



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

0 febbraio 2013  
EMA/734308/2012 rev.1  
EMA/H/C/000898/A20/18  
EMA/H/A-31/1337

## Domande e risposte sulla revisione dei sigillanti a base di fibrina Evicel e Quixil applicabili in spray

Esito delle procedure condotte ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 e dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE

Il 15 novembre 2012 l'Agenzia europea dei medicinali ha terminato una revisione della sicurezza e dell'efficacia dei sigillanti a base di fibrina Evicel e Quixil applicabili in spray, in seguito a casi di embolia gassosa riferiti con l'impiego di tali medicinali. Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia ha concluso che i benefici di questi medicinali applicabili in spray continuano a essere superiori ai loro rischi, ma che è necessario adottare misure adeguate per ridurre al minimo i rischi di embolia gassosa.

### Che cosa sono i sigillanti a base di fibrina?

I sigillanti a base di fibrina sono medicinali usati come sigillanti (colle) in chirurgia per ridurre le emorragie locali. Sono composti da due soluzioni, una contenente fibrinogeno e l'altra contenente trombina, due proteine coinvolte entrambe nel processo di coagulazione del sangue. Quando le due soluzioni si mescolano, la trombina scompone il fibrinogeno in unità più piccole dette fibrine. Successivamente le fibrine si aggregano tra loro formando un coagulo che ferma l'emorragia, permettendo alla ferita di rimarginarsi.

I sigillanti a base di fibrina possono essere applicati a gocce oppure erogati mediante spray sul tessuto interessato dall'emorragia. Al momento la soluzione è nebulizzata utilizzando aria compressa o anidride carbonica (CO<sub>2</sub>).

Evicel è l'unico sigillante a base di fibrina autorizzato a livello centrale. È stato autorizzato nell'ottobre 2008 ed è disponibile in 11 Stati membri dell'UE<sup>1</sup>. Altri sigillanti a base di fibrina disponibili in commercio nell'UE sono stati autorizzati a livello nazionale e comprendono: Quixil, Tisseel, Tissucol, Artiss e Beriplast P (e denominazioni associate).

---

<sup>1</sup> Austria, Danimarca, Estonia, Finlandia, Francia, Germania, Irlanda, Paesi Bassi, Regno Unito, Spagna e Svezia, oltre che la Norvegia.



## **Perché è stata condotta una revisione sui sigillanti a base di fibrina?**

Nell'agosto 2010 sono state adottate misure per ridurre al minimo il rischio di embolia gassosa (presenza di bolle di gas nel sangue, che compromettono la circolazione sanguigna), dopo la segnalazione di cinque casi associati all'uso di Evicel o Quixil applicati in spray. Tra le misure adottate si annoverano modifiche alle informazioni sul prodotto al fine di specificare la pressione massima da utilizzare durante l'erogazione con spray e la distanza raccomandata rispetto alla superficie del tessuto. Tuttavia, da allora sono stati riferiti altri tre casi di embolia gassosa in associazione all'uso di Evicel, dovuti al mantenimento di una distanza non sufficientemente ampia tra l'erogatore e il tessuto o a una pressione di erogazione troppo alta. Tali episodi dimostrano che le misure di riduzione del danno adottate non sono state sufficienti.

Di conseguenza, nel maggio 2012 la Commissione europea ha chiesto al CHMP di formulare un parere sulla necessità di introdurre nuove misure per garantire un uso sicuro di Evicel, nonché sull'opportunità di mantenere, modificare, sospendere o ritirare l'autorizzazione all'immissione in commercio per questo medicinale in tutta l'Unione europea. Contemporaneamente, l'autorità britannica di regolamentazione dei medicinali ha chiesto al CHMP di effettuare la stessa valutazione per Quixil e per altri sigillanti a base di fibrina disponibili nell'UE.

