

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung
der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung

Hintergrundinformationen

Zwischen 2008 und Mai 2012 wurden insgesamt acht Fälle lebensbedrohlicher Luftembolien (davon drei mit tödlichem Ausgang und ein Fall, in dem kein Arzneimittel angewendet worden war) mit der Sprühanwendung der Fibrinkleber Quixil und Evicel in Zusammenhang gebracht.

Zwischen August 2010 und Anfang 2011 wurden für Quixil und Evicel Maßnahmen zur Risikominderung eingeleitet, die Folgendes umfassten: 1) eine Information für die Fachkreise (*Direct Healthcare Professional Communication*) bezüglich einer Änderung an der Etikettierung der Arzneimittel, 2) eine Sicherheitsmitteilung bezüglich des Druckreglers einschließlich einer Änderung der Gebrauchsanweisung und 3) aktualisierte Kundens Schulungen. Dennoch wurden zwei neue Fälle von Luftembolien (sowie ein dritter Fall während des Befassungsverfahrens) nach Sprühanwendung von Evicel berichtet (ein Fall im August 2011, der nicht tödlich verlief, und ein Fall im Januar 2012, der tödlich verlief).

Demzufolge leitete die Europäische Kommission am 21. Mai 2012 ein Verfahren gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 ein und ersuchte den CHMP um eine Bewertung der oben genannten Bedenken und ihres Einflusses auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Evicel und um ein Gutachten über Maßnahmen, die für die Gewährleistung einer sicheren und wirksamen Anwendung von Evicel erforderlich sind, sowie zu der Frage, ob die Genehmigung für das Inverkehrbringen dieses Arzneimittels aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgezogen werden sollte. Daraufhin leitete die Arzneimittelzulassungsbehörde des Vereinigten Königreichs am 24. Mai 2012 ein Verfahren gemäß Artikel 31 ein und ersuchte den CHMP darum, für die anderen in der EU erhältlichen Fibrinkleber, d. h. für Quixil, Tissucol, Tisseel, Artiss, Beriplast P und zugehörige Bezeichnungen, die gleiche Bewertung vorzunehmen (siehe Anhang I).

Die Wirkstoffe dieser Arzneimittel variieren, wobei der Hauptunterschied in der antifibrinolytischen Komponente liegt. Beriplast P, Tisseel, Tissucol und Artiss enthalten Aprotinin, wohingegen Quixil Tranexamsäure enthält. Tisseel und Tissucol unterscheiden sich im Hinblick auf den Gehalt an Faktor XIII.

Die genehmigten Anwendungsgebiete für Tisseel/Tissucol und Beriplast P sind die „unterstützende Behandlung zur Verbesserung der Hämostase, wenn chirurgische Standardtechniken nicht ausreichend sind“ und zur „Förderung der Verklebung/Versiegelung oder als Nahtunterstützung“. Artiss wird als Gewebekleber zum Kleben/Versiegeln von subkutanen Geweben in der plastischen, rekonstruktiven und Verbrennungschirurgie bzw. als Ersatz oder Unterstützung von Nähten und Klammern angewendet. Darüber hinaus wird ARTISS zur Verbesserung der Hämostase an subkutanen Gewebeoberflächen angewendet.

Fibrinkleber können entweder durch Auftropfen oder Aufsprühen angewendet werden, wobei die Wahl des Verfahrens dem Chirurgen überlassen ist und von dem Schweregrad und der Fläche der Blutung, die erwartet oder angetroffen werden, und der Entfernung der Blutungsfläche abhängig ist. Wenn sie aufgesprüht werden, wird die Spritze, die die Fibrin- und Thrombin-Komponenten enthält, gewöhnlich über einen Druckregler an eine Gaszufuhr angeschlossen, wodurch auch eine ausreichend feine und gleichmäßige Zerstäubung erzielt wird.

Obwohl in der derzeitigen Etikettierung des Arzneimittels Gebrauchsanweisungen bezüglich des einzustellenden Drucks und des während des Aufsprühens einzuhaltenen Abstands zum blutenden Gewebe enthalten sind, um ein Einpressen von Gas in das Gefäßsystem und das Risiko einer Luftembolie zu vermeiden, bestehen Bedenken, dass diese Anweisungen nicht immer befolgt werden, was mit einem Risiko für Luftembolien einhergeht.

