

VALMISTEYHTEEN VETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ARTISS

Liukset kudossiimaa varten, pakastettu.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Komponentti 1:

proteiiniliuos

ihmisen fibrinogeeni 91 mg/ml¹ (hyytyvä proteiini) tuotettu ihmisluovuttajien plasmasta
aprotiniini (synteettinen) 3 000 KIU¹/ml

Komponentti 2:

trombiiniliuos

ihmisen trombiini 4 IU/ml³ tuotettu ihmisluovuttajien plasmasta
kalsiumklorididihydraatti 40 mikromol/ml

Valmiste on esitäytetyssä kaksisäiliöisessä ruiskussa, jonka toisessa säiliössä on <1 ml><2 ml><5 ml> pakastettua proteiiniliuosta (jossa aprotiniinia) ja toisessa säiliössä <1 ml><2 ml><5 ml> pakastettua trombiiniliuosta (jossa kalsiumklorididihydraattia). Ruiskussa on yhteensä <2 ml><4 ml><10 ml> valmista valmistetta.

Sekoituksen jälkeen	1 ml	2 ml	4 ml	10 ml
<u>Komponentti 1: proteiiniliuos</u>				
ihmisen fibrinogeeni (hyytyvä proteiini)	45,5 mg	91 mg	182 mg	455 mg
Aprotiniini (synteettinen)	1500 KIU	3000 KIU	6000 KIU	15000 KIU
<u>Komponentti 2: trombiiniliuos</u>				
ihmisen trombiini	2 IU	4 IU	8 IU	20 IU
kalsiumklorididihydraatti	20 mikromol	40 mikromol	80 mikromol	200 mikromol

ARTISS-valmisteessa on 0,6–5 IU/ml ihmisen hyytymistekijä XIII, joka kerapuhdistuu ihmisen fibrinogeenin puhdistuksen yhteydessä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

¹. Proteiinin kokonaispitoisuus 96–125 mg/ml.

². 1 EPU (Euroopan farmakopean yksikkö) vastaa 1800 KIU:ta (kallidinogenaasi-inaktivaattoriyksikköä).

³. Trombiiniaktiivisuus on laskettu käyttämällä tällä hetkellä voimassa olevaa trombiinin WHO:n kansainvälistä standardia.

3. LÄÄKEMUOTO

Liukset kudossiimaa varten, pakastettu.

Värittömät tai vaaleankeltaiset ja kirkkaat tai hiukan sameat liukset.

Komponentti 1, proteiiniliuos: pH 6.5 – 8.0.

Komponentti 2, trombiiniliuos: pH 6.0 – 8.0.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

ARTISS-valmistetta käytetään plastiikka-, korjaavassa ja palovammojen kirurgiassa kudossiimana liittämään yhteen/liimaamaan ihonalaiskudoksia, ommelten tai haavahakasten korvaamiseen tai vahvistamiseen (ks. kohta 5.1). Lisäksi ARTISS-valmistetta käytetään vahvistamaan hemostaasia ihonalaisilla kudospinnoilla.

4.2 Annostus ja antotapa

ARTISS-valmiste on tarkoitettu vain sairaalakäyttöön. ARTISS-valmistetta saavat käyttää vain kirurgit, jotka on koulutettu käyttämään ARTISS-valmistetta.

Annostus

Applikoitavan ARTISS-valmisteen määrä ja applikointitiheys on määrättävä aina potilaan kliinisten tarpeiden mukaisesti.

Applikoitava annos riippuu eri tekijöistä, kuten esim. kirurgisen toimenpiteen tyypistä, käsiteltävän pinnan koosta, applikointimenetelmästä sekä applikointikertojen määrästä.

Lääkäri määrää applikoitavan annoksen kullekin potilaalle yksilöllisesti. Kliinisissä tutkimuksissa yksittäiset annokset ovat olleet tavallisesti 0,2–12 ml. Joissakin toimenpiteissä (esimerkiksi suurissa palovammoissa) voidaan tarvita suurempia määriä.

