



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Vragen en antwoorden over de beoordeling van de spray-vorm van Tisseel, Tissucol, Artiss en Beriplast P (en verwante namen), hechtingsmiddelen op basis van fibrine

Uitkomst van een procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd.

Op 13 december 2012 voltooide het Europees Geneesmiddelenbureau een beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van de hechtingsmiddelen op basis van fibrine Tisseel, Tissucol, Artiss en Beriplast P (en verwante namen), nadat zorgen waren gerezen over het risico op gasembolie indien deze geneesmiddelen als spray worden toegediend. Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het Bureau concludeerde dat de voordelen van deze geneesmiddelen nog steeds opwegen tegen de risico's, maar dat passende maatregelen moeten worden getroffen voor een zo veilig mogelijk gebruik van deze geneesmiddelen, ingeval ze tijdens een operatie als een spray worden toegediend.

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.

In lidstaten van de Europese Unie (EU) zijn verscheidene hechtingsmiddelen op basis van fibrine goedgekeurd via nationale procedures. Deze middelen zijn Tisseel, Tissucol, Artiss en Beriplast P (en verwante namen). Evicel is het enige centraal goedgekeurde hechtingsmiddel op basis van fibrine dat als spray wordt toegediend.

Hechtingsmiddelen op basis van fibrine kunnen worden toegediend door de oplossing op het bloedende weefsel te druppelen of verstuiven. Voor Evicel, Quixil, Tisseel, Tissucol en Artiss wordt de oplossing momenteel verstoven met behulp van perslucht of kooldioxide (CO₂) onder druk. Voor Beriplast P is geen verstuiver nodig die met gas werkt.

7 Westferry Circus • Canary Wharf • London E14 4HB • United Kingdom

Telephone +44 (0)20 7418 8400 **Facsimile** +44 (0)20 7418 8416

E-mail info@ema.europa.eu **Website** www.ema.europa.eu

An agency of the European Union



Waarom werden de hechtingsmiddelen op basis van fibrine beoordeeld?

Nadat gevallen van gasembolie (de aanwezigheid van een gasbel in het bloed, die een negatieve invloed op de bloedstroom heeft) waren gerapporteerd die verband hielden met Evicel en Quixil, verzocht de Europese Commissie het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) in mei 2012 om een advies uit te brengen over de vraag of de vergunning voor het in de handel brengen van Evicel moest worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken in de EU. Tegelijkertijd vroeg het Britse geneesmiddelenbureau om deze zelfde beoordeling ook uit te voeren voor Quixil en de andere hechtingsmiddelen op basis van fibrine die in de EU verkrijgbaar zijn, omdat het risico op gasembolie voor deze producten niet kon worden uitgesloten. Omdat Evicel en Quixil sterk op elkaar lijken, voltooide het CHMP de beoordeling van Evicel en Quixil in november 2012¹. De onderhavige conclusies hebben betrekking op Tisseel, Tissucol, Artiss en Beriplast P (en verwante namen).

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 ook 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 alle geconstateerde gevallen van gasembolie met Evicel en Quixil, verband hielden met het feit dat de verstuiver met een hogere dan de aanbevolen druk was gebruikt of dichter bij het weefseloppervlak dan aanbevolen.

Omdat voor Beriplast P (en verwante namen) geen verstuiver nodig is die met gas werkt, concludeerde het CHMP dat bij dit product geen risico op gasembolie bestaat, indien het conform het voorschrijfadvis en met het aanbevolen hulpmiddel wordt gebruikt.

Wat Tisseel, Tissucol en Artiss (en verwante namen) betreft concludeerde het CHMP dat, hoewel het risico op gasembolie heel gering werd geacht, risicobeperkende maatregelen dienen te worden toegepast ingeval deze geneesmiddelen als spray worden toegediend, om te waarborgen dat ze op de juiste wijze worden gebruikt. Deze maatregelen zijn:

- De formulering van de productinformatie dient te worden aangescherpt en de voorlichtingsmaterialen dienen te worden bijgewerkt, zodat chirurgen heldere en consistente informatie krijgen over de aanbevolen druk en afstand tijdens de toediening van de spray.
- Het bedrijf dat Tisseel, Tissucol en Artiss 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.

¹ Zie voor informatie over de uitkomst van deze beoordeling:

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

- In de productinformatie dient een waarschuwing te worden opgenomen dat het risico op gasembolie hoger blijkt als fibrine-hechtingsmiddelen met lucht worden verstoven in plaats van met CO₂, en dat de patiënten nauwgezet moeten worden bewaakt op tekenen van mogelijke gasembolie.

Alle veranderingen die in de informatie voor artsen en patiënten zijn aangebracht, zijn [hier](#) beschreven.

Het CHMP kwam tevens overeen dat het bedrijf dat Tisseel, Tissucol en Artiss in de handel brengt de relevante zorgverleners in de EU een brief moet sturen met belangrijke informatie over veilig gebruik van deze geneesmiddelen.

Wat zijn de aanbevelingen voor chirurgen?

- Chirurgen moeten zich bewust zijn van het potentiële risico op gasembolie bij onjuiste toediening van Tisseel, Tissucol en Artiss in de vorm van een spray en de noodzakelijke voorzorgsmaatregelen nemen die in de bijgewerkte voorschrijfinformatie voor deze geneesmiddelen zijn beschreven. Vooral wanneer deze producten worden verstoven geldt dat:
 - de aanbevolen drukken niet mogen worden overschreden en dat het hechtingsmiddel niet dichter bij het weefsel mag worden verstoven dan vanaf de aanbevolen afstand;
 - patiënten nauwgezet dienen te worden bewaakt op tekenen van mogelijke gasembolie (door de bloeddruk, polsfrequentie en de zuurstof- en CO₂-spiegel van het bloed te meten).
- Bij Beriplast P bestaat er geen risico op gasembolie, indien het conform het voorschrijfadvis en met het aanbevolen hulpmiddel wordt gebruikt.

Het besluit van de Europese Commissie werd op 15 maart gepubliceerd.