Am 15. November 2012 schloss der CHMP die Überprüfung von Quixil (über das vier Fälle lebensbedrohlicher Luftembolien berichtet wurden) ab und kam überein, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Quixil als unterstützende Behandlung zur Verbesserung der Hämostase bei Operationen, bei denen chirurgische Standardverfahren nicht ausreichend sind, unter normalen Anwendungsbedingungen vorbehaltlich der Änderungen der Produktinformationen und der Einführung von Maßnahmen zur Risikominimierung, welche die Bereitstellung von Schulungsmaterialien und Schulungen für die Anwender des Arzneimittels umfassen, positiv ist.

Der CHMP schloss auch für Evicel eine Überprüfung gemäß Artikel 20 ab. Der Ausschuss kam überein, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Evicel unter normalen Anwendungsbedingungen positiv ist, vorausgesetzt, es werden ähnliche Maßnahmen zur Risikominimierung (einschließlich Änderungen der Produktinformationen) wie für Quixil eingeführt.

Dieser Bericht berücksichtigt nur die Bewertung von Tisseel/Tissucol, Artiss und Beriplast P.

Wissenschaftliche Diskussion

In Bezug auf die Wirksamkeit sprühbarer Fibrinkleber beurteilte der CHMP die verfügbaren Informationen einschließlich der von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen eingereichten Daten. Der CHMP nahm auch zur Kenntnis, dass Evidenz für den Bedarf der Anwendung der Kombinationssprühkleber in Situationen zu bestehen scheint, in denen es an einer ausgedehnten Fläche zu einem bedeutenden Blutverlust kommt und das Leben des Patienten bedroht ist. Deshalb gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass die Wirksamkeit und die Anwendung von Fibrinogen enthaltenden Klebern in den zugelassenen Anwendungsgebieten durch das vorliegende Beweismaterial gestützt werden.

Mit der Sprühanwendung von Fibrinklebern assoziiertes Risiko für eine Luftembolie

Bezüglich der Sicherheit stellte der CHMP fest, dass das Hauptrisiko im Zusammenhang mit sprühbaren Fibrinklebern das Risiko einer Luftembolie infolge eines Eindringens von Luft in das Gefäßsystem ist. Der CHMP war deshalb der Ansicht, dass für eine Eindämmung dieses Risikos die korrekte Verabreichung sprühbarer Fibrinkleber grundlegend ist, und konzentrierte sich bei seiner Bewertung auf die Ermittlung von Maßnahmen, die für die Minimierung dieses Risikos erforderlich und angemessen sind.

Der CHMP prüfte alle Fälle von Gasembolien, die im Zusammenhang mit der Anwendung sprühbarer Fibrinkleber (einschließlich der im Zusammenhang mit Quixil und Evicel berichteten Fälle) berichtet wurden. Die Analyse der Fallberichte zeigte, dass eine symptomatische Luft- oder Gasembolie nur in Fällen aufgetreten war, in denen die Gebrauchsanweisung nicht befolgt wurde. In allen anderen Fällen wurde mindestens eine der derzeitigen Richtlinien zur Verabreichung der Sprühanwendung von Fibrinklebern mithilfe von Druckgas nicht befolgt:

1. Unangemessener Abstand zur Gewebeoberfläche
2. Übermäßiger Druck
3. Anwendung auf offenen Gefäßen oder innerhalb eines sehr gefäßreichen Hohlraums, wie beispielsweise dem Knochenmark.

In einem der mit Quixil in Zusammenhang stehenden Fälle wurde die Luftembolie durch Anwendung von Druckluft zum Trocknen des Wundbereichs verursacht und hatte einen tödlichen Ausgang, obwohl das Arzneimittel dabei nicht angewendet worden war. Der CHMP betonte, dass Chirurgen und chirurgisches Personal auf die angemessenen Maßnahmen zur Erreichung einer möglichst trockenen Gewebeoberfläche hingewiesen werden sollten (z. B. intermittierendes Auflegen von Kompressen, Abtupfen, Anwendung von Absaugvorrichtungen).