Applikoitavan alkuannoksen on riitettävä peittämään koko valittu käsiteltävä alue. Applikointi voidaan toistaa tarvittaessa mille tahansa pienelle alueelle, jota ei ole aiemmin käsitelty. On kuitenkin vältettävä applikoimasta ARTISS-valmistetta uudestaan aiemman, polymeroituneen ARTISS-kerroksen päälle, koska ARTISS ei kiinnity polymeroituneisiin kerroksiin.

On suositeltavaa että alkuperäinen applikaatio peittää koko valitun käsiteltävän alueen.

Pintojen yhdistämisessä 2 ml:n pakkaus ARTISS-valmistetta (eli 1 ml proteiiniliuosta sekä 1 ml trombiiniliuosta) riittää vähintään 10 cm²:n alueelle.

Ihosiirre tulee asettaa haavapohjan päälle välittömästi ARTISS-valmisteen applikoinnin jälkeen. Kirurgilla on enintään 60 sekuntia aikaa käsitellä ja sijoittaa siirre paikalleen ennen

polymeroitumista. Kun kieleke tai siirre on asetettu paikoilleen, paina sitä varoen haluttuun paikkaan vähintään 3 minuutin ajan, jotta varmistetaan, että ARTISS hyytyy kunnolla ja siirre tai kieleke kiinnittyy tiukasti alla olevaan kudokseen.

Tarvittavan ARTISS-valmisteen määrä riippuu peitettävän pinnan laajuudesta. Arvioidut pinta-
alat, mitkä ARTISS-valmisteen pakkauskoot kattavat:

Keskimääräinen pinta-ala kun tarvitaan kudoksen kiinnitystä	Tarvittava ARTISS-valmisteen pakkauskoko
100 cm ²	2 ml
200 cm ²	4 ml
500 cm ²	10 ml

Sekoitettua proteiini-trombiiniliuosta applikoidaan vain ohut kerros, jotta granulaatiokudosta ei muodostu liikaa ja fibriinihiyrymä absorboituu vähitellen.

Kliinisissä kokeissa ARTISS-valmistetta ei ole annettu yli 65-vuotiaille.

Pediatriset potilaat

Tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot on esitetty kohdassa 5.1, mutta annostussuosituksia ei voida antaa.

Antotapa

Kudosvaurion päälle (paikallisesti). Ei saa injisoida.

Vain ihon alle. ARTISS-valmistetta ei suositella laparoskooppiseen kirurgiaan, katso myös kohta 4.4.

ARTISS-valmisteen optimaalisen turvallisen käytön varmistamiseksi sitä on ruiskutettava käyttämällä painesäätelylaitetta, joka tuottaa korkeintaan 2,0 barn (28.5 ps:n) paineen.

Ennen ARTISS-kudosliiman applikoimista haavan pinta on kuivattava vakiotekniikoilla (esim. käyttämällä vuorotellen painesiteitä, vanutuppoja, imulaiteita). Älä käytä paineistettua ilmaa tai kaasua pinnan kuivaamiseen.

ARTISS-valmistetta saa applikoida vain näkyville pinnoille.

ARTISS-kudosliiman saa sekoittaa ja applikoida vain tälle tuotteille annettujen ohjeiden mukaisesti ja suositelluilla laitteilla (ks. kohta 6.6).

Jos applikoit kudosliimaa ruiskuttamalla, ks. kohdista 4.4 ja 6.6 tarkkoja suosituksia tarvittavasta paineesta ja ruiskutusetäisyydestä kussakin leikkaustoimenpiteessä sekä suositus applikaattorikärkien pituudesta.

4.3 Vasta-aiheet

ARTISS-valmiste ei korvaa iho-ompeleita kirurgisen haavan sulkemisessa.

ARTISS-valmistetta ei saa käyttää yksinään runsaan ja suihkuavan valtimo- tai laskimo-verenvuodon hoitoon.

