



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

15. maaliskuuta 2013  
EMA/785380/2012 rev.1  
EMA/H/A-31/1337

## Kysymyksiä ja vastauksia sumuttamalla annettavien kudostiimojen Tisseel, Tissucol, Artiss ja Beriplast P (sekä niiden rinnakkaisnimet) arvioinnista

Muutetun direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen arviointimenettelyn tulos

Euroopan lääkevirasto sai 13. joulukuuta 2012 päätökseen arvioinnin sumuttamalla annettavien kudostiimojen Tisseel, Tissucol, Artiss ja Beriplast P (sekä rinnakkaisnimet) turvallisuudesta ja tehosta, kun oli tullut esiin huoli kaasuembolian riskistä näiden lääkevalmisteiden sumuttamisen yhteydessä. Viraston lääkevalmistekomitea (CHMP) katsoi, että näiden lääkevalmisteiden hyöty on edelleen niiden riskejä suurempi mutta että tarvitaan asianmukaisia toimenpiteitä näiden lääkevalmisteiden turvallisen käytön optimoimiseksi silloin, kun niitä käytetään sumuttamalla leikkauksen aikana.

### Mitä kudostiimat ovat?

Kudostiimat ovat lääkevalmisteita, joita käytetään leikkauksissa liimana paikallisen verenvuodon vähentämiseksi. Ne koostuvat kahdesta liuoksesta, joista toinen sisältää fibrinogeeniä ja toinen trombiinia – molemmat ovat veren hyytymiseen vaikuttavia proteiineja. Kun nämä kaksi liuosta yhdistetään, trombiini pilkkoo fibrinogeenin pienempiin osiin, joita kutsutaan fibriniiksi. Sen jälkeen fibriniitit kasaantuvat ja muodostavat fibrinihiyytymän, jolloin haava paranee ja verenvuoto tyrehtyy.

Euroopan unionin (EU) jäsenvaltioissa on hyväksytty lukuisia kudostiimoja kansallisten menettelyjen kautta. Näihin kuuluvat Quixil, Tisseel, Tissucol, Artiss ja Beriplast P (sekä rinnakkaisnimet). Evicel on ainoa keskitetysti hyväksytty sumuttamalla käytettävä kudostiima.

Kudostiimoja voidaan käyttää tiputtamalla tai sumuttamalla liuosta verta vuotavan kudoksen päälle. Evicel, Quixil, Tisseel, Tissucol ja Artiss ovat käytössä tällä hetkellä siten, että liuosta sumutetaan paineistetun ilman tai hiilidioksidi (CO<sub>2</sub>) avulla. Beriplast P:tä varten ei tarvita kaasutoimista sumutuslaitetta.

### Miksi kudostiimoja arvioitiin?

Evicelin ja Quixilin käytön yhteydessä ilmoitettujen kaasuemboliatapausten (veren virtaukseen vaikuttava kaasukuplien muodostuminen veressä) seurauksena Euroopan komissio pyysi toukokuussa 2012 lääkevalmistekomiteaa antamaan lausunnon siitä, tulisiko Evicelin myyntilupa säilyttää, tulisiko



sitä muuttaa vai tulisiko se peruuttaa väliaikaisesti tai kokonaan Euroopan unionissa. Samaan aikaan Yhdistyneen kuningaskunnan lääkevirasto pyysi samanlaisen arvioinnin Quixilin ja muiden EU:ssa hyväksytyjen kudosliimojen osalta, koska ilmaemboolian riskiä ei voitu sulkea pois näiden tuotteiden kohdalla. Evicelin ja Quixilin suuren samankaltaisuuden johdosta lääkevalmistekomitea sai Eviceliä ja Quixilia koskeneen arviointinsa päätökseen marraskuussa 2012<sup>1</sup>. Tässä esitettävät johtopäätökset koskevat lääkevalmisteita Tisseel, Tissucol, Artiss ja Beriplast P (sekä niiden rinnakkaisnimet).

## Mitä tietoja lääkevalmistekomitea on arvioinut?

Lääkevalmistekomitea arvioi kudosliimoista saatavilla olevia turvallisuustietoja, jotka ovat peräisin kliinisistä kokeista, markkinoille tulon jälkeisestä käytöstä ja julkaistusta kirjallisuudesta, ja se keskittyi erityisesti vahvistettuihin tai epäiltyihin kaasuembooliatapauksiin. Komitea tarkasteli myös näiden lääkevalmisteiden kanssa käytettäviä sumutuslaitteita ja kudosliimojen sumuttamisen hyötyjä. Komitea myös kuuli verituotteiden, hemostaasin (verenvuodon tyrehdyttämisen) ja kirurgian asiantuntijoita.

## Mitkä ovat lääkevalmistekomitean johtopäätökset?

Lääkevalmistekomitea pani merkille, että kaikki Evicelin ja Quixilin yhteydessä ilmoitetut kaasuembooliatapaukset liittyivät sumutuslaitteen käyttöön suosituspainetta korkeammalla paineella tai suositeltua etäisyyttä pienemmällä etäisyydellä kudoksen pinnasta.

Koska Beriplast P (sekä sen rinnakkaisnimet) ei edellytä kaasutoimista sumutuslaitetta, lääkevalmistekomitea katsoi, ettei kyseiseen tuotteeseen liity kaasuembooliariskiä silloin, kun sitä käytetään ohjeiden mukaisesti ja suositellun laitteen kanssa.

Tisseelin, Tissucolin ja Artissin (sekä niiden rinnakkaisnimien) osalta lääkevalmistekomitea katsoi, että vaikka kaasuemboolian riski on hyvin pieni, riskinminimointitoimia on toteutettava silloin, kun näitä lääkevalmisteita annetaan sumuttamalla, jotta varmistettaisiin niiden turvallinen käyttö. Näihin toimiin kuuluvat seuraavat:

- valmistetietojen sanamuotoa on vahvistettava ja koulutusmateriaalia on päivitettävä siten, että kirurgeille annetaan selkeät ja yhdenmukaiset tiedot sumuttamisessa suositellusta paineesta ja etäisyydestä;
- Tisseeliä, Tissucolia ja Artissia markkinoivan yrityksen tulisi varmistaa, että tuotteiden kanssa käytettävät paineensäätölaitteet eivät tuota suurempaa painetta, kuin kudosliiman levittämiseen tarvitaan, ja että laitteiden merkinnöissä ilmoitetaan suositeltu paine ja etäisyys;
- valmistetiedoissa tulisi esittää varoitus siitä, että kaasuemboolian riski vaikuttaisi suuremmalta, kun kudosliimaa sumutetaan paineistetun ilman kuin hiilidioksidin avulla ja että potilaita tulisi seurata tarkasti mahdollisen kaasuemboolian merkkien varalta.

Lääkäreille ja potilaille tarkoitettuihin tietoihin tehdyt muutokset ovat kokonaisuudessaan [tässä](#).

Lääkevalmistekomitea myös katsoi, että Tisseeliä, Tissucolia ja Artissia markkinoivan yrityksen tulisi lähettää asianomaisille EU:ssa toimiville terveydenhoidon ammattilaisille kirje, jossa on tärkeää tietoa näiden lääkevalmisteiden turvallisesta käytöstä.

---

<sup>1</sup> Arvioinnin tulokset ovat saatavilla osoitteessa

[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)

## Mitkä ovat suositukset kirurgeille?

- Kirurgien tulisi ottaa huomioon Tisseelin, Tissucolin ja Artissin virheelliseen sumuttamiseen liittyvä kaasuembolian riski ja toteuttaa näiden lääkevalmisteiden päivitettyissä määräämistä koskevissa ohjeissa esitetyt asianmukaiset varotoimet. Erityisesti näiden tuotteiden sumuttamisessa
  - ei saisi ylittää suosituspaineita eikä liimaa saisi sumuttaa suositusetäisyyttä lähempää;
  - potilaita tulisi seurata tarkasti mahdollisen kaasuembolian merkkien varalta (mittaamalla verenpainetta, pulssia, happisaturaatiota ja hiilidioksidin määrää veressä).
- Beriplast P:hen ei liity kaasuembolian riskiä silloin, kun sitä käytetään ohjeiden mukaisesti ja suositellun laitteen kanssa.

Euroopan komissio teki päätöksen 15. maaliskuuta 2013.