Während des Verfahrens gemäß Artikel 31 nahm der CHMP auch einen neuen Fall von Gasembolie zur Kenntnis, der im Zusammenhang mit der Anwendung von Evicele während einer Laser-Prostatektomie berichtet wurde. Dabei wurde Evicele anterolateral über einen Druckregler mit N₂ (Stickstoff), mit einem einzelnen Sprühstoß von zwei Sekunden Dauer in einem Abstand von etwa 2,5 bis 3 Zentimetern und mit einem reduzierten Druck von 8 (acht) PSI (etwa 55,16 kPa) aufgesprüht. Dieser Fall zeigt die Probleme bei der Anwendung von sprühbaren Fibrinklebern bei endoskopischen Eingriffen auf, bei denen es nicht immer möglich ist, beim Sprühen den Abstand zum Zielgewebe präzise zu beurteilen. Demzufolge kann eine Gasembolie selbst bei Anwendung von reduziertem Druck auftreten.

Ein einzelner, nicht gut belegter, nicht tödlich verlaufener Fall einer möglichen Luftembolie im Zusammenhang mit Tisseel wurde 2009 berichtet. Der Patient wurde aus unbekanntem Grund einem chirurgischen Eingriff unterzogen und es wurde berichtet, dass Tisseel unter Anwendung des Easyspray-Druckreglers auf einen „Verschluss-Port“ gesprüht wurde, was zu einer Luftembolie führte. Es liegen keine weiteren Einzelheiten vor.

Auf Ersuchen des CHMP wurde im Oktober 2012 ein Ad-hoc-Treffen einer beratenden Expertengruppe abgehalten, bei dem die Experten den Nutzen sprühbarer Fibrinkleber und mögliche Maßnahmen zur Risikominimierung diskutierten, insbesondere in Bezug auf das Risiko für Luftembolien. Die Experten waren sich einig, dass sprühbare Fibrinkleber bei großflächigen operationsbedingten, im Allgemeinen sickernden Blutungen zu empfehlen sind, und das Nichtanwenden von sprühbaren Fibrinklebern in diesen Fällen zu einer erhöhten Anwendung anderer Blutprodukte führen würde, was wiederum ein höheres Risiko für Komplikationen zur Folge hätte. Die Experten waren der einhelligen Meinung, dass das Risiko einer Luftembolie nicht im Zusammenhang mit dem Arzneimittel selbst stünde, sondern mit der Gestaltung der Vorrichtung und ihrem unsachgemäßen Gebrauch in der Praxis. Sie waren der Meinung, dass als Sicherheitsmaßnahme anstelle von Luft CO₂ verwendet werden sollte, da aufgrund der hohen Löslichkeit von CO₂ im Blut ein deutlich niedrigeres Risiko einer Gasembolie bestünde. Darüber hinaus sollte die Gestaltung der Vorrichtung einen spezifischen Gasdruckregler aufweisen, der zusammen mit dem Sprühapplikator verwendet werden würde und den Druck auf den empfohlenen optimalen Höchstdruck begrenzen würde. Sie gaben auch die Empfehlung, dass angemessene Schulungsmaterialien und Schulungen für das medizinische Fachpersonal zur korrekten Verabreichung des Arzneimittels (mit dem empfohlenen Abstand und Druck für die Sprühanwendung) erforderlich sind.

Tisseel/Tissucol und Artiss

Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen lieferten Antworten auf ein Ersuchen des CHMP, die Vorzüge und die Durchführbarkeit jeglicher Maßnahmen zur Risikominimierung, die zur Verbesserung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses der Sprühanwendung von Tisseel, Tissucol und Artiss eingeführt werden könnten, zu diskutieren.

