

Anexo I

**Lista das denominações, formas farmacêuticas, dosagens dos
medicamentos, vias de administração, titulares da autorização de
introdução no mercado nos estados-membros**

Estado Membro (no EEE)	Titular da autorização de introdução no mercado	Nome inventado	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
Dinamarca	OmrixBiopharmaceuticals S.A., Chaussee de Waterloo 200, B-1640 Rhode-St-Genese Bélgica	Quixil	Fibronectina, humana: 30 mg Fibrinogénio humano: 30 mg Cloridrato de arginina: 19 mg Ácido tranexâmico: 95 mg Glicina: 7,9 mg Cloreto de sódio: 7 mg	Solução para cola para tecidos	Aplicação intralesional
França	OMRIX Biopharmaceuticals S.A. Chaussée de Waterloo 200 1640 Rhode-St-Genèse Bélgica	QUIXIL solução para cola para tecidos	1º Componente (BAC) Fibrinogénio-Fibronectina: 40 mg/ml–60 mg/ml Ácido tranexâmico: 85 mg/ml–105 mg/ml 2º Componente (Trombina) Trombina: 800 IU/ml–1200 IU/ml Cloreto de cálcio: 5,6 mg/ml–6,2 mg/ml	Solução para cola para tecidos	Aplicação epilesional
Itália	OMRIX Biopharmaceuticals S.A. Chaussée de Waterloo 200 1640 Rhode-St-Genèse Bélgica	QUIXIL	Fibrinogénio e Fibronectina: 40 mg/ml–60 mg/ml Ácido tranexâmico: 85 mg/ml–105 mg/ml Trombina: 800 IU/ml–1200 IU/ml Cloreto de cálcio: 5,6 mg/ml–6,2 mg/ml	Solução para cola para tecidos	Aplicação epilesional
Reino Unido	OmrixBiopharmaceuticals S.A., Chaussee de Waterloo 200, B-1640 Rhode-St-Genese Bélgica	Quixil	Concentrado de proteína coagulável: 50 mg/ml Trombina: 1000 UI/ml Cloreto de cálcio: 5,9 mg/ml Ácido tranexâmico: 95 mg/ml	Solução para cola para tecidos	Aplicação epilesional

Anexo II

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

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica de Quixil

Antecedentes

O Quixil é uma cola para tecidos de fibrina de primeira geração que contém dois componentes, a proteína de coagulação humana e a trombina humana, e que foi aprovada por meio do procedimento de reconhecimento mútuo, com o Reino Unido como Estado-Membro de referência.

O componente de fibrinogénio do Quixil também contém ácido tranexâmico. O Quixil está indicado como tratamento de apoio em cirurgia, quando as técnicas cirúrgicas padrão são insuficientes, para melhorar a hemostase. Pode ser aplicado gota a gota no tecido ou pulverizado no tecido com jatos curtos. Se a pulverização for necessária, deve ser utilizado um regulador de pressão com CO₂ pressurizado ou ar comprimido.

De 2008 a maio de 2012, foram notificados quatro casos de embolia gasosa potencialmente fatal após a aplicação por pulverização do Quixil (um dos quais teve um desfecho fatal mas sem a administração de qualquer produto). No mesmo período, foram notificados 4 casos (dois dos quais tiveram um desfecho fatal) após a aplicação por pulverização do Evicel, uma cola para tecidos de fibrina de segunda geração, aprovado por meio do procedimento centralizado em 2008. O componente de trombina do Evicel é idêntico ao componente de trombina do Quixil, mas o componente de fibrinogénio do Evicel difere do componente de fibrinogénio do Quixil principalmente devido ao facto de não conter ácido tranexâmico.

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 (e um terceiro caso durante o 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, em 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, em 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, incluindo o Quixil.

Discussão científica

Relativamente à eficácia das colas para tecidos de fibrina pulverizáveis, o CHMP avaliou as informações disponíveis, incluindo os dados apresentados pelo titular da 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 do Quixil nas indicações aprovadas.

