



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Frågor och svar om granskningen av fibrinvävnadslimmen Tisseel, Tissucol, Artiss och Beriplast P (och associerade namn) som ges genom sprejapplicering

Resultat av ett förfarande enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG i dess senaste lydelse

Den 13 december 2012 avslutade Europeiska läkemedelsmyndigheten en granskning av säkerheten och effekten av fibrinvävnadslimmen Tisseel, Tissucol, Artiss och Beriplast P (och associerade namn) efter farhågor om att det föreligger risk för gasemboli när dessa läkemedel ges genom sprejapplicering. Myndighetens kommitté för humanläkemedel (CHMP) fann att nyttan med dessa läkemedel fortsätter att vara större än riskerna, men att lämpliga åtgärder måste sättas in för att optimera en säker användning av dessa läkemedel när de appliceras som sprej under operation.

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 som innehåller 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.

Flera fibrinvävnadslim har godkänts inom Europeiska unionens (EU:s) medlemsstater genom nationella förfaranden. Till dessa hör Tisseel, Tissucol, Artiss och Beriplast P (och associerade namn). Evicel är det enda centralt godkända fibrinvävnadslimmet som tillförs genom sprejapplicering.

Fibrinvävnadslim kan tillföras genom att droppa eller spreja lösningen på den blödande vävnaden. Hos Evicel, Quixil, Tisseel, Tissucol och Artiss sprejas lösningen för närvarande antingen med trycksatt luft eller koldioxid (CO₂). Beriplast P kräver ingen gasassisterad sprejanordning.



Varför granskades fibrinvävnadslim?

Efter att fall av gasemboli (närvaro av en gasbubbla i blodet som påverkar blodflödet) rapporterats i samband med användningen av Evicel och Quixil bad Europeiska kommissionen CHMP i maj 2012 att utfärda ett yttrande om huruvida godkännandet för försäljning för Evicel bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller dras in inom EU. Samtidigt bad Storbritanniens läkemedelsmyndighet om en liknande bedömning för Quixil och för andra fibrinvävnadslim som är godkända i EU-medlemsstater med anledning av att risken för luftemboli inte kan uteslutas för dessa produkter. På grund av den stora likheten mellan Evicel och Quixil slutförde CHMP sin granskning av Evicel och Quixil i november 2012¹. De aktuella slutsatserna rör Tisseel, Tissucol, Artiss och Beriplast P (och associerade namn).

Vilka data har CHMP granskat?

CHMP granskade de 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 sprejapplikering. Dessutom konsulterades en expertgrupp inom blodprodukter, hemostas (stoppandet av blödning) och kirurgi.

Vilka slutsatser drar CHMP?

CHMP konstaterade att samtliga fall av gasemboli som setts med Evicel och Quixil hängde samman med en användning av sprejanordningen vid högre tryck eller närmare vävnadsytan än vad som rekommenderats.

Eftersom Beriplast P (och associerade namn) inte kräver någon gasassisterad sprejanordning drog CHMP slutsatsen att det inte finns någon risk för gasemboli med denna produkt när den används enligt förskrivningsråden och med den rekommenderade anordningen.

Vad gäller Tisseel, Tissucol och Artiss (och associerade namn) drog CHMP slutsatsen att risken för gasemboli visserligen ansågs vara mycket låg, men att riskminimeringsåtgärder ändå bör implementeras när dessa läkemedel ges genom sprejapplikering för att säkerställa att de används på ett säkert sätt. I detta ingår följande:

- Ordalydelsen i produktinformationen bör stärkas och utbildningsmaterialet uppdateras för att ge kirurger tydlig och konsekvent information om rekommenderat tryck och avstånd under sprejapplikering.
- Företaget som marknadsför Tisseel, Tissucol och Artiss bör se till att dessa produkter används med tryckregulatorer som inte överstiger det maximala trycket som krävs för att tillföra fibrinvävnadslimet och som är försedda med etiketter som anger rekommenderat tryck och avstånd.
- Produktinformationen bör innehålla en varning om att risken för gasemboli förefaller högre när fibrinvävnadslim sprejas med hjälp av luft, jämfört med CO₂, och patienter bör övervakas noga för att upptäcka eventuella tecken på gasemboli.

¹ För information om resultatet av denna granskning, se:

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

Den ändrade informationen till läkare och patienter kan läsas i sin helhet [här](#).

Kommittén höll också med om att företaget som marknadsför Tisseel, Tissucol och Artiss bör tillhandahålla ett brev till berörd sjukvårdspersonal inom EU som innehåller viktig information om en säker användning av dessa läkemedel.

Vilka är rekommendationerna för kirurger?

- Kirurger bör uppmärksamma den potentiella risken för gasemboli vid inkorrekt sprejapplicering av Tisseel, Tissucol och Artiss och vidta de nödvändiga försiktighetsåtgärder som anges i de uppdaterade forskrivningsråden för dessa läkemedel. När dessa produkter sprejas ska särskilt följande iakttas:
 - Det rekommenderade trycket får inte överskridas och vävnadslimmet får inte sprejas vid ett närmare avstånd än rekommenderat.
 - Patienter ska övervakas noga för att upptäcka eventuella tecken på gasemboli (genom mätning av blodtryck, puls samt syrgas- och CO₂-nivåer i blodet).
- Det finns ingen risk för gasemboli med Beriplast P när produkten används i enlighet med forskrivningsråden och med den rekommenderade anordningen.

Europeiska kommissionen utfärdade ett beslut den 15 februari 2013.