Nach Prüfung aller verfügbaren Daten, der Antworten des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen und der Empfehlungen der Ad-hoc-Beratergruppe identifizierte der CHMP eine Reihe von Maßnahmen zur Risikominimierung, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Senkung des Risikos von Luft- oder Gasembolien im Zusammenhang mit der Sprühanwendung von Tisseel, Tissucol und Artiss einzuführen sind, und einigte sich darüber. Allerdings hob der CHMP hervor, dass gegenüber den im Zusammenhang mit Quixil und Evicele berichteten 8 Fällen von Luftembolie (darunter drei Fälle mit tödlichem Ausgang) im Zusammenhang mit diesen Arzneimitteln bislang nur ein nicht tödlich verlaufener Fall von Luftembolie berichtet wurde.

Insbesondere wurde der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ersucht, sicherzustellen, dass alle Anwender der Sprühanwendung geeignetes Schulungsmaterial zur korrekten Anwendung des Arzneimittels erhalten und ihnen eine Schulung, bei der die Inhalte des besagten Schulungsmaterials vermittelt werden, angeboten wird. Darüber hinaus sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sicherstellen, dass alle Anwender der Sprühanwendung dieser Arzneimittel Etiketten für den Druckregler erhalten, auf denen ein Symbol abgebildet ist, das über den korrekten Druck und den korrekten Abstand bei offenen Eingriffen informiert. Für die Arzneimittel Tisseel und Tissucol, die auch für die Anwendung bei laparoskopischen Eingriffen empfohlen werden, sollte zudem ein Etikett für den Druckregler geliefert werden, auf dem ein Symbol abgebildet ist, das über den korrekten Druck und den korrekten Abstand bei laparoskopischen Eingriffen informiert.

Artiss ist nur für die subkutane Anwendung indiziert. Es wird nicht für die Anwendung bei laparoskopischen Eingriffen empfohlen.

Abschließend sollte das Aufsprühen von Tisseel/Tissucol und Artiss bei offenen Eingriffen nur unter Anwendung eines Druckreglers, der den maximalen Druck auf 2,0 bar begrenzt, und bei minimal invasiven/laparoskopischen Eingriffen nur unter Anwendung eines Druckreglers, der einen maximalen Druck von 1,5 bar liefert, und ausschließlich mithilfe von Kohlenstoffdioxidgas erfolgen.

In Bezug auf die klinische Anwendung der Arzneimittel war der CHMP ausgehend vom letzten Fall von Luftembolie, der während eines endoskopischen Eingriffs im Zusammenhang mit Evicel berichtet wurde, bei dem der Chirurg eine eingeschränkte Sicht auf die Gewebeoberfläche hatte, der Meinung, dass die Anwendung von Fibrinklebern mithilfe von Druckgas nur in Betracht gezogen werden sollte, wenn der Sprühabstand präzise abgeschätzt werden kann.

Chirurgen sollten klare Anweisungen im Hinblick auf die empfohlenen Abstände und Drücke sowie das einzusetzende Druckgas erhalten, und die Anwendung sollte nur durch erfahrene Chirurgen erfolgen, die in der Anwendung dieser Arzneimittel geschult wurden. Es sollten geeignete Maßnahmen zur Erreichung einer möglichst trockenen Gewebeoberfläche Anwendung finden und Veränderungen von Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung und endexpiratorischem CO₂ während des Aufsprühens dieser Arzneimittel aufgrund des möglichen Auftretens einer Luft- oder Gasembolie überwacht werden.

