje med koristmi in tveganji

Po preučitvi vseh razpoložljivih podatkov, vključno z odgovori imetnika dovoljenja za promet z zdravilom v pisni obliki in v obliki ustnega pojasnila ter zaključki srečanja začasne strokovne skupine je CHMP sklenil, da ostaja razmerje med koristmi in tveganji zdravila Quixil kot podpornega zdravljenja v kirurgiji za izboljšanje hemostaze, kadar standardne kirurške tehnike niso zadostne, ostaja pozitivno v normalnih pogojih uporabe, v skladu s spremembami informacij o zdravilu (glejte Prilogo III), skupaj z odobrenimi ukrepi za zmanjšanje tveganja (glejte Prilogo IV) in z dogovorjenim neposrednim obvestilom za zdravstvene delavce.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je upošteval postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES o tesnilnih raztopinah, ki vsebujejo fibrinogen, odobrenih za uporabo s pršenjem, vključno z zdravilom Quixil.
- Odbor je pregledal vse podatke, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet v pisni obliki in v obliki ustnega pojasnila, ter zaključke sestanka začasne strokovne svetovalne skupine.
- Odbor je proučil vse primere zračne embolije, povezane z napršitvijo zdravila Quixil, o katerih so poročali, in sklenil, da predhodno sprejeti ukrepi za zmanjšanje tveganja ne zadoščajo za odpravo ugotovljenega tveganja za zračno embolijo, povezano z napršitvijo zdravila Quixil.
- CHMP je soglašal s številnimi dodatnimi ukrepi za zmanjšanje tveganja, vključno s spremembami informacij o zdravilu glede uporabe zdravila ter tudi z izobraževalnim gradivom

in usposabljanjem, ki se morajo zagotoviti za uporabnike zdravila, v katerih bo ustrezno obravnavano ugotovljeno tveganje za zračno embolijo.

- Odbor je posledično sklenil, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravila Quixil kot podpornega zdravljenja v kirurgiji za izboljšanje hemostaze, kadar standardne kirurške tehnike niso zadostne, pozitivno v normalnih pogojih uporabe, v skladu z odobrenimi ukrepi za zmanjšanje tveganja, vključno s spremembami informacij o zdravilu,

je odbor CHMP priporočil spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom, navedenimi v Prilogi I, v skladu s spremembami povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo, določenih v Prilogi III, in pod pogoji, določenimi v Prilogi IV.