ARTISS-valmistetta ei saa antaa laskimoon tai muuhun verisuoneen.

ARTISS-valmisteen käyttö on vasta-aiheista yliherkkyytapauksissa vaikuttaville aineille tai jollekin valmisteen apuaineelle lueteltu kohdassa 6.1 (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

ARTISS-valmisteen ruiskuapplikointia ei tule käyttää endoskooppisissa toimenpiteissä. Katso kohta 4.4 koskien laparoskooppista kirurgiaa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vain kudosisaurion päälle. Ei saa antaa laskimoon tai muuhun verisuoneen. Hengenvaarallisia tromboembolisia haittavaikutuksia voi ilmetä, jos valmistetta annetaan vahingossa laskimoon tai muuhun verisuoneen. Injisoihtaessa ARTISS-valmistetta pehmytkudokseen on olemassa paikallisen kudosisaurion vaara.

Varovaisuutta tulee noudattaa kun kudosisliimaa applikoidaan paineilma- tai kaasulaitteella,

- Applikointiin paineilma- tai kaasulaitteella liittyy ilma- tai kaasuembolian, kudoksen repeämisen tai ilmataskun aiheuttaman kudospaineen mahdollinen riski, joka voi olla hengenvaarallista tai johtaa kuolemaan.
- **Levitä ARTISS ohueksi kerrokseksi. Hyytymän liiallinen paksuus voi vaikuttaa negatiivisesti tuotteen tehokkuuteen ja haavan paranemiseen.**
- **Hengenvaarallisia/kuolettavia ilma- tai kaasuembolioita on esiintynyt käytettäessä kudosisliimojen applikoimiseen ruiskutuslaitteita, joissa on painesäädin. Tämä vaikuttaa liittyvän ruiskutuslaitteen käyttämiseen suositeltua korkeammilla paineilla ja/tai lähellä kudoksen pintaa. Riski vaikuttaa olevan suurempi, kun kudosisliimoja ruiskutetaan ilman avulla kuin CO₂:n avulla, ja siten riskiä ei voida sulkea pois ARTISS-valmisteen ruiskuttamisen yhteydessä avotoimenpiteissä.**
- **Kun käytät ARTISS-kudosisliimaa ruiskutuslaitteen avulla, muista käyttää ruiskutuslaitteen valmistajan suosittelemaa painetta (katso paineet ja etäisyydet taulukosta kohdasta 6.6).**
- **ARTISS-kudosisliimaa on applikoitava vain, jos on mahdollista arvioida ruiskutusetäisyys tarkasti valmistajan suositusten mukaisesti. Älä ruiskuta lähempää kuin suositellulta etäisyydeltä. Kudoksen ruiskutusetäisyyden ja paineen on oltava tämän valmisteen myyntiluvan haltijan suosittelemilla alueilla (ks. kohdan 6.6 painetta ja etäisyyttä koskeva taulukko).**
- **Ruiskutettaessa ARTISS-valmistetta mahdollisia verenpaineen, sykkeen, happisaturaation ja kertahengityksen CO₂-pitoisuuden vaihteluja on seurattava mahdollisen ilma- tai kaasuembolian esiintymisen takia (ks. myös kohta 4.2).**
- Vakavista turvallisuussyistä ARTISS-valmistetta ei tule käyttää ruiskutuslaitteen avulla kehon suljetuilla alueilla.
- ARTISS-valmistetta ei suositella käytettäväksi laparoskooppisissa leikkauksissa.
- Käytä vain CE-merkittyjä applikointivälineitä ARTISS-valmisteen annosteluun.
- Kun tämän tuotteen kanssa käytetään lisävarustekärkiä, niiden käyttöohjeita on noudatettava.

ARTISS-valmistetta ei ole tarkoitettu hemostaasiin ja haavan sulkemiseen tilanteissa, joissa liiman on hyydyttävä nopeasti. ARTISS-valmistetta ei saa käyttää etenkin kardiovaskulaarisissa leikkauksissa verisuonianastomoosien sulkemiseen.

