



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Vragen en antwoorden over de beoordeling van de spray-vorm van Evicel en Quixil, hechtingsmiddelen op basis van fibrine

Uitkomst van procedures krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 en artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG

Op 15 november 2012 voltooide het Europees Geneesmiddelenbureau een beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van de spray-vorm van Evicel en Quixil (hechtingsmiddelen op basis van fibrine), nadat gevallen van gasembolie waren gerapporteerd die met deze geneesmiddelen verband hielden. Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het Bureau concludeerde dat de voordelen van deze geneesmiddelen bij toediening in de vorm van een spray nog steeds opwegen tegen de risico's, maar dat passende maatregelen moeten worden getroffen om het risico op gasembolie te beperken.

### Wat zijn hechtingsmiddelen op basis van fibrine?

Hechtingsmiddelen op basis van fibrine zijn geneesmiddelen die bij chirurgische ingrepen als lijm worden gebruikt, om plaatselijke bloedingen te helpen verminderen. De hechtingsmiddelen bestaan uit twee oplossingen, waarvan de ene fibrinogeen bevat en de andere trombine (fibrinogeen en trombine zijn beide eiwitten die een rol spelen in het stollingsproces van het bloed). Wanneer de oplossingen met elkaar worden gemengd, zorgt trombine ervoor dat fibrinogeen wordt gesplitst in kleinere eenheden die fibrine worden genoemd. Het fibrine plakt dan aan elkaar en vormt een fibrine-prop die de wond helpt genezen door de bloeding te stoppen.

Hechtingsmiddelen op basis van fibrine kunnen worden toegediend door de oplossing op het bloedende weefsel te druppelen of verstuiven. De oplossing wordt momenteel verstoven met behulp van perslucht of kooldioxide (CO<sub>2</sub>) onder druk.

Evicel is het enige hechtingsmiddel dat centraal is goedgekeurd. Het werd in oktober 2008 toegelaten en is in 11 EU-lidstaten verkrijgbaar.<sup>1</sup> De andere hechtingsmiddelen op basis van fibrine die in de EU verkrijgbaar zijn, zijn nationaal goedgekeurd en betreffen Quixil, Tisseel, Tissucol, Artiss en Beriplast P (en verwante namen).

<sup>1</sup> Denemarken, Duitsland, Estland, Frankrijk, Finland, Ierland, Nederland, Oostenrijk, Spanje, Verenigd Koninkrijk, Zweden, alsmede Noorwegen.



## Waarom werden de hechtingsmiddelen op basis van fibrine beoordeeld?

In augustus 2010 werden maatregelen genomen om het risico op gasembolie (de aanwezigheid van een gasbel in het bloed, die een negatieve invloed op de bloedstroom heeft) te beperken, nadat vijf gevallen waren gerapporteerd die verband hielden met Evicel of Quixil toegediend als spray. Deze maatregelen omvatten veranderingen van de productinformatie, bestaande uit een specificatie van de maximale spraydruk die tijdens de toediening mag worden gebruikt en de aanbevolen afstand tot het weefseloppervlak. Sindsdien zijn echter drie nieuwe gevallen van gasembolie gerapporteerd voor Evicel, die waren toe te schrijven aan een onvoldoende grote afstand tussen de applicator en het weefsel of aan een te hoge spraydruk. Dit wijst erop dat de risicobeperkende maatregelen ontoereikend waren.

Daarom vroeg de Europese Commissie het CHMP in mei 2012 om een advies uit te brengen over de vraag of extra maatregelen nodig zijn om een veilig gebruik van Evicel te waarborgen en of de vergunning voor het in de handel brengen in de hele EU moest worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken. Tegelijkertijd verzocht de Britse regelgevende instantie op het gebied van geneesmiddelen en medische producten het CHMP om deze zelfde beoordeling ook uit te voeren voor Quixil en de andere hechtingsmiddelen op basis van fibrine die in de EU verkrijgbaar zijn.

## Welke gegevens heeft het CHMP bestudeerd?

Het CHMP bestudeerde de veiligheidsgegevens over fibrine-hechtingsmiddelen die uit klinische studies en uit het gebruik na het in de handel brengen zijn verkregen, alsmede de gepubliceerde literatuur, en richtte zich daarbij op de gerapporteerde gevallen van bevestigde of vermoedelijke gasembolie. Het CHMP besteedde tevens aandacht aan de verstuivers die met deze geneesmiddelen worden gebruikt, en aan het voordeel van toediening van fibrine-hechtingsmiddelen in de vorm van een spray. Tevens werd een groep van experts in bloedproducten, hemostase (het stoppen van een bloeding) en chirurgie geconsulteerd.

## Wat zijn de conclusies van het CHMP?

Het CHMP constateerde dat fibrine-hechtingsmiddelen in bepaalde omstandigheden levensreddend kunnen zijn, en dat toediening van deze geneesmiddelen in de vorm van een spray nuttig wordt gevonden ingeval tijdens bepaalde chirurgische ingrepen een uitgebreide bloeding optreedt. Het CHMP constateerde tevens dat, hoewel gasembolie zelden voorkomen, extra maatregelen moeten worden genomen om dit levensbedreigende risico te voorkomen.

Op basis van de beoordeling van de momenteel beschikbare gegevens en de wetenschappelijke discussie in het Comité concludeerde het CHMP dat de voordelen van Evicel en Quixil nog steeds opwegen tegen de risico's, maar dat extra risicobeperkende maatregelen nodig zijn ingeval deze geneesmiddelen als spray worden toegediend, om te waarborgen dat ze op de juiste wijze worden gebruikt. Het CHMP adviseerde het volgende:

- Evicel en Quixil dienen alleen met behulp van CO<sub>2</sub> te worden verstoven en niet met perslucht, omdat CO<sub>2</sub> een grotere oplosbaarheid heeft, waardoor de kans op embolie kleiner is.
- De formulering van de productinformatie dient te worden aangescherpt en de voorlichtingsmaterialen moeten worden bijgewerkt, zodat chirurgen heldere en consistente informatie krijgen over de aanbevolen druk en afstand tijdens de toediening van de spray.
- Deze geneesmiddelen mogen niet bij endoscopische operaties (chirurgische ingrepen die weinig invasief zijn) te worden verstoven. Bovendien moet er bij laparoscopie (een ander soort

chirurgische ingreep die weinig invasief is) op worden gelet dat de minimale veilige afstand tot de weefsels in acht wordt genomen.

- Het bedrijf dat Evicel en Quixil in de handel brengt, moet ervoor zorgen dat deze geneesmiddelen worden gebruikt met drukregelaars die geen hogere druk leveren dan de maximale druk die nodig is om het fibrine-hechtingsmiddel toe te dienen, en dat ze etiketten bevatten waarop de aanbevolen druk en afstand zijn vermeld.

Alle veranderingen die in de productinformatie voor Evicel zijn aangebracht, zijn [hier](#) beschreven, en voor Quixil [hier](#).

Het CHMP kwam tevens overeen dat het bedrijf dat deze geneesmiddelen in de handel brengt de relevante zorgverleners in de EU een brief moet sturen waarin deze risicobeperkende maatregelen worden uitgelegd.

Het CHMP is nog vier andere hechtingsmiddelen op basis van fibrine aan het bestuderen: Tisseel, Tissucol, Artiss en Beriplast P (en verwante namen).

### **Wat zijn de aanbevelingen voor chirurgen?**

- Chirurgen moeten zich bewust zijn van het potentiële risico op gasembolie bij onjuiste toediening van Evicel en Quixil in de vorm van een spray en de noodzakelijke voorzorgsmaatregelen nemen die in de bijgewerkte voorschrijfinformatie voor deze geneesmiddelen zijn beschreven.
- Evicel en Quixil dienen alleen met behulp van CO<sub>2</sub> te worden verstoven.
- Bij endoscopische ingrepen mogen Evicel en Quixil niet worden verstoven.
- Toediening van Evicel of Quixil als spray dient alleen te worden overwogen indien het mogelijk is om de sprayafstand nauwkeurig te beoordelen.

Het besluit voor Evicel werd op 13 februari door de Europese Commissie gepubliceerd en het besluit voor Quixil op 20 februari 2013.