Em termos de segurança, o CHMP constatou que o risco principal associado às colas para tecidos de fibrina pulverizáveis é o risco de embolia causada por ar/gás devido à entrada de ar/gás 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. A análise das notificações de casos veio mostrar que a embolia sintomática causada por gás/ar só ocorrera 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 do Quixil 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 ocorreu durante um ensaio clínico e vem evidenciar os problemas relacionados com a aplicação de colas para tecidos de fibrina pulverizáveis durante procedimentos endoscópicos, quando nem sempre é exequível determinar as distâncias (como 4 cm) com exatidão durante a pulverização. Como resultado, pode ocorrer embolia gasosa mesmo com uma pressão reduzida.

O CHMP constatou que a diferença a nível da composição entre o Quixil e o Evicel resulta numa viscosidade mais elevada do Quixil, o que, por sua vez, tem a consequência de implicar uma maior força para a aplicação por pulverização do Quixil. Por conseguinte, o intervalo de pressão para o Quixil é mais elevado (2,0-2,5 bar) do que o aplicado ao Evicel (1,0-1,7 bar). O CHMP registou que, apesar das diferentes definições recomendadas para o regulador de pressão, os sistemas de pulverização das colas para tecidos de fibrina podem ter uma velocidade de gás semelhante. Adicionalmente, o CHMP concluiu que existe evidência insuficiente que consubstancie um risco maior de embolia por ar para o Quixil (relativamente ao Evicel) devido ao diferente intervalo de pressão necessário para o Quixil.

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).

O titular da AIM forneceu 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 Quixil em aplicação por pulverização.

Em conclusão, depois de considerar os dados disponíveis, as respostas do titular da AIM e tomar em linha de conta 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 causada por ar/gás associado às colas para tecidos de fibrina pulverizáveis. Mais especificamente, foi solicitado ao titular da AIM que submetesse um plano de gestão dos riscos da UE às autoridades nacionais competentes que incluía a preocupação de segurança de embolia gasosa e que garanta que todos os utilizadores da aplicação por pulverização recebem material informativo adequado acerca da utilização correta do produto e sejam submetidos a um programa de formação que ensine o conteúdo do material mencionado. Adicionalmente, o titular da AIM deve garantir que todos os utilizadores da aplicação por pulverização deste produto recebem etiquetas para o regulador de pressão que informem acerca da pressão e distância corretas em cirurgia aberta, uma cartão de advertência que informe acerca da pressão e distância corretas para a aplicação por pulverização para a cirurgia aberta e uma etiqueta amarela, a ser colocada no tubo flexível de ar do dispositivo, que forneça instruções de utilização. Por último, o produto só deve ser pulverizado utilizando gás de dióxido de carbono pressurizado e com um regulador de pressão que atinja a pressão máxima a 2,5 bar.

Relativamente à utilização clínica do produto, o CHMP considerou que, com base no último caso de embolia gasosa notificado durante um procedimento endoscópico, em que o cirurgião teve uma visibilidade limitada da superfície do tecido, a utilização do Quixil por aplicação por pulverização só deveria ser considerada no caso de ser possível determinar com exatidão a distância de pulverização. Por conseguinte, a pulverização do Quixil nos procedimentos endoscópicos deveria ser contraindicado. 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 do Quixil. Devem ser empregues meios adequados para alcançar uma superfície tecidual 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 do Quixil por pulverização devido à possibilidade de ocorrência de embolia gasosa. O CHMP reviu a informação do medicamento do Quixil em conformidade, de modo a assegurar uma utilização segura e eficaz do Quixil (ver Anexo III). Foram também introduzidas alterações menores de formatação.

Por último, 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 titular da AIM confirmou que o envio do Quixil na Europa cessou em maio de 2012, só existindo disponível um número muito reduzido de unidades do Quixil em França e Itália. O CHMP concordou que a DHPC deve ser divulgada a todos os utilizadores do Quixil em França e em Itália, o mais tardar até 30 de novembro de 2012.

Relação risco-benefício

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 Quixil, como tratamento de apoio em cirurgia, quando

as técnicas cirúrgicas padrão são insuficientes, para melhorar a hemostase, mantém-se 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.