ARTISS-valmistetta ei tule käyttää neurokirurgiassa eikä ommelvahvisteena mahasuolikanavan tai verisuonien anastomooseissa, koska ei ole näitä käyttöalueita tukevia tutkimustuloksia.

Ennen ARTISS-valmisteen käyttöä on suojattava käyttöalueen ulkopuoliset kehon osat, jotta liimataan vain suunnitellut kohteet.

Oksiselluloosaa sisältävät valmisteet voivat vähentää ARTISS-valmisteen tehoa eikä niitä pidä käyttää kuljettimina (ks. kohta 6.2).

Polysorbaatit voivat aiheuttaa ihoallergiaa (esim. ihottuma, kutina).

Kuten muidenkin proteiinivalmisteiden yhteydessä allergisia yliherkkyysoireita voi ilmetä. Yliherkkyysoireita voivat olla nokkosihottuma, levinnyt urtikaria, rinnanahdistus, vinkuva hengitys, matala verenpaine ja anafylaksia. Jos näitä oireita ilmaantuu, valmisteen käyttö on keskeytettävä heti.

ARTISS sisältää aprotiniinia. Valmisteen sisältämä aprotiniini aiheuttaa anafylaktisen reaktion vaaran jopa huolellisessa paikallisessa käytössä. Vaara näyttää olevan suurempi potilailla, jotka ovat saaneet valmistetta aiemmin, vaikka he olisivatkin sietäneet sitä hyvin. Siksi aprotiniinin tai aprotiniinia sisältävien valmisteiden käyttö on kirjattava potilastietoihin.

Koska synteettinen aprotiniini on rakenteellisesti identtinen naudan aprotiniinin kanssa, ARTISS-valmisteen käyttö naudan proteiineille allergisilla potilailla on arvioitava huolellisesti.

Anafylaktisten/anafylaktoidisten reaktioiden tai vaikeiden yliherkkyysoireiden esiintyessä valmisteen käyttö on lopetettava. Jos mahdollista, poista jo applikoitu valmiste kirurgisesta annostelupaikastaan. Asianmukainen lääketieteellinen hoito tulee olla saatavilla välittömästi anafylaktisen reaktion hoitamiseksi. Hyväksytyyn käytännön mukaiset ensiaputoimet tulee aloittaa.

Jos potilas saa sokin, potilasta on hoidettava lääketieteellisen vakiokäytännön mukaisesti.

Kun käytetään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä, infektiot estetään vakiomenetelmillä. Luovuttajat valitaan tarkoin, ja yksittäisistä luovutuseristä ja plasmapooleista seulotaan taudinaiheuttajien erityiset tunnusmerkit. Valmistuksessa käytetään tehokkaita virusten inaktivointi-/poistomenetelmiä. Varotoimista huolimatta ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä käytettäessä ei voida täysin taata, etteivät taudinaiheuttajat voisi siirtyä. Tämä koskee myös tuntemattomia ja uusia viruksia ja muita taudinaiheuttajia.

Nämä menetelmät tehoavat vaipallisiin viruksiin, kuten immuunikatovirus (HIV), hepatiitti B-virus (HBV) ja hepatiitti C-virus (HCV), sekä vaipattomaan hepatiitti A-virukseen (HAV). Nämä menetelmät vaikuttavat kuitenkin vain vähän vaipattomiin viruksiin, kuten parvovirus B19. Parvovirus B19 -infektio voi olla vaarallinen raskaana oleville naisille (sikiöinfektio) tai potilaille, joilla on immuunipuutos tai punasolujen kiihtynyt hajoaminen (esim. hemolyttinen anemia).

