

15. März 2013  
EMA/785380/2012 Rev.1  
EMEA/H/A-31/1337

## Fragen und Antworten zur Überprüfung der Fibrinkleber Tisseel, Tissucol, Artiss und Beriplast P (und zugehörige Bezeichnungen) zur Sprühanwendung

Ausgang eines Verfahrens nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung

Am 13. Dezember 2012 schloss die Europäische Arzneimittel-Agentur eine Überprüfung der Sicherheit und Wirksamkeit der Fibrinkleber Tisseel, Tissucol, Artiss und Beriplast P (und zugehörige Bezeichnungen) ab, nachdem Bedenken über das Risiko von Gasembolien bei der Sprühanwendung dieser Arzneimittel geäußert worden waren. Der Ausschuss für Humanarzneimittel der Agentur (CHMP) kam zu dem Schluss, dass der Nutzen dieser Arzneimittel weiterhin gegenüber den Risiken überwiegt, jedoch angemessene Maßnahmen zur Optimierung der sicheren Anwendung dieser Arzneimittel bei Sprühanwendungen während chirurgischer Eingriffe ergriffen werden müssen.

### **Was sind Fibrinkleber?**

Fibrinkleber sind Arzneimittel, die als Dichtmittel oder Kleber bei Operationen eingesetzt werden, um lokale Blutungen zu vermindern. Sie setzen sich aus zwei Lösungen zusammen, von denen eine Fibrinogen, die andere Thrombin enthält. Beides sind Proteine, die an der Blutgerinnung beteiligt sind. Nach dem Mischen der beiden Lösungen wird Fibrinogen von Thrombin in kleinere Teile gespalten, die Fibrin genannt werden. Anschließend aggregiert (verklebt) Fibrin und bildet ein Fibringerinnsel, das die Wundheilung unterstützt und die Blutung stoppt.

Verschiedene Fibrinkleber wurden in Mitgliedstaaten der Europäischen Union (EU) im Zuge nationaler Verfahren zugelassen. Dazu zählen Quixil, Tisseel, Tissucol, Artiss und Beriplast P (und zugehörige Bezeichnungen). Evicel ist der einzige nach dem zentralen Verfahren zugelassene Fibrinkleber zur Sprühanwendung.

Fibrinkleber können durch Auftröpfen oder Aufsprühen der Lösung auf das blutende Gewebe appliziert werden. Bei Evicel, Quixil, Tisseel, Tissucol und Artiss wird die Lösung derzeit unter Verwendung von entweder Druckluft oder Kohlendioxid (CO<sub>2</sub>) aufgesprührt. Beriplast P erfordert keine Sprühvorrichtung unter Verwendung von Gas.

## Warum wurden Fibrinkleber überprüft?

Nach Fällen von Gasembolien (Vorhandensein einer Luftblase im Blut, welche den Blutfluss beeinträchtigt), die im Zusammenhang mit der Anwendung von Evisel und Quixil berichtet wurden, ersuchte die Europäische Kommission den CHMP im Mai 2012 um ein Gutachten dazu, ob die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Evisel in der EU aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgezogen werden sollte. Zur gleichen Zeit ersuchte die Arzneimittelbehörde des Vereinigten Königreiches um eine ähnliche Beurteilung für Quixil und die anderen in EU-Ländern zugelassenen Fibrinkleber, da das Risiko einer Luftembolie bei diesen Arzneimitteln nicht ausgeschlossen werden konnte. Aufgrund der großen Ähnlichkeit von Evisel und Quixil schloss der CHMP seine Überprüfung von Evisel und Quixil im November 2012 ab<sup>1</sup>. Die aktuellen Schlussfolgerungen betreffen Tisseel, Tissucol, Artiss und Beriplast P (und zugehörige Bezeichnungen).

## Welche Daten hat der CHMP überprüft?

Der CHMP prüfte alle verfügbaren Sicherheitsdaten über Fibrinkleber aus klinischen Studien, der Anwendung der Fibrinkleber nach der Zulassung und der veröffentlichten Literatur, wobei er sich auf dokumentierte Fälle bestätigter oder vermuteter Gasembolien konzentrierte. Der Ausschuss prüfte darüber hinaus die zusammen mit diesen Arzneimitteln verwendeten Sprühapplikatoren sowie den Nutzen einer Verabreichung von Fibrinklebern als Spray. Eine Gruppe von Experten für die Bereiche Blutprodukte, Hämostase (das Stoppen von Blutungen) und Chirurgie wurde ebenfalls zu Rate gezogen.

## Welche Schlussfolgerungen zog der CHMP?

Der CHMP stellte fest, dass alle Fälle von Gasembolie, die bei Evisel und Quixil beobachtet wurden, darauf zurückzuführen waren, dass die Sprühvorrichtung entweder bei einem höheren Druck oder näher an der Gewebeoberfläche als empfohlen verwendet worden war.

Da Beriplast P (und zugehörige Bezeichnungen) keine Sprühvorrichtung erfordert, schlussfolgerte der CHMP, dass kein Risiko für Gasembolien bei diesem Arzneimittel besteht, wenn es gemäß den Produktinformationen und mit der empfohlenen Vorrichtung verwendet wird.

Obwohl das Risiko einer Gasembolie bei Tisseel, Tissucol und Artiss (und zugehörige Bezeichnungen) als sehr niedrig gilt, schloss der CHMP in Bezug auf diese Arzneimittel, dass Maßnahmen zur Risikominimierung umgesetzt werden müssen, um den sicheren Gebrauch dieser Arzneimittel als Sprühanwendung zu gewährleisten. Diese Maßnahmen beinhalten Folgendes:

- Die Produktinformationen sollten deutlicher formuliert und Schulungsmaterialien sollten aktualisiert werden, um den Chirurgen klare und verständliche Informationen zum empfohlenen Sprühdruck und Abstand während der Sprühanwendung an die Hand zu geben.
- Das Unternehmen von Tisseel, Tissucol und Artiss sollte sicherstellen, dass diese Arzneimittel mit Druckregulatoren verwendet werden, die die Einhaltung des für die Applikation der Fibrinkleber erforderlichen Maximaldrucks gewährleisten und mit Etiketten versehen sind, auf denen die Empfehlungen für den Druck und den Abstand angegeben sind.
- Die Produktinformationen sollten einen Warnhinweis enthalten, dass das Risiko einer Gasembolie höher zu sein scheint, wenn die Fibrinkleber unter Verwendung von Luft aufgesprüht werden.

<sup>1</sup> Für weitere Informationen zum Ausgang dieser Überprüfung siehe:

[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=W00b01ac05805c516f](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=W00b01ac05805c516f)

vergleicht man dies mit CO<sub>2</sub>, und dass die Patienten engmaschig im Hinblick auf Zeichen einer möglichen Gasembolie überwacht werden sollten.

Die vollständigen Änderungen der Informationen für Ärzte und Patienten finden Sie [hier](#).

Der Ausschuss stimmte außerdem überein, dass das Unternehmen, das Tisseel, Tissucol und Artiss vertreibt, ein Schreiben mit wichtigen Informationen zur sicheren Anwendung dieser Arzneimittel an das relevante medizinische Fachpersonal in der EU richten sollte.

## Wie lauten die Empfehlungen für Chirurgen?

- Chirurgen sollten sich über das mögliche Risiko einer Gasembolie im Klaren sein, das mit der unsachgemäßen Sprühanwendung von Tisseel, Tissucol und Artiss verbunden ist, und die nötigen Vorsichtsmaßnahmen ergreifen, die in den aktualisierten Produktinformationen für diese Arzneimittel ausgeführt sind. Insbesondere sollte Folgendes bei Sprühanwendung dieser Arzneimittel beachtet werden:
  - der empfohlene Druck sollte nicht überschritten und der Kleber nicht in geringerem Abstand als empfohlen aufgesprührt werden;
  - die Patienten sollten engmaschig in Hinblick auf Zeichen einer möglichen Gasembolie überwacht werden (durch Messung des Blutdrucks, der Pulsfrequenz und der Sauerstoff- und CO<sub>2</sub>-Spiegel im Blut).
- Es besteht kein Risiko einer Gasembolie bei Beriplast P, wenn es gemäß den Produktinformationen und mit der empfohlenen Vorrichtung angewendet wird.

Eine Entscheidung der Europäischen Kommission erging am 15. März 2013.