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

Considerando que

- O Comité teve em conta 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, incluindo o Quixil;
- O Comité analisou 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 do Quixil em aplicação por pulverização que foram notificados e concluiu que as medidas de minimização dos riscos previamente implementadas eram insuficientes para mitigar o risco identificado de embolia gasosa associado à utilização do Quixil em aplicação por pulverização;
- O CHMP acordou uma série de medidas adicionais de minimização dos riscos, incluindo alterações da informação do medicamento relativamente à utilização do produto bem como material informativo e formação a serem fornecidos aos utilizadores do produto, que abordassem adequadamente o risco identificado de embolia gasosa;
- O Comité, consequentemente, concluiu que a relação risco-benefício do Quixil como tratamento de apoio em cirurgia, quando as técnicas cirúrgicas padrão são insuficientes, para melhorar a hemostase 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 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.

Anexo III

Correcções a incluir nas secções relevantes do resumo das características do medicamento e folheto informativo

NOTA:

Este Resumo das Características do Medicamento, rotulagem e folheto informativo são consequência do procedimento de referência relacionado com esta decisão da Comissão.

As informações do produto podem ser subsequentemente actualizadas pelas autoridades competentes do Estado Membro, em ligação com o Estado Membro de Referência, conforme adequado, de acordo com os procedimentos estabelecidos no Capítulo 4 do Título III da Directiva 2001/83/CE.

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO (RCM)

Foram feitas as seguintes alterações ao RCM de Quixil:

4.2 Posologia e modo de administração

O texto desta secção deve ser lido da seguinte forma:

“A utilização de Quixil é restrita a cirurgiões com experiência e que tenham recebido treino na utilização de QUIXIL.”

4.2.2 Método e via de administração

O texto desta secção deve ser lido da seguinte forma:

“Para uso episódico.

Para evitar o risco de embolia gasosa potencialmente fatal, a pulverização de Quixil deve ser apenas efectuada com gás CO₂ pressurizado.

Em cirurgia aberta - para aplicação por pulverização de Quixil, deve ser utilizado um dispositivo regulador da pressão que administre uma pressão máxima igual ou inferior a 2,5 bar e utilize apenas gás de dióxido de carbono.

Antes de aplicar Quixil, deve secar-se a área da superfície da ferida utilizando as técnicas habituais (por exemplo, aplicação intermitente de compressas, utilização de dispositivos de aspiração).

O produto deve ser reconstituído e administrado apenas de acordo com as instruções e utilizando os dispositivos recomendados para este produto (ver Secção 6.6).

Consultar Secções 4.4 e 6.6 para recomendações específicas sobre como pulverizar, incluindo a pressão necessária, a distância entre o aplicador e o tecido.”

4.3 Contra-indicações

Deve acrescentar-se a seguinte contra-indicação no final da secção:

[...]

- *“Não se deve aplicar Quixil por pulverização em procedimentos endoscópicos.”*

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O texto seguinte:

- **“Ocorreram casos de embolia gasosa com a utilização de dispositivos de pulverização utilizando um regulador de pressão para administrar Quixil. Este fenómeno parece estar relacionado com a utilização do dispositivo de pulverização com pressões superiores às recomendadas e/ou em estreita proximidade com a superfície tecidual.**
Quando aplicar Quixil, utilizando um dispositivo de pulverização, a pressão deve estar dentro do intervalo recomendado pelo fabricante do dispositivo de pulverização. Na ausência de uma recomendação específica, a pressão não deve exceder 2.0 bars–2.5 bars. Quixil não deve ser pulverizado a uma distância inferior à recomendada pelo fabricante do dispositivo de pulverização. Na ausência de uma recomendação específica, Quixil não deve ser pulverizado a uma distância inferior a 10 cm–15 cm da superfície tecidual. Quando pulverizar Quixil, deve proceder à monitorização de alterações da pressão arterial, pulso, saturação de oxigénio e CO₂ no final da expiração, em virtude da possibilidade de ocorrência de embolia gasosa.
Quando se utilizarem pontas acessórias com este produto, devem ser seguidas as instruções de utilização das pontas.”

Deve ser substituído pelo seguinte texto, a negrito e sublinhado:

- **“Ocorreram casos de embolia gasosa potencialmente fatal com a utilização de dispositivos de pulverização utilizando um regulador de pressão para administrar Quixil. Este fenómeno parece estar relacionado com a utilização do dispositivo de pulverização com pressões superiores às recomendadas e/ou em estreita proximidade com a superfície tecidual.**

A aplicação de Quixil por pulverização deve apenas ser empregue se for possível avaliar com precisão a distância de pulverização, conforme recomendado pelo fabricante – não pulverizar a uma distância inferior à recomendada.

Quando aplicar Quixil utilizando um dispositivo de pulverização, certifique-se de que utiliza a pressão dentro do intervalo de pressões recomendado pelo fabricante do dispositivo de pulverização (ver a tabela na Secção 6.6 para as pressões e distância).

Quando pulverizar Quixil, deve proceder à monitorização de alterações da pressão arterial, pulso, saturação de oxigénio e CO₂ no final da expiração, em virtude da possibilidade de ocorrência de embolia gasosa (ver também Secção 4.2).”

4.8 Efeitos indesejáveis

Deve acrescentar-se o texto seguinte ao final da secção, antes da última frase, conforme se mostra em baixo:

[...]

“Ocorreram casos de embolia gasosa potencialmente fatal com a utilização de dispositivos de pulverização utilizando um regulador de pressão para administrar Quixil. Este fenómeno parece estar relacionado com a utilização do dispositivo de pulverização com pressões superiores às recomendadas e/ou em estreita proximidade com a superfície tecidual.”

Para a segurança relacionada com agentes transmissíveis, ver 4.4.

6.4 Precauções especiais de conservação

O texto deve ser o seguinte:

“Conservar a $\leq -18^{\circ}\text{C}$. Manter os frascos dentro da embalagem exterior para proteger da luz. Não voltar a congelar.

Depois de descongelados, os frascos não abertos podem ser armazenados a uma temperatura de 2°C a 8°C ao abrigo da luz, durante um período máximo de 30 dias.

Depois de BAC e Trombina serem colocados no dispositivo aplicador, têm de ser utilizados imediatamente.”

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

- **Manuseamento**

[...]

Aplicação por Pulverização

A secção inteira deve ser a seguinte, a negrito e sublinhado onde indicado:

“Para evitar o risco de embolia gasosa potencialmente fatal, Quixil deve ser pulverizado apenas com gás CO₂ pressurizado.

Quando aplicar Quixil utilizando um dispositivo de pulverização, certifique-se de que utiliza uma pressão e distância dentro dos intervalos recomendados pelo fabricante (ver Secção 4.4)

Ligue o tubo curto do dispositivo aplicador à ponta “luerlock” macho do tubo comprido de gás. Ligue o fecho “luerlock” fêmea do tubo de gás (com o filtro bacteriostático) a um regulador da pressão. O regulador de pressão deve ser utilizado de acordo com as instruções do fabricante.

Quando aplicar Quixil utilizando um dispositivo de pulverização, certifique-se de que utiliza uma pressão e distância dentro dos intervalos recomendados pelo fabricante, da seguinte forma:

Cirurgia	Pulverizado r a ser utilizado	Pontas de aplicador a serem utilizadas	Regulador de pressão a ser utilizado	Distância recomendada do tecido- alvo	Pressão de pulverização recomendada
Cirurgia aberta	Dispositivo aplicador Quixil	Ponta amarela flexível de 6 cm	Regulador de pressão Omrix	10 cm–15 cm	2,0 bar– 2,5 bar

O produto deve ser depois pulverizado sobre a superfície do tecido com jactos curtos (0,1 ml–0,2 ml) de modo a formar uma camada fina e uniforme. Quixil forma uma película transparente sobre a área de aplicação.

Quando pulverizar Quixil, deve proceder à monitorização de alterações da pressão arterial, pulso, saturação de oxigénio e CO₂ no final da expiração, em virtude da possibilidade de ocorrência de embolia gasosa (ver Secções 4.2 e 4.4)."

