



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

14 dicembre 2012  
EMA/785380/2012  
EMA/H/A-31/1337

## Domande e risposte sulla revisione dei sigillanti a base di fibrina Tisseel, Tissucol, Artiss e Beriplast P (e marchi associati) in applicazione spray.

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

Il 13 dicembre 2012, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha completato una revisione della sicurezza e dell'efficacia dei medicinali sigillanti a base di fibrina Tisseel, Tissucol, Artiss e Beriplast P (e marchi associati), a seguito di preoccupazioni per il rischio di embolia gassosa quando questi medicinali sono erogati con applicatore spray.

Il Comitato per i Prodotti Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha concluso che i benefici di questi medicinali continuano a superare i rischi ma che devono essere messe in atto misure appropriate per ottimizzare l'uso sicuro di questi medicinali quando vengono applicati in spray durante l'intervento chirurgico.

### Cosa sono i sigillanti 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 un'altra contenente trombina, entrambe le quali sono proteine coinvolte nel processo di coagulazione del sangue. Quando si mescolano le due soluzioni, 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.

Diversi sigillanti a base di fibrina sono stati autorizzati negli Stati membri dell'Unione europea (UE) attraverso procedure nazionali. Questi includono Quixil, Tisseel, Tissucol, Artiss e Beriplast P (e marchi associati). Evicel è l'unica colla di fibrina per l'uso con applicazione in spray autorizzata con procedura centralizzata.

I sigillanti a base di fibrina possono essere applicati a gocce o spruzzando la soluzione sul tessuto sanguinante. Per Evicel, Quixil, Tisseel, Tissucol e Artiss la soluzione viene attualmente spruzzata utilizzando aria compressa o anidride carbonica (CO<sub>2</sub>). Beriplast P non richiede un dispositivo a gas per l'applicazione spray.



## **Perché i sigillanti a base di fibrina sono stati sottoposti a revisione?**

A seguito di casi di embolia gassosa (presenza di una bolla di gas nel sangue che influenza il flusso di sangue) riportati come associati all'uso di Evicel e Quixil, nel maggio 2012, la Commissione europea ha chiesto al CHMP di esprimere un parere sulla questione se l'autorizzazione all'immissione in commercio di Evicel debba essere mantenuta, modificata, sospesa o revocata in tutta l'UE. Allo stesso tempo, l'Agenzia dei medicinali del Regno Unito ha chiesto una valutazione simile per Quixil e per gli altri sigillanti a base di fibrina autorizzati nei paesi dell'Unione europea, dal momento che il rischio di embolia gassosa non può essere escluso per questi prodotti. Per via della stretta somiglianza di Evicel e Quixil, il CHMP ha concluso la sua revisione di Evicel e Quixil nel mese di novembre 2012<sup>1</sup>. Le attuali conclusioni riguardano Tisseel, Tissucol, Artiss e Beriplast P (e marchi associati).

## **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, dall'uso post-marketing e dalla letteratura pubblicata, concentrandosi sui casi di embolia gassosa confermati o sospetti. Il Comitato ha anche esaminato i dispositivi spray utilizzati insieme con questi medicinali e valutato il beneficio ottenuto dall'erogazione di sigillanti 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 tutti i casi di embolia gassosa osservati con Evicel e Quixil erano correlati all'uso del dispositivo di nebulizzazione a pressioni più elevate rispetto a quelle consigliate o in maggiore vicinanza alla superficie del tessuto rispetto a quanto raccomandato.

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

Per quanto riguarda Tisseel, Tissucol e Artiss (e marchi collegati) il CHMP ha concluso che, sebbene il rischio di embolia gassosa sia stato considerato molto basso, quando questi farmaci sono erogati con applicazione spray devono essere implementate misure di minimizzazione del rischio per assicurare che siano utilizzati in modo sicuro. Questi includono le seguenti:

- i testi delle informazioni sul prodotto devono essere rafforzati e il materiale educativo aggiornato per fornire informazioni chiare e coerenti ai chirurghi in merito alla pressione e alla distanza durante l'applicazione spray raccomandate;
- le Aziende titolari di Tisseel, Tissucol e Artiss devono garantire che tali prodotti siano utilizzati con riduttori di pressione che non superano 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;

---

<sup>1</sup> Per informazioni sui risultati di questa revisione vedere:

[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=W0b01ac05805c516f](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=W0b01ac05805c516f)

- Le informazioni sul prodotto devono includere un'avvertenza sul fatto che il rischio di embolia gassosa sembra essere più alto quando i sigillanti di fibrina vengono spruzzati con l'ausilio di aria, rispetto a CO<sub>2</sub> ed i pazienti devono essere attentamente monitorati per segni di possibile embolia gassosa.

I testi delle modifiche apportate alle informazioni per i medici ed i pazienti sono disponibili al sito: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Fibrin\\_sealants\\_31/WC500136249.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Fibrin_sealants_31/WC500136249.pdf).

Il Comitato ha inoltre deciso che le Aziende che commercializzano Tisseel, Tissucol e Artiss devono fornire una lettera agli operatori sanitari dell'UE che includa importanti informazioni sulla sicurezza d'impiego di questi medicinali.

## **Quali sono le raccomandazioni per i chirurghi?**

I chirurghi devono tener presente il potenziale rischio di embolia gassosa dovuto ad un'applicazione spray di Tisseel, Tissucol e Artiss non corretta e prendere le necessarie precauzioni descritte nelle avvertenze aggiornate per la prescrizione di questi medicinali. In particolare, quando si spruzzano questi medicinali:

- la pressione raccomandata non deve essere superata e il sigillante non deve essere spruzzato a una distanza inferiore rispetto a quella raccomandata;
- i pazienti devono essere attentamente monitorati per segni di possibile embolia gassosa (attraverso la misurazione di pressione arteriosa, frequenza cardiaca e livelli di ossigeno e di CO<sub>2</sub> nel sangue);
- non vi è alcun rischio di embolia gassosa con Beriplast P se usato secondo le indicazioni per la prescrizione e con il dispositivo consigliato.

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