



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16 novembre 2012
EMA/734308/2012
EMA/H/C/000898/A20/18
EMA/H/A-31/1337

Domande e risposte sulla revisione dei sigillanti a base di fibrina Evicel e Quixil erogati con applicatore spray

Esito delle procedure di cui all'articolo 20 del Regolamento (CE) n 726/2004 e dell'Articolo 31 della direttiva 2001/83/CE

Il 15 novembre 2012, l'Agenzia Europea dei Medicinali ha completato una revisione sulla sicurezza e l'efficacia dei sigillanti a base di fibrina Evicel e Quixil in applicazione in spray, a seguito di casi di embolia gassosa riportati con l'impiego di questi medicinali. Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia ha concluso che i benefici di questi medicinali somministrati mediante l'applicazione in spray continuano a superare i rischi, ma che devono essere attuate misure appropriate per minimizzare il rischio di embolia gassosa.

Cosa sono i sigillanti a base di fibrina?

I sigillanti a base di fibrina sono medicinali che vengono utilizzati come sigillante (colla) durante l'intervento chirurgico per ridurre il sanguinamento locale. Essi sono composti da due soluzioni, una contenente fibrinogeno e l'altra contenente trombina, che sono entrambe le proteine coinvolte nel processo di coagulazione del sangue. Quando le due soluzioni vengono mescolate, la trombina rompe il fibrinogeno in unità più piccole chiamate fibrina. La fibrina poi si aggrega e forma un coagulo di fibrina che aiuta a guarire la ferita, fermando l'emorragia.

I sigillanti a base di fibrina possono essere applicati a gocce o spruzzando la soluzione sul tessuto sanguinante. Al momento la soluzione viene nebulizzata utilizzando aria compressa o anidride carbonica (CO₂). Evicel è l'unica colla di fibrina autorizzata con procedura centralizzata. È stata autorizzata nel mese di ottobre 2008 ed è disponibile in 11 Stati membri dell'UE¹. Altri sigillanti a base di fibrina sono autorizzati nell'Unione europea a livello nazionale e includono Quixil, Tisseel, Tissucol, Artiss e Beriplast P (e marchi collegati).

Perché i sigillanti a base fibrina sono stati sottoposti a revisione?

Nell'agosto 2010, sono state adottate misure per minimizzare il rischio di embolia gassosa (presenza di una bolla di gas nel sangue che influenza il flusso di sangue) dopo cinque casi segnalati che coinvolgevano Evicel o Quixil applicato in spray. Queste misure includevano modifiche alle informazioni

¹ Austria, Danimarca, Estonia, Francia, Finlandia, Germania, Irlanda, Paesi Bassi, Spagna, Svezia e Regno Unito e Norvegia.

di prodotto per specificare la massima pressione da utilizzare durante l'applicazione in spray e la distanza raccomandata rispetto alla superficie del tessuto. Tuttavia, da allora, tre ulteriori casi di embolia gassosa sono stati riportati con Evicel, dovuti alla insufficiente distanza mantenuta tra l'applicatore e il tessuto o alla pressione di erogazione troppo alta. Questo indica che le misure di minimizzazione del rischio non sono state sufficienti.

Di conseguenza, nel maggio 2012, la Commissione Europea ha richiesto al CHMP di esprimere un parere sulla questione se siano necessarie ulteriori misure per garantire l'uso sicuro di Evicel e se l'autorizzazione all'immissione in commercio deve essere mantenuta, modificata, sospesa o revocata in tutta l'UE. Allo stesso tempo, l'Agenzia regolatoria dei medicinali nel Regno Unito ha richiesto al CHMP di effettuare la stessa valutazione per Quixil e per gli altri sigillanti a base di fibrina disponibili nell'UE.

Quali dati ha rivisto il CHMP?

Il CHMP ha esaminato i dati di sicurezza disponibili sui sigillanti a base di fibrina provenienti da studi clinici, utilizzo post-marketing e dalla letteratura pubblicata, concentrandosi sui casi di embolia gassosa sospetti o confermati. Il Comitato ha inoltre esaminato i dispositivi in spray utilizzati per erogare questi medicinali e il beneficio ottenuto dalla erogazione di sigillanti a base di fibrina mediante l'applicazione in spray. E' stato consultato un gruppo di esperti nel settore di emoderivati, emostasi (l'arresto del sanguinamento) e chirurgia.

Quali sono le conclusioni del CHMP?

Il CHMP ha osservato che i sigillanti a base di fibrina hanno il potenziale per essere salvavita in certe circostanze e che l'applicazione in spray di tali medicinali è considerata essere di beneficio quando vi è una grande superficie di sanguinamento durante determinate procedure chirurgiche. Il CHMP ha inoltre osservato che, sebbene i casi di embolia gassosa siano rari, vi è la necessità di adottare ulteriori misure per prevenire questo rischio di vita.

Sulla base della valutazione dei dati attualmente disponibili e della discussione scientifica in seno al comitato, il CHMP ha concluso che i benefici di Evicel e Quixil continuano a superare i rischi ma che ulteriori misure di minimizzazione del rischio devono essere implementate quando questi medicinali sono erogati con applicazione in spray per garantire che essi siano utilizzati correttamente.

Il Comitato ha raccomandato che:

- Evicel e Quixil devono essere nebulizzati solo mediante CO₂, invece di aria compressa, in quanto la maggiore solubilità di CO₂ nel sangue riduce il rischio di embolia;
- i termini usati per le informazioni sul prodotto devono essere rafforzati e il materiale educativo aggiornato al fine di fornire informazioni chiare e coerenti ai chirurghi riguardo alla pressione consigliata e alla distanza da utilizzare durante l'applicazione in spray;
- questi medicinali non devono essere erogati in spray in chirurgia endoscopica (un tipo di procedura chirurgica meno invasiva). Inoltre, occorre prestare attenzione durante interventi di laparoscopia (un

altro tipo di procedura chirurgica meno invasiva) per garantire che venga osservata la distanza minima di sicurezza dal tessuto;

- L'Azienda titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Evicel e Quixil deve garantire che tali prodotti siano utilizzati con regolatori di pressione che non superino la pressione massima richiesta per erogare la colla di fibrina e che siano provvisti di etichette con indicazione della pressione e della distanza di erogazione consigliate.

Il Comitato ha inoltre convenuto che l'Azienda farmaceutica che commercializza questi farmaci deve fornire una lettera agli operatori sanitari interessati nell'UE che chiarisce queste misure di minimizzazione del rischio.

Il CHMP sta ancora esaminando altri quattro sigillanti a base di fibrina: Tisseel, Tissucol, Artiss e Beriplast P (e marchi collegati).

Quali sono le raccomandazioni per i chirurghi?

Si richiama l'attenzione dei chirurghi sul potenziale rischio di embolia gassosa a seguito dell'applicazione spray impropria di Evicel e Quixil e prendere le necessarie precauzioni descritte nelle raccomandazioni aggiornate per la prescrizione di questi medicinali.

- Evicel e Quixil devono essere nebulizzati impiegando solo anidride carbonica (CO₂).
- L'impiego di Evicel o Quixil con applicatore spray in chirurgia endoscopica è controindicato.
- L'applicazione spray di Evicel o Quixil deve essere considerata solo se è possibile valutare con precisione la distanza di erogazione.

Una decisione della Commissione Europea su questa opinione sarà rilasciata nei tempi dovuti.