

Den 20. februar 2013
EMA/734308/2012 rev.1
EMA/H/C/000898/A20/18
EMA/H/A-31/1337

Spørgsmål og svar om gennemgangen af fibrinklæberne Evicel og Quixil, givet som spray

Resultatet af procedurerne i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 og artikel 31 i direktiv 2001/83/EF

Den 15. november 2012 afsluttede Det Europæiske Lægemiddelagentur en gennemgang af sikkerheden og virkningen af fibrinklæberne Evicel og Quixil, givet som spray, efter at der var indberettet tilfælde af gasemboli med disse lægemidler. Agenturets udvalg for lægemidler til mennesker (CHMP) konkluderede, at fordelene ved lægemidler, givet ved spraypåføring, fortsat er større end risiciene, men at der bør træffes passende foranstaltninger for at nedsætte risikoen for gasemboli til et minimum.

Hvad af fibrinklæbere?

Fibrinklæbere er lægemidler, der anvendes som vævsklæber (lim) under operationer for at nedsætte blødningen lokalt. De består af to opløsninger, hvoraf den ene indeholder fibrinogen, og den anden indeholder trombin, som begge er proteiner, der medvirker ved blodets størkning. Når de to opløsninger blandes sammen, nedbryder trombin fibrinogen til mindre enheder, der hedder fibrin. Fibrinet klumper derefter sammen til en fibrinklump, der medvirker til sårets heling ved at standse blødningen.

Fibrinklæbere kan påføres ved at dryppe eller spraye opløsningen på det blødende væv. Til påføring som spray anvendes på nuværende tidspunkt enten trykluft eller kuldioxid (CO₂).

Evicel er den eneste centralt godkendte fibrinklæber. Den blev godkendt i oktober 2008 og er til rådighed i 11 lande i EU ¹. Andre fibrinklæbere i EU er godkendt nationalt, herunder Quixil, Tisseel, Tissucol, Artiss og Beriplast P (og relaterede navne).

Hvorfor blev fibrinklæbere vurderet igen?

I august 2010 blev der truffet foranstaltninger til mindske af risikoen for gasemboli (gasbobler i blodet, som påvirker blodgennemstrømningen), efter at der var indberettet om fem tilfælde med Evicel eller Quixil efter påføring som spray. Foranstaltningerne bestod i, at der i produktinformationen blev

¹ Østrig, Danmark, Estland, Frankrig, Finland, Tyskland, Irland, Nederlandene, Spanien, Sverige og Det Forenede Kongerige samt Norge.

angivet det maksimale spraytryk, der må anvendes ved påføringen, og den anbefalede afstand fra vævsoverfladen. Siden da er der imidlertid indberettet yderligere tre tilfælde af gasemboli med Evicel som følge af utilstrækkelig afstand mellem applikatoren og vævet eller for højt spraytryk. Dette viser, at risikominimeringsforanstaltningerne ikke har været tilstrækkelige.

Europa-Kommissionen anmodede derfor i maj 2012 CHMP om at fremsætte en udtalelse om, hvorvidt det er nødvendigt med yderligere foranstaltninger for at garantere sikker anvendelse af Evicel og om, hvorvidt markedsføringstilladelsen for dette lægemiddel bør opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages i hele EU. Samtidig anmodede Det Forenede Kongeriges lægemiddelstyrelse CHMP om at foretage samme vurdering af Quixil og de øvrige fibrinklæbere, der er på markedet i EU.

Hvilke data gennemgik CHMP?

CHMP gennemgik de foreliggende sikkerhedsdata om fibrinklæbere fra kliniske undersøgelser, fra anvendelse efter markedsføring og fra den videnskabelige litteratur med særligt henblik på tilfælde af bekræftet eller formodet gasemboli. Udvalget gennemgik desuden de sprayanordninger, der anvendes med disse lægemidler, og fordelene ved at give fibrinklæbere ved spraypåføring. Udvalget rådførte sig derudover med en gruppe af eksperter i blodprodukter, hæmostase (standsning af blødning) og kirurgi.

Hvilke konklusioner traf CHMP?

CHMP bemærkede, at fibrinklæbere kan være livsreddende under visse omstændigheder, og at det anses for en fordel at påføre disse lægemidler som spray, når der optræder blødning fra store overflader under operationer. CHMP bemærkede desuden, at skønt gasemboli er sjælden, må der træffes yderligere foranstaltninger for at undgå denne livstruende risiko.

Efter vurdering af de aktuelt foreliggende data og den videnskabelige drøftelse i udvalget konkluderede CHMP, at fordelene ved Evicel og Quixil fortsat er større end risiciene, men at der bør indføres yderligere risikominimeringsforanstaltninger ved spraypåføring af disse lægemidler for at sikre, at de anvendes korrekt. Udvalget anbefalede:

- at Evicel og Quixil udelukkende spraypåføres ved hjælp af CO₂ i stedet for trykluft, fordi den større opløselighed af CO₂ i blodets mindsker risikoen for emboli,
- at ordlyden af produktoplysningerne skærpes og oplysningsmaterialet opdateres, så der giver klar og sammenhængende information til kirurgerne om det tryk og den afstand, der anbefales ved spraypåføring,
- at disse lægemidler ikke spraypåføres ved endoskopiske operationer (en mindre invasiv operationsteknik). Desuden skal der udvises forsigtighed under laparoskopi (en anden mindre invasiv operationsteknik) for at garantere, at den sikre mindsteafstand til vævene overholdes,
- at den virksomhed, der markedsfører Evicel og Quixil, sikrer, at disse produkter anvendes med trykregulatorer, hvis tryk ikke overstiger det maksimale nødvendige tryk til afgivelse af fibrinklæberen, og som er påført mærkater med de anbefalede værdier af tryk og afstand.

Samtlige ændringer af produktinformationen for Evicel er angivet [her](#), og for Quixil [her](#).

Udvalget vedtog desuden, at den virksomhed, der markedsfører disse lægemidler, skal udsende et brev til de pågældende sundhedspersoner i EU, hvor disse risikominimeringsforanstaltninger forklares.

CHMP er stadig i færd med at gennemgå fire andre fibrinklæbere: Tisseel, Tissucol, Artiss og Be-riplast P (og relaterede navne).

Hvilke anbefalinger gives der til kirurger?

- kirurgerne skal være opmærksomme på den potentielle risiko for gasemboli ved ukorrekt spraypåføring af Evicel og Quixil og træffe de nødvendige forholdsregler som beskrevet i de opdaterede produktoplysninger for disse lægemidler,
- Evicel og Quixil må kun spraypåføres ved hjælp af CO₂,
- Evicel og Quixil må ikke spraypåføres ved endoskopiske operationer,
- spraypåføring af Evicel eller Quixil må kun overvejes, hvis det er muligt at bedømme sprayafstanden nøjagtigt.

Europa-Kommissionen traf en afgørelse for Evicel den 13. februar 2013 og for Quixil den 20. februar 2013.