## **Quali dati ha riesaminato il CHMP?**

Il CHMP ha esaminato i dati di sicurezza disponibili sui sigillanti a base di fibrina provenienti da studi clinici, da segnalazioni fatte nel periodo successivo all'immissione in commercio e dalla letteratura pubblicata, concentrandosi sui casi di embolia gassosa sospetti o confermati. Il comitato ha inoltre esaminato i dispositivi spray utilizzati per erogare i medicinali e i benefici offerti dall'applicazione dei sigillanti a base di fibrina in spray. È stato inoltre consultato un gruppo di esperti in emoderivati, emostasi (arresto di un'emorragia) e chirurgia.

## **Quali sono le conclusioni del CHMP?**

Il CHMP ha osservato che i sigillanti a base di fibrina possono salvare la vita del paziente in alcune circostanze e che l'applicazione spray di tali medicinali è considerata un beneficio quando l'area interessata dall'emorragia è estesa, durante determinate procedure chirurgiche. Il CHMP ha osservato inoltre che, benché i casi di embolia gassosa siano rari, c'è la necessità di adottare ulteriori misure per prevenire questi episodi pericolosi per la vita.

In base alla valutazione dei dati attualmente disponibili e alla discussione scientifica scaturita in seno al comitato, il CHMP ha concluso che i benefici di Evicel e Quixil continuano a essere superiori ai loro rischi, ma che è necessario attuare ulteriori misure di riduzione del rischio nel caso in cui tali medicinali siano applicati in spray, per garantire che siano utilizzati correttamente. Il comitato ha raccomandato che:

- Evicel e Quixil devono essere nebulizzati solo ricorrendo a CO<sub>2</sub> anziché aria compressa, perché la maggiore solubilità di CO<sub>2</sub> nel sangue riduce il rischio di embolia;
- il testo usato per le informazioni sul prodotto deve essere rafforzato e i materiali informativi aggiornati, in modo da fornire ai chirurghi istruzioni chiare e coerenti sulla pressione e sulla distanza raccomandate durante l'applicazione in spray;
- questi medicinali non devono essere erogati in spray nella chirurgia endoscopica (un tipo di procedura chirurgica meno invasiva). Si deve inoltre prestare attenzione durante la laparoscopia

(un altro tipo di procedura chirurgica meno invasiva), per garantire che sia mantenuta la corretta distanza minima di sicurezza dai tessuti;

- la ditta che produce Evicel e Quixil deve garantire che i prodotti siano usati con regolatori della pressione che non permettano di superare la pressione massima consentita per l'erogazione del sigillante a base di fibrina, e che siano provvisti di etichette indicanti la pressione e la distanza raccomandate.

Le modifiche introdotte alle informazioni sul prodotto per Evicel sono specificate [qui](#), quelle per Quixil [qui](#).

Il comitato ha inoltre convenuto che la ditta che commercializza questi medicinali dovrebbe trasmettere agli operatori sanitari interessati nell'UE una lettera che chiarisca tali misure di attenuazione dei rischi.

Il CHMP sta ancora esaminando altri quattro sigillanti a base di fibrina: Tisseel, Tissucol, Artiss e Beriplast P (e denominazioni associate).

### **Quali sono le raccomandazioni per i chirurghi?**

- I chirurghi devono essere al corrente del potenziale rischio di embolia gassosa associato a un'applicazione spray impropria di Evicel e Quixil, e devono prendere tutte le precauzioni necessarie descritte nelle raccomandazioni aggiornate per la prescrizione di tali medicinali.
- Evicel e Quixil devono essere nebulizzati soltanto utilizzando CO<sub>2</sub>.
- L'impiego di Evicel o Quixil in spray nella chirurgia endoscopica è controindicato.
- L'applicazione in spray di Evicel o Quixil deve essere presa in considerazione soltanto se è possibile valutare con precisione la distanza di erogazione.

La Commissione europea ha adottato una decisione per Evicel il 13 febbraio 2013 e per Quixil il 20 febbraio 2013.