A solução deve ser transparente ou ligeiramente opalescente. Não utilize soluções turvas ou com depósito."

FOLHETO INFORMATIVO

Devem ser feitas as seguintes alterações ao folheto informativo de Quixil:

2. ANTES DE SER TRATADO COM QUIXIL

Não utilize Quixil:

Deve acrescentar-se o seguinte texto ao final da secção:

[...]

- "Quixil não deve ser usado em cirurgia endoscópica ou para cirurgia laparoscópica."

Tome especial cuidado com Quixil:

O texto seguinte:

- **"Ocorreram casos de embolia gasosa com a utilização de dispositivos de pulverização utilizando um regulador de pressão para administrar Quixil. Este fenómeno parece estar relacionado com a utilização do dispositivo de pulverização com pressões superiores às recomendadas e/ou em estreita proximidade com a superfície tecidual. Quando aplicar Quixil utilizando um dispositivo de pulverização, certifique-se de que utiliza a pressão dentro do intervalo de pressões recomendado pelo fabricante do dispositivo de pulverização. Na ausência de uma recomendação específica, evite utilizar pressões acima de 2.0 bars–2.5 bars. Não pulverize a uma distância inferior à recomendada pelo fabricante do dispositivo de pulverização. Na ausência de uma recomendação específica, evite pulverizar a uma distância inferior a 10 cm–15 cm da superfície do tecido. Quando pulverizar Quixil, deve proceder à monitorização de alterações da pressão arterial, pulso, saturação de oxigénio e CO₂ no final da expiração, em virtude da possibilidade de ocorrência de embolia gasosa."**

Quando se utilizarem pontas acessórias com este produto, devem ser seguidas cuidadosamente as respectivas instruções de utilização."

Deve ser substituído pelo seguinte texto, a negrito e sublinhado, onde indicado

- **"Ocorreram casos de embolia gasosa potencialmente fatal (entrada de ar na circulação sanguínea, o que pode ser grave ou potencialmente fatal) com a utilização de dispositivos de pulverização utilizando um regulador de pressão para administrar Quixil. Este fenómeno parece estar relacionado com a utilização do dispositivo de**

pulverização com pressões superiores às recomendadas e/ou em estreita proximidade com a superfície tecidular.

Os dispositivos de pulverização e as pontas acessórias são fornecidos com instruções de utilização com recomendações sobre intervalos de pressão e proximidade com a superfície tecidular. Para evitar o risco de embolia gasosa potencialmente fatal, recomenda-se ao cirurgião que proceda à pulverização de Quixil utilizando apenas gás CO₂ pressurizado.

Quando se pulverizar Quixil, será efectuada monitorização de alterações da pressão arterial, pulso, saturação de oxigénio e CO₂ no final da expiração, em virtude da possibilidade de ocorrência de embolia gasosa.

Quando se utilizarem pontas acessórias com este produto, devem ser seguidas cuidadosamente as respectivas instruções de utilização.”

3. COMO UTILIZAR QUIXIL

O texto seguinte:

“Quixil só deve ser usado por cirurgiões experientes.

Quando aplicar Quixil utilizando um dispositivo de pulverização, certifique-se de que utiliza apenas a pressão dentro do intervalo recomendado pelo fabricante do dispositivo de pulverização. Na ausência de uma recomendação específica, evite utilizar pressões acima de 2,0 bars–2,5 bars. Não pulverize a uma distância inferior à recomendada pelo fabricante do dispositivo de pulverização. Na ausência de uma recomendação específica, evite pulverizar a uma distância inferior a 10 cm–15 cm da superfície tecidular. Quando pulverizar Quixil, deve proceder à monitorização de alterações da pressão arterial, pulso, saturação de oxigénio e CO₂ no final da expiração, em virtude da possibilidade de ocorrência de embolia gasosa.”

Deve ser substituído pelo seguinte texto, a negrito e sublinhado, onde indicado

“A utilização de Quixil é restrita a cirurgiões experientes que tenham recebido treino na utilização de QUIXIL.

Antes de aplicar Quixil, deve secar-se a área da superfície da ferida utilizando as técnicas habituais (por exemplo, aplicação intermitente de compressas, cotonetes, utilização de dispositivos de aspiração).

Quando aplicar Quixil utilizando um dispositivo de pulverização, certifique-se de que utiliza uma pressão e distância dentro dos intervalos recomendados pelo fabricante, da seguinte forma:

<i>Cirurgia</i>	<i>Pulverizado r a ser utilizado</i>	<i>Pontas de aplicador a serem utilizadas</i>	<i>Regulador de pressão a ser utilizado</i>	<i>Distância recomendada do tecido- alvo</i>	<i>Pressão de pulverização recomendada</i>
<i>Cirurgia aberta</i>	<i>Dispositivo aplicador Quixil</i>	<i>Ponta amarela flexível de 6 cm</i>	<i>Regulador de pressão Omrix</i>	<i>10 cm–15 cm</i>	<i>2,0 bar–2,5 bar</i>

Quando pulverizar Quixil, deve proceder à monitorização de alterações da pressão arterial, pulso, saturação de oxigénio e CO₂ no final da expiração, em virtude da possibilidade de ocorrência de embolia gasosa.”

Anexo IV

Condições para as Autorizações de Introdução no Mercado

Condições da Autorização de Introdução no Mercado

O titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) apresentará à autoridade nacional competente, no prazo de um mês a contar da decisão da Comissão Europeia relativa a este procedimento (EMA/H/A-31/1337), um plano de gestão dos riscos da UE para o produto de acordo com as Boas Práticas de Vigilância da UE, o que inclui a preocupação de segurança referente a embolia gasosa.

O titular da AIM garantirá que, no momento da decisão da Comissão Europeia relativa a este procedimento (EMA/H/A-31/1337), todos os utilizadores da aplicação por pulverização deste produto recebem material informativo. Este material fornecerá informações sobre os seguintes pontos:

- risco de embolia gasosa potencialmente fatal se o produto for incorretamente pulverizado;
- utilização apenas de CO₂ pressurizado;
- restrição à cirurgia aberta;
- pressão e distância corretas relativamente ao tecido;
- requisito para secar a ferida utilizando técnicas padrão (por exemplo, aplicação intermitente de compressas, tampões e dispositivos de aspiração) antes da utilização do produto;
- requisito para monitorizar de perto a tensão arterial, frequência de pulsação, saturação de oxigénio e CO₂ de fim de expiração ao pulverizar o produto, para deteção da ocorrência de embolia gasosa;
- o(s) regulador(es) que deve(m) ser utilizado(s), em conformidade com as recomendações do fabricante e as instruções de utilização incluídas no RCM.

O material incluirá o mais recente Resumo das Características do Medicamento e a secção intitulada “A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais de saúde” do mais recente folheto informativo.

O titular da AIM oferecerá um programa de formação a todos os utilizadores da aplicação por pulverização deste produto. O programa ensinará o conteúdo do referido material informativo.

O titular da Autorização de Introdução no Mercado acordará o conteúdo e formato exatos do material informativo e do programa de formação com a autoridade nacional competente.

O titular da AIM garantirá que, no prazo de três meses a contar da decisão da Comissão Europeia relativa a este procedimento (EMA/H/A-31/1337), todos os utilizadores da aplicação por pulverização deste produto recebem

- etiquetas para o regulador de pressão que informem acerca da pressão e distância corretas na cirurgia aberta,
- um cartão de advertência que informe acerca da pressão e distância corretas para a aplicação por pulverização para a cirurgia aberta,
- uma etiqueta amarela, a ser colocada no tubo flexível de ar do dispositivo, que forneça instruções de utilização. Se for fornecida enquanto parte do medicamento, a etiqueta deve ser incorporada na informação do medicamento através de um procedimento de alteração.

O titular da AIM garantirá que, no prazo de dois anos a contar da decisão da Comissão Europeia relativa a este procedimento (EMA/H/A-31/1337), o produto só é utilizado com um dispositivo regulador de pressão que forneça uma pressão máxima de 2,5 bar.