Aina kun potilaalle annetaan ARTISS-valmistetta, on tärkeää kirjata potilastietoihin valmisteen nimi ja eränumero, jotta yhteys potilaan ja käytettyjen valmisteiden erien välillä jää potilastietoihin.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Muiden verrattavissa olevien valmisteiden tai trombiiniliuosten kaltaisesti valmiste voi denaturoitua altistuessaan alkoholille, jodille tai raskasmetallia sisältäville liuoksille (esimerkiksi antiseptisille liuoksille). Tällaiset aineet tulee poistaa mahdollisimman huolellisesti ennen valmisteen applikointia.

Katso lisätietoa aineista jotka voivat vaikuttaa valmisteen käyttöön kohdista 4.4 ja 6.2.

4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys

Kudosliimojen/hemostaattien turvallisuutta raskauden tai imetyksen aikana ei ole varmistettu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Eläinkokeita ei ole myöskään tehty.

Tämän vuoksi valmistetta saa käyttää raskaana olevilla ja imettävillä naisilla vain silloin, kun se on selvästi välttämätöntä.

Katso lisätietoja parvovirus B19 -infektiosta kohdasta 4.4.

ARTISS-valmisteen vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei oleellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Valmisteen antaminen laskimoon tai muuhun verisuoneen voi johtaa tromboemboottisiin haittavaikutuksiin ja (disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio) DIC:iin. Lisäksi on olemassa anafylaktisen reaktion vaara (ks. kohta 4.4).

Kun potilaita hoidetaan kudosliimoilla/-hemostaateilla, heillä voi esiintyä harvoin yliherkkyyss- tai allergisia reaktioita (näitä ovat esimerkiksi angioödeema, applikointikohdan poltto ja kirvely, sydämen harvalyöntisyys, keuhkoputkikouristus, vilunväreet, hengenahdistus, punastelu, levinyt ihottuma, päänsärky, nokkosihottuma, matala verenpaine, uneliaisuus, pahoinvointi, kutina, levottomuus, sydämen tiheälyöntisyys, rinnanahdistus, pistely, oksentelu, vinkuva hengitys). Yksittäisissä tapauksissa näistä reaktioista on kehittynyt vakava anafylaksia. Näitä reaktioita esiintyy erityisesti silloin, kun valmistetta applikoidaan toistuvasti tai käytetään potilailla, joiden tiedetään olevan yliherkkiä aprotiniinille (ks. kohta 4.4) tai muille valmisteen sisältämille aineille. Vaikka potilas olisi sietänyt ARTISS-valmistetta hyvin ensimmäisellä kerralla, ARTISS-valmisteen seuraava antokerta tai aprotiniinin systeeminen anto voi aiheuttaa vakavia anafylaktisia reaktioita.

Kudosliiman komponenteille voi esiintyä harvoin vasta-aineita.

Lisätietoja siirtävistä taudinaiheuttajista, ks. kohta 4.4.

Hengenvaarallista ilma- tai kaasuemboliaa on ilmennyt sellaisten ruiskutuslaitteiden käytön yhteydessä, jotka käyttävät fibriiniliimojen/hemostaattisten valmisteiden annosteluun

paineensäätölaitetta. Tämä tapahtuma vaikuttaa liittyvän ruiskutuslaitteen käyttöön suositeltuja suuremmilla paineilla ja/tai kudospinnan läheisyydessä.

Seuraavia alla lueteltuja lääkkeen haittavaikutuksia on raportoitu ARTISS-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa ja Baxterin fibriniiliimojen markkinoille tulon jälkeisissä kokemuksissa. Näiden haittavaikutusten esiintyvyys pohjautuu kontrolloituun kliiniseen tutkimukseen 138 potilaalla, jossa ARTISS-valmisteella kiinnitettiin osaihosiirteitä leikattuihin palovammoihin. Yhtään haittavaikutusta, jotka todettiin kliinisissä tutkimuksissa, ei luokiteltu vakavaksi.

Haittavaikutukset ja niiden esiintyvyys on lueteltu alla.

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Tuntematon (yleisyyttä ei voida määrittää saatavilla olevan tiedon perusteella)

Taulukko 1		
Haittavaikutukset		
Elinjärjestelmä	MedDRA-termi	Yleisyys
Iho ja ihonalainen kudosis	Ihokysta	Melko harvinainen
	Kutina	Yleinen
Vammat ja myrkytykset	Ihosiirteiden epäonnistuminen	Yleinen
Verisuonisto	Ilmaembolia ^P johtuen ruiskutuslaitteen virheellisestä käytöstä (ks. kohta 4.4)	Tuntematon

^P Haittavaikutukset havaittu Baxterin fibriniiliimojen myyntiin tulon jälkeisissä kokemuksissa

Luokkavaikutukset

Muut kudosisliimoihin/hemostaatteihin liittyvät haittavaikutukset ovat: Yliherkkyyden oireita ovat applikointikohdan ärsytys, rinnan ahdistus, vilunväreet, päänsärky, uneliaisuus, levottomuus ja oksentelu.

Muita luokkareaktioita ovat: Anafylaktiset reaktiot, sydämen harvallyöntisyys, sydämen tiheallyöntisyys, matala verenpaine, hematooma, hengenaahdistus, pahoinvointi, urtikaria, punastelu, huonontunut paraneminen, turvotus, kuume ja serooma.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynaamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: paikallisesti käytettävät hemostaatit, yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: B02BC30; kudostiimat, ATC koodi: V03AK

ARTISS voi korvata ompeleet tai haavahakaset ihosiirteiden kiinnityksessä palaneelle tai muutoin vammautuneelle haava-alueelle. ARTISS-valmistetta voidaan käyttää vahvistamaan ompeleita tai haavahakasia liittäessä yhteen ja liimattaessa ihonkappaleita, milloin ompeleiden/haavahakasten käytöllä ei odoteta hyvää lopputulosta leikkauksen jälkeisen hematooman tai seroman muodostumisen takia.

Kudostiima jäljittelee fysiologisen veren koagulaation viimeistä vaihetta. Fibrinogeenin muutos fibriniiksi tapahtuu fibrinogeenin jakautumisella fibriniinimonomeereiksi ja fibrinopeptideiksi. Fibriniinimonomeerit kasautuvat ja muodostavat fibrinihiyytymän. Tekijä XIIIa, jonka trombiini aktivoi tekijä XIII:sta, sitoutuu fibriniin. Fibrinogeenin muutokseen ja fibriniin sitomiseen tarvitaan kalsium ioneja.

Haavan parantuessa plasmiini lisää fibrinolyyttistä aktiivisuutta, ja fibriniin hajoaminen fibriniin hajoamistuotteiksi alkaa. Fibriniin proteolyyttinen hajoaminen estyy antifibrinolyyttien vaikutuksesta. Aprotiniinia käytetään ARTISS-valmisteessa antifibrinolyyttinä, joka estää hyytymän enenaikaisen hajoamisen.

Tehon *in vivo* tutkimuksissa jäljiteltiin tarkoin potilaiden tilannetta eläinmallissa. ARTISS-valmisteet (pakastettu ja LYO-valmiste) osoittivat tehonsa ohutihosiirteen ja rei'itetyn ihosiirteen liimaamisessa.

ARTISS-valmistetta (pakastettu) tutkittiin osahosiirteen kiinnityksessä palovammapotilailla prospektiivisessä, satunnaistetussa, kontrolloidussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa. Kaikilla 138 potilaalla tutkittiin kahta verrattavissa olevaa testikohtaa. Toisessa testikohdassa ihosiirre kiinnitettiin ARTISS-valmisteella (pakastettu) ja toisessa kohdassa haavahakasilla (kontrollitesti). ARTISS (pakastettu) osoittautui yhdenvertaiseksi haavahakasten kanssa arvioitaessa tutkimuksen ensisijaista tehokkuuspäätetystä, joka oli haavan täydellinen sulkeutuminen päivