



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20. Februar 2013  
EMA/734308/2012 Rev.1  
EMA/H/C/000898/A20/18  
EMA/H/A-31/1337

## Fragen und Antworten zur Überprüfung der Fibrinkleber Evicel und Quixil zur Sprühanwendung

Ausgang der Verfahren nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 und Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG

Am 15. November 2012 schloss die Europäische Arzneimittel-Agentur eine Prüfung der Sicherheit und Wirksamkeit der Fibrinkleber Evicel und Quixil zur Sprühanwendung ab, die eingeleitet worden war, nachdem es bei der Anwendung dieser Arzneimittel zu Fällen von Gasembolien gekommen war. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Agentur kam zu dem Schluss, dass der Nutzen dieser Arzneimittel zur Sprühanwendung gegenüber den Risiken weiterhin überwiegt, dass jedoch geeignete Maßnahmen umgesetzt werden müssen, um das Risiko für Gasembolien auf ein Minimum zu beschränken.

### 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.

Fibrinkleber können durch Auftropfen oder Aufsprühen der Lösung auf das blutende Gewebe appliziert werden. Derzeit wird die Lösung entweder mithilfe von Druckluft oder von Kohlendioxid (CO<sub>2</sub>) aufgesprüht.

Evicel ist der einzige nach dem zentralisierten Verfahren zugelassene Fibrinkleber. Die Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde im Oktober 2008 erteilt und das Arzneimittel ist in 11 EU-Mitgliedstaaten erhältlich<sup>1</sup>. Weitere Fibrinkleber sind in der EU auf nationaler Ebene zugelassen. Dabei handelt es sich um Quixil, Tisseel, Tissucol, Artiss und Beriplast P (und zugehörige Bezeichnungen).

---

<sup>1</sup> Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Irland, Niederlande, Österreich, Schweden, Spanien und das Vereinigte Königreich sowie Norwegen.



## Warum wurden Fibrinkleber überprüft?

Nach fünf dokumentierten Fällen von Gasembolien (das Vorhandensein einer Luftblase im Blut, die den Blutfluss beeinträchtigt) infolge der Anwendung von Evicel und Quixil zur Sprühanwendung wurden im August 2010 Maßnahmen ergriffen, um das Risiko für Gasembolien auf ein Minimum zu beschränken. Dazu gehörten geänderte Produktinformationen, in denen der maximale Sprühdruk bei der Anwendung und der empfohlene Abstand von der Geweboberfläche angegeben sind. Seitdem wurden jedoch drei weitere Fälle von Gasembolien nach Anwendung von Evicel beobachtet, die sich auf einen zu geringen Sprühabstand zwischen dem Applikator und dem Gewebe oder einen zu hohen Sprühdruk zurückführen ließen. Dies zeigt, dass die zur Risikominimierung ergriffenen Maßnahmen nicht ausreichend waren.

Daher ersuchte die Europäische Kommission den CHMP im Mai 2012 um ein Gutachten darüber, ob weitere Maßnahmen zur Gewährleistung der sicheren Anwendung von Evicel erforderlich sind und ob die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Evicel in der gesamten EU aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgezogen werden sollte. Gleichzeitig ersuchte die Arzneimittelzulassungsbehörde des Vereinigten Königreichs den CHMP, die gleiche Bewertung für Quixil und die anderen in der EU erhältlichen Fibrinkleber vorzunehmen.

## 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 Fibrinkleber unter bestimmten Umständen das Potenzial besitzen, Leben zu retten, und dass die Sprühanwendung dieser Arzneimittel als vorteilhaft anzusehen ist, wenn im Rahmen bestimmter chirurgischer Verfahren große blutende Geweboberflächen entstehen. Der CHMP stellte darüber hinaus fest, dass Fälle von Gasembolien zwar selten sind, dass aber dennoch die Notwendigkeit besteht, weitere Maßnahmen zur Vermeidung dieser lebensbedrohlichen Komplikation zu ergreifen.

Auf der Grundlage der Bewertung der aktuell vorliegenden Daten und der wissenschaftlichen Diskussion im Ausschuss gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass der Nutzen von Evicel und Quixil gegenüber den Risiken weiterhin überwiegt, dass jedoch weitere Maßnahmen zur Risikominimierung umgesetzt werden müssen, um den korrekten Gebrauch dieser Arzneimittel als Sprühanwendung zu gewährleisten. Der Ausschuss empfahl Folgendes:

- Evicel und Quixil sollten ausschließlich unter Verwendung von CO<sub>2</sub> anstelle von Druckluft aufgesprüht werden, da aufgrund der höheren Löslichkeit von CO<sub>2</sub> im Blut ein niedrigeres Risiko für Embolien besteht.
- Die Produktinformationen sollten deutlicher formuliert und Schulungsmaterialien sollten aktualisiert werden, um den Chirurgen klare und verständliche Informationen zum empfohlenen Sprühdruk und Abstand während der Sprühanwendung an die Hand zu geben.

- Diese Arzneimittel sollten nicht bei endoskopischen Eingriffen angewendet werden (ein Verfahren der minimal-invasiven Chirurgie). Darüber hinaus sollte bei laparoskopischen Eingriffen (ein weiteres Verfahren der minimal-invasiven Chirurgie) sorgfältig darauf geachtet werden, dass der Mindestsicherheitsabstand vom Gewebe eingehalten wird.
- Das Unternehmen von Evicel und Quixil 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 vollständigen Änderungen der Produktinformationen für Evicel finden Sie [hier](#) und für Quixil [hier](#).

Der Ausschuss stimmte weiterhin darin überein, dass das Unternehmen, das diese Arzneimittel vertreibt, ein Schreiben an das relevante medizinische Fachpersonal in der EU richten sollte, in dem diese Maßnahmen zur Risikominimierung erläutert werden.

Der CHMP begutachtet derzeit vier weitere Fibrinkleber: Tisseel, Tissucol, Artiss und Beriplast P (und zugehörige Bezeichnungen).

### **Wie lauten die Empfehlungen für Chirurgen?**

- Chirurgen sollten sich über das mögliche Risiko einer Gasembolie im Klaren sein, das mit der unsachgemäßen Sprühanwendung von Evicel und Quixil verbunden ist, und die nötigen Vorsichtsmaßnahmen ergreifen, die in den aktualisierten Produktinformationen für diese Arzneimittel ausgeführt sind.
- Evicel und Quixil sollten ausschließlich unter Verwendung von CO<sub>2</sub> aufgesprüht werden.
- Die Sprühanwendung von Evicel und Quixil ist bei endoskopischen chirurgischen Eingriffen kontraindiziert.
- Die Sprühanwendung von Evicel oder Quixil sollte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn es möglich ist, den Sprühabstand genau zu bestimmen.

Eine Entscheidung der Europäischen Kommission erging für Evicel am 13. Februar 2013 und für Quixil am 20. Februar 2013.