

Den 15. marts 2013
EMA/785380/2012 rev.1
EMA/H/A-31/1337

Spørgsmål og svar om gennemgangen af fibrinklæberne Tisseel, Tissucol, Artiss og Beriplast P (og relaterede navne), givet som spray

Resultatet af en procedure i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, som ændret

Den 13. december 2012 afsluttede Det Europæiske Lægemiddelagentur en gennemgang af sikkerheden og virkningen af fibrinklæberne Tisseel, Tissucol, Artiss og Beriplast P (og relaterede navne) efter betænkeligheder ved risikoen for gasemboli med disse lægemidler, når de gives som spray. Agenturets udvalg for lægemidler til mennesker (CHMP) konkluderede, at fordelene ved disse lægemidler fortsat er større end risiciene, men at der bør træffes passende foranstaltninger for at garantere sikker anvendelse af dem, når de påføres som spray under en operation.

Hvad er fibrinklæbere?

Fibrinklæbere er lægemidler, der anvendes som vævsklæber (lim) under operationer for at mindske 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 kaldes fibrin. Fibrinet klumper derefter sammen til en fibrinklump, der medvirker til sårets heling ved at standse blødningen.

I EU-medlemsstaterne er flere fibrinklæbere godkendt ved nationale procedurer. Disse er Quixil, Tisseel, Tissucol, Artiss og Beriplast P (og relaterede navne). Evicel er den eneste centralt godkendte fibrinklæber til påføring som spray.

Fibrinklæbere kan påføres ved at dryppe eller spraye opløsningen på det blødende væv. Til spraypåføring af Evicel, Quixil, Tisseel, Tissucol og Artiss anvendes på nuværende tidspunkt enten trykluft eller kuldioxid (CO₂). Til Beriplast P behøves ingen gasassisteret sprayanordning.

Hvorfor blev fibrinklæbere vurderet igen?

Efter indberetninger om tilfælde af gasemboli (gasbobler i blodet, der nedsætter blodgennemstrømningen) ved anvendelse af Evicel og Quixil anmodede Europa-Kommissionen i maj 2012 CHMP om at fremsætte en udtalelse om, hvorvidt markedsføringstilladelsen for Evicel burde opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages i hele EU. Samtidig anmodede Det Forenede Kongeriges lægemiddelstyrelse

se om en tilsvarende vurdering for Quixil og for de øvrige fibrinklæbere, der er godkendt i EU-lande, da det ikke kan udelukkes, at der er risiko for luftemboli med disse produkter. På grund af den store lighed mellem Evicel og Quixil afsluttede CHMP sin gennemgang af Evicel og Quixil i november 2012¹. De her givne konklusioner vedrører Quixil, Tisseel, Tissucol, Artiss og Beriplast P (og relaterede navne).

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 anvende 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 konstaterede, at i alle de iagttagne tilfælde af gasemboli med Evicel og Quixil var sprayanordningen blevet anvendt med et højere tryk end det anbefalede eller med tættere afstand til vævsoverfladen end anbefalet.

Da Beriplast P (og relaterede navne) ikke kræver gasassisteret sprayanordning, konkluderede CHMP, at der ikke er risiko for gasemboli med dette produkt, når det anvendes i henhold til produktoplysningerne og med den anbefalede anordning.

Vedrørende Tisseel, Tissucol og Artiss (og relaterede navne) konkluderede CHMP, at skønt risikoen for gasemboli ansås for at være meget lav, bør der indføres foranstaltninger til minimering af risikoen ved spraypåføring af disse lægemidler for at garantere sikker anvendelse af dem. Disse foranstaltninger er følgende:

- 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,
- den virksomhed, der markedsfører Tisseel, Tissucol og Artiss, sikrer, at disse produkter anvendes med trykregulatorer, der ikke afgiver højere tryk end det maksimale nødvendige tryk til spraypåføring af fibrinklæberen, og som er forsynet med mærkater med de anbefalede værdier af tryk og afstand,
- produktinformationen skal indeholde en advarsel om, at risikoen for gasemboli synes at være større, når fibrinklæbere spraypåføres med trykluft end med CO₂, og patienterne bør overvåges tæt for evt. tegn på gasemboli.

Alle ændringer af oplysningerne til læger og patienter er gengivet i deres helhed [her](#).

Udvalget vedtog desuden, at den virksomhed, der markedsfører Tisseel, Tissucol og Artiss, skal udsende et brev til de pågældende sundhedspersoner i EU med vigtige oplysninger om sikker anvendelse af disse lægemidler.

¹ Vedrørende resultatet af denne gennemgang henvises til:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Fibrinogen-containing_solutions_for_sealant_authorised_for_administration_by_spray_application/human_referral_000329.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

Hvilke anbefalinger gives der til kirurger?

- Kirurgerne skal være opmærksomme på den potentielle risiko for gasemboli ved ukorrekt spraypåføring af Tisseel, Tissucol og Artiss og træffe de nødvendige forholdsregler som beskrevet i de opdaterede produktoplysninger for disse lægemidler. Specielt gælder følgende ved spraypåføring af disse produkter:
 - de anbefalede trykværdier må ikke overskrides, og fibrinklæberen må ikke sprayes i kortere afstand end anbefalet,
 - patienterne skal overvåges tæt for eventuelle tegn på gasemboli (ved måling af blodtryk, puls og blodets ilt- og CO₂-indhold).
- Der er ingen risiko for gasemboli med Beriplast P, når det anvendes i overensstemmelse med produktoplysningerne og med den anbefalede anordning.

Europa-Kommissionen traf en afgørelse den 15. marts 2013.