Bei Tisseel/Tissucol wird ein anderer Druckregler bei offenen Eingriffen (Druckluft) und ein anderer Druckregler bei minimal invasiven/laparoskopischen Eingriffen (unter Druck stehendes CO₂) verwendet. Der CHMP zog eine Einschränkung der Sprühanwendung dieser Arzneimittel auf ausschließlich CO₂ in Erwägung. Man war jedoch der Ansicht, dass die technischen Anforderungen für eine Einschränkung der Sprühanwendung auf CO₂ mit Unsicherheiten bei der klinischen Anwendung dieser Arzneimittel verbunden sind, wie beispielsweise bei minimal invasiven/laparoskopischen Eingriffen, bei denen der maximal anzuwendende Druck 1,5 bar beträgt und bei denen versehentlich der für offene Eingriffe bestimmte Druckregler verwendet werden könnte, der einen höheren Druck zulässt oder bei der Handhabung der Ausrüstung im Operationssaal, die mit CO₂-Flaschen und den entsprechenden Druckminderern im Zusammenhang steht. Es ist möglich, dass der aus einer bei offenen Eingriffen vorgeschriebenen Anwendung von CO₂ erwartete Nutzen die mit einer unsachgemäßen Anwendung von Tisseel/ Tissucol und Artiss verbundenen Risiken nicht überwiegt. In Anbetracht des begrenzten Beweismaterials für das Risiko einer Luftembolie im Zusammenhang mit diesen konkreten Arzneimitteln (Tisseel/Tissucol und Artiss) gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass neben den oben erwähnten Maßnahmen zur Risikominimierung keine weiteren Maßnahmen als gerechtfertigt zu erachten wären. Daher kam der CHMP überein, dass der Einsatz von Kohlendioxid für die Sprühanwendung dieser Arzneimittel unter Verwendung eines Druckreglers nicht obligatorisch sein sollte. Der CHMP empfahl jedoch, in die Produktinformationen den Warnhinweis einzufügen, dass das Risiko einer Gasembolie beim Aufsprühen von Fibrinklebern mithilfe von Luft höher als unter Anwendung von CO₂ zu sein scheint und für Tisseel/Tissucol und Artiss beim Aufsprühen bei

offenen Eingriffen nicht auszuschließen ist. Bei minimal invasiven/laparoskopischen Eingriffen (Tisseel/Tissucol) sollte nur Kohlenstoffdioxidgas benutzt werden.

Der CHMP empfahl, entsprechende Änderungen an den Produktinformationen für Tisseel, Tissucol und Artiss vorzunehmen, um die sichere und wirksame Anwendung dieser Arzneimittel sicherzustellen (siehe Anhang III).

Der CHMP einigte sich auf eine Information für die Fachkreise (*Dear Healthcare Professional Communication*, DHPC), um das Ergebnis der vorliegenden Überprüfung bekannt zu geben. Der CHMP einigte sich, dass die DHPC bis spätestens den 15. Januar 2013 an alle Anwender dieser Arzneimittel in Europa verteilt werden sollte.

Beriplast P

Beriplast P wird ohne Anwendung eines automatischen Druckreglers aufgesprüht. Da manuell erzeugter Druck aus dem Spritzen-Applikator verwendet wird, ist für Beriplast kein gasgestütztes Sprühgerät erhältlich. Das Anschließen von Luftzufuhrleitungen oder sonstigen Gerätekomponenten an die manuell funktionierenden Sprühdüsen ist vom physikalischen Aspekt her nicht möglich. Das Risiko für eine Luftembolie im Zusammenhang mit diesem Arzneimittel wurde daher vom CHMP als vernachlässigbar erachtet.

Um das potenzielle Risiko für eine Anwendung von Beriplast P mit einem Druckregler, dessen Einsatz nicht für dieses Arzneimittel empfohlen ist, zu minimieren, empfahl der CHMP, die Produktinformationen von Beriplast zu ändern, um hervorzuheben, dass Beriplast nur gemäß der Gebrauchsanweisung und mithilfe der zu diesem Arzneimittel mitgelieferten Geräte rekonstituiert und verabreicht werden darf. Darüber hinaus wurden die Produktinformationen im Einklang mit den Änderungen, die für die anderen Fibrinkleber, die aufgesprüht werden, gefordert wurden, geändert, um zu erwähnen, dass zur Erreichung einer möglichst trockenen Gewebeoberfläche angemessene Mittel verwendet werden müssen (siehe Anhang III).

Nutzen-Risiko-Verhältnis

Tisseel/Tissucol und Artiss

Unter Berücksichtigung aller verfügbaren Daten, einschließlich der Antworten, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich und im Rahmen der Anhörung gegeben wurden, sowie der Schlussfolgerungen der Ad-hoc-Expertengruppe kam der CHMP überein, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tisseel, Tissucol und Artiss in ihren genehmigten Anwendungsgebieten unter normalen Anwendungsbedingungen vorbehaltlich der Änderungen der Produktinformationen (siehe Anhang III), der vereinbarten Maßnahmen zur Risikominimierung (siehe Anhang IV) und der vereinbarten direkten Mitteilung an das medizinische Fachpersonal positiv ist.

Beriplast P

Unter Berücksichtigung aller verfügbaren Daten, einschließlich der schriftlichen Antworten des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen und der Schlussfolgerungen der Ad-hoc-Expertengruppe kam der CHMP überein, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Beriplast P als unterstützende Behandlung, wenn chirurgische Standardverfahren unzureichend zur Verbesserung der Hämostase sind (einschließlich der endoskopischen Behandlung von blutenden gastroduodenalen Ulzera) und als Gewebekleber zur Verbesserung der Verklebung/Versiegelung oder als Nahtunterstützung unter normalen Anwendungsbedingungen vorbehaltlich der Änderungen der Produktinformationen (siehe Anhang III) positiv ist.

Gründe für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Tisseel/Tissucol und Artriss (und zugehörigen Bezeichnungen)

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Fibrinogen enthaltende Lösungen für Kleber, die zur Verabreichung als Sprühanwendung zugelassen sind.
- Der Ausschuss überprüfte alle Daten, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich und im Rahmen der Anhörung gegeben wurden, sowie das Ergebnis des Ad-hoc-Treffens der beratenden Expertengruppe.
- Der Ausschuss prüfte alle Fälle von Luftembolie, die im Zusammenhang mit der Sprühanwendung von Fibrinogen-Klebern berichtet wurden, und schlussfolgerte, dass die berichteten Fälle nur dann auftraten, wenn die Gebrauchsanweisungen nicht befolgt wurden.
- Der Ausschuss einigte sich auf eine Reihe von Maßnahmen zur Risikominimierung, darunter Änderungen der Produktinformationen in Bezug auf die Anwendung des Arzneimittels sowie die Bereitstellung von Schulungsmaterialien und Schulungen für die Anwender des Arzneimittels, mit denen dem ermittelten Risiko für eine Luftembolie angemessen Rechnung getragen wurde.
- Der Ausschuss gelangte daher zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Sprühanwendung von Fibrinogen-Klebern unter normalen Anwendungsbedingungen vorbehaltlich der vereinbarten Maßnahmen zur Risikominimierung, zu denen auch Änderungen der Produktinformationen zählen, positiv sei –

empfahl der CHMP die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der in Anhang I angeführten Arzneimittel Tisseel/Tissucol und Artiss (und zugehörigen Bezeichnungen) in Übereinstimmung mit den in Anhang III angeführten Änderungen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage und unter den in Anhang IV dargelegten Auflagen.

Gründe für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Beriplast P

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Fibrinogen enthaltende Lösungen für Kleber, die zur Verabreichung als Sprühanwendung zugelassen sind.
- Der Ausschuss überprüfte alle vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich vorgelegten Daten und das Ergebnis des Ad-hoc-Treffens der beratenden Expertengruppe.
- Der Ausschuss prüfte alle Fälle von Luftembolie, die im Zusammenhang mit der Sprühanwendung von Fibrinogen-Klebern berichtet wurden, und schlussfolgerte, dass die berichteten Fälle nur dann auftraten, wenn die Gebrauchsanweisungen nicht befolgt wurden.
- Da für Beriplast kein gasgestütztes Sprüngerät erhältlich ist und ein Anschließen von Luftzufuhrleitungen oder sonstigen Gerätekomponenten an die manuell funktionierenden Sprühdüsen nicht möglich ist, erachtete der Ausschuss das Risiko einer Luftembolie im Zusammenhang mit Beriplast als vernachlässigbar.
- Der Ausschuss gelangte daher zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Sprühanwendung von Beriplast P unter normalen Anwendungsbedingungen vorbehaltlich der Änderungen der Produktinformationen positiv sei –

empfahl der CHMP die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für die in Anhang I angeführten Arzneimittel Beriplast P (und zugehörigen Bezeichnungen) in Übereinstimmung mit den in Anhang III angeführten Änderungen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage.