



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

## Frågor och svar om granskningen av fibrinvävnadslimmen Evicel och Quixil som ges genom sprejapplicering

Resultat av förfaranden enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 och artikel 31 i direktiv 2001/83/EG

Den 15 november 2012 avslutade Europeiska läkemedelsmyndigheten en granskning av säkerheten och effekten av fibrinvävnadslimmen Evicel och Quixil genom sprejapplicering efter att fall av gasemboli rapporterats med dessa läkemedel. Myndighetens kommitté för humanläkemedel (CHMP) fann att nyttan med dessa läkemedel som ges genom sprejapplicering fortfarande är större än riskerna, men att lämpliga åtgärder måste sättas in för att minimera risken för gasemboli.

### Vad är fibrinvävnadslim?

Fibrinvävnadslim är läkemedel som används som ett vävnadslim under operation för att reducera lokala blödningar. De består av två lösningar, en som innehåller fibrinogen och en annan innehållande trombin, som båda är proteiner inblandade i blodets koaguleringsprocess. När de två lösningarna blandas delar trombin upp fibrinogen i mindre enheter som kallas fibrin. Fibrinet aggregerar (klibbar ihop) och bildar ett fibrinkoagel som hjälper såret att läka, vilket stoppar blödningen.

Fibrinvävnadslim kan tillföras genom att lösningen droppas eller sprejas på den blödande vävnaden. Lösningen sprejas för närvarande antingen med trycksatt luft eller koldioxid (CO<sub>2</sub>).

Evicel är det enda centralt godkända fibrinvävnadslimmet. Det godkändes i oktober 2008 och finns tillgängligt i 11 EU-länder<sup>1</sup>. Andra fibrinvävnadslim inom EU är nationellt godkända, och till dessa hör Quixil, Tisseel, Tissucol, Artiss och Beriplast P (och associerade namn).

### Varför granskades fibrinvävnadslim?

I augusti 2010 vidtogs åtgärder för att minimera risken för gasemboli (närvaro av en gasbubbla i blodet som påverkar blodflödet) efter fem rapporterade fall med sprejapplicering av Evicel eller Quixil. Till dessa hörde ändringar av produktinformationen för att specificera det maximala sprejtryck som ska användas under applicering och det rekommenderade avståndet från vävnadsytan. Därefter har

---

<sup>1</sup> Danmark, Estland, Finland, Frankrike, Irland, Nederländerna, Spanien, Storbritannien, Sverige, Tyskland och Österrike, samt Norge.



emellertid ytterligare tre fall av gasemboli rapporterats med Evicel, som berodde på ett otillräckligt avstånd mellan applikator och vävnad eller för högt sprejtryck. Detta tyder på att riskminimeringsåtgärderna inte har varit tillräckliga.

I maj 2012 bad därför Europeiska kommissionen CHMP utfärda ett yttrande om huruvida ytterligare åtgärder krävs för att säkerställa en säker användning av Evicel och huruvida godkännandet för försäljning bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller dras in i hela EU. Samtidigt bad Storbritanniens läkemedelsmyndighet CHMP att genomföra samma bedömning för Quixil och de andra fibrinvävnadslim som finns tillgängliga inom EU.

## **Vilka data har CHMP granskat?**

CHMP granskade tillgängliga säkerhetsdata om fibrinvävnadslim från kliniska studier, användning efter godkännande för försäljning samt den utgivna litteraturen, med fokus på rapporterade fall av bekräftad eller misstänkt gasemboli. Kommittén befattade sig även med sprejanordningar som används tillsammans med dessa läkemedel och med nyttan med att ge fibrinvävnadslim genom sprejapplicering. Dessutom rådfrågades en expertgrupp inom blodprodukter, hemostas (stoppandet av blödning) och kirurgi.

## **Vilka slutsatser drar CHMP?**

CHMP konstaterade att fibrinvävnadslim har potentialen att vara livräddande under vissa förhållanden och att applicering av dessa läkemedel genom sprej anses vara av nytta när det under vissa kirurgiska förfaranden finns ett stort ytområde av operationsblödning. CHMP konstaterade även att fall av gasemboli visserligen är sällsynta, men att det ändå finns ett behov av att vidta ytterligare åtgärder för att förebygga denna livshotande risk.

Mot bakgrund av utvärderingen av de uppgifter som för närvarande finns tillgängliga och den vetenskapliga diskussionen inom kommittén drog CHMP slutsatsen att nyttan med Evicel and Quixil fortfarande är större än riskerna, men att ytterligare riskminimeringsåtgärder bör vidtas när dessa läkemedel ges genom sprejapplicering för att säkerställa att de används korrekt. Kommittén gav följande rekommendationer:

- Evicel och Quixil bör sprejas med hjälp av enbart CO<sub>2</sub> istället för trycksatt luft, eftersom den större lösligheten av CO<sub>2</sub> i blodet minskar risken för emboli.
- Ordalydelsen i produktinformationen bör stärkas och utbildningsmaterialet uppdateras för att ge kirurger tydlig och konsekvent information om rekommenderat tryck och avstånd under sprejapplicering.
- Dessa läkemedel bör inte sprejas under endoskopiska operationer (ett slags mindre invasivt kirurgiskt förfarande). Dessutom bör man under laparoskopi (en annan typ av mindre invasivt kirurgiskt förfarande) vara särskilt noga med att upprätthålla ett minimalt säkerhetsavstånd från vävnaderna.
- Företaget som marknadsför Evicel och Quixil bör se till att dessa produkter används med tryckregulatorer som inte överstiger det maximala trycket som krävs för att tillföra fibrinvävnadslimmet och som är försedda med etiketter som anger rekommenderat tryck och avstånd.

Den ändrade produktinformationen till för Evicel finns i sin helhet [här](#), och för Quixil [här](#).

Kommittén enades också om att det företag som marknadsför dessa läkemedel bör tillhandahålla ett brev till berörd sjukvårdspersonal inom EU där dessa riskminimeringsåtgärder förklaras.

CHMP fortsätter att granska fyra andra fibrinvävnadslim: Tisseel, Tissucol, Artiss och Beriplast P (och associerade namn).

### **Vilka är rekommendationerna för kirurger?**

- Kirurger bör uppmärksamma den potentiella risken för gasemboli vid oriktig sprejapplicering av Evicel och Quixil och vidta de nödvändiga försiktighetsåtgärder som anges i de uppdaterade forskrivningsråden för dessa läkemedel.
- Evicel och Quixil bör sprejas med endast CO<sub>2</sub>.
- Att spreja Evicel eller Quixil under endoskopisk kirurgi är kontraindicerat.
- Applicering av Evicel eller Quixil genom sprej bör endast övervägas om det är möjligt att exakt bedöma sprejavståndet.

Europeiska kommissionen utfärdade ett beslut för Evicel den 13 februari 2013 för Quixil den 20 februari 2013.