



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Domande e risposte sulla revisione dei sigillanti a base di fibrina Tisseel, Tissucol, Artiss e Beriplast P (e denominazioni associate) applicabili in spray

Esito di una procedura condotta ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche

Il 13 dicembre 2012 l'Agenzia europea dei medicinali ha terminato una revisione della sicurezza e dell'efficacia dei sigillanti a base di fibrina Tisseel, Tissucol, Artiss e Beriplast P (e denominazioni associate), in seguito alle preoccupazioni emerse in relazione al rischio di embolia gassosa associato all'uso in spray di tali medicinali. Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia ha concluso che i benefici di questi medicinali continuano a essere superiori ai loro rischi, ma che è necessario adottare misure adeguate per ottimizzare l'uso sicuro di questi medicinali quando sono applicati in spray durante un intervento chirurgico.

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.

Alcuni sigillanti a base di fibrina sono stati autorizzati negli Stati membri dell'Unione europea (UE) mediante procedure nazionali. Tra questi si annoverano Quixil, Tisseel, Tissucol, Artiss e Beriplast P (e denominazioni associate). Evicel è l'unico sigillante a base di fibrina applicabile in spray autorizzato a livello centrale.

I sigillanti a base di fibrina possono essere applicati a gocce oppure somministrati mediante spray sul tessuto interessato dall'emorragia. Al momento, nel caso di Evicel, Quixil, Tisseel, Tissucol e Artiss la soluzione è nebulizzata utilizzando aria compressa o anidride carbonica (CO₂). Nel caso di Beriplast P non è richiesto l'uso di un dispositivo spray a gas.



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

Dopo la segnalazione di casi di embolia gassosa (presenza di bolle di gas nel sangue, che compromettono la circolazione sanguigna) associati all'uso di Evicel e Quixil, nel maggio 2012 la Commissione europea ha chiesto al CHMP di formulare un parere sull'opportunità di mantenere, modificare, sospendere o ritirare l'autorizzazione all'immissione in commercio per Evicel in tutta l'UE. Contemporaneamente, l'autorità del Regno Unito di regolamentazione dei medicinali ha chiesto una valutazione analoga per Quixil e per gli altri sigillanti a base di fibrina autorizzati nei paesi dell'UE, in considerazione del fatto che non si può escludere per tali medicinali il rischio di embolie di aria. Considerata la stretta somiglianza tra Evicel e Quixil, il CHMP ha concluso la sua revisione di Evicel e Quixil nel novembre 2012¹. Le presenti conclusioni riguardano Tisseel, Tissucol, Artiss e Beriplast P (e denominazioni associate).

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 somministrare i medicinali e i benefici offerti dall'applicazione spray dei sigillanti a base di fibrina. 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 tutti i casi di embolia gassosa osservati con Evicel e Quixil erano correlati all'uso del dispositivo spray a pressioni più alte rispetto a quelle raccomandate o a una distanza dalla superficie di tessuto da trattare minore rispetto alla distanza raccomandata.

Poiché Beriplast P (e denominazioni associate) non richiede l'impiego di un dispositivo spray a gas, il CHMP ha concluso che non vi è alcun rischio di embolia gassosa se il medicinale è utilizzato secondo le indicazioni per la prescrizione e con il dispositivo consigliato.

Quanto a Tisseel, Tissucol e Artiss (e denominazioni associate), il CHMP ha concluso che, benché il rischio di embolia gassosa sia stato giudicato molto basso, quando questi medicinali sono somministrati in spray devono essere introdotte misure di minimizzazione dei rischi per garantire che siano utilizzati in modo sicuro. Tra le misure raccomandate si annoverano le seguenti:

- 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;
- la ditta che produce Tisseel, Tissucol e Artiss 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 informazioni sul prodotto devono contenere un'avvertenza che il rischio di embolia gassosa sembra essere maggiore quando i sigillanti a base di fibrina sono nebulizzati con aria, rispetto alla

¹ Per informazioni sull'esito di tale revisione consultare il seguente indirizzo:

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

CO₂, e che è necessario monitorare attentamente i pazienti per rilevare la comparsa di segni di possibile embolia gassosa.

I testi integrali delle modifiche apportate nelle informazioni ai medici e ai pazienti sono disponibili [qui](#).

Il comitato ha inoltre convenuto che la ditta che commercializza Tisseel, Tissucol e Artiss dovrebbe trasmettere agli operatori sanitari interessati nell'UE una lettera che contenga informazioni importanti sull'impiego sicuro di tali medicinali.

Quali sono le raccomandazioni per i chirurghi?

- I chirurghi devono essere al corrente del potenziale rischio di embolia gassosa associato a un'applicazione spray scorretta di Tisseel, Tissucol e Artiss, e devono prendere tutte le precauzioni necessarie descritte nelle raccomandazioni aggiornate per la prescrizione di tali medicinali. In particolare, quando tali medicinali sono nebulizzati:
 - le pressioni raccomandate non devono essere superate e il sigillante non deve essere erogato a una distanza inferiore rispetto a quella consigliata;
 - i pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare la comparsa di segni di possibile embolia gassosa (misurando pressione sanguigna, frequenza cardiaca e livelli di ossigeno e CO₂ nel sangue).
- Non vi è alcun rischio di embolia gassosa associato a Beriplast P se utilizzato conformemente alle indicazioni per la prescrizione e con il dispositivo consigliato.

La Commissione europea ha emanato una decisione il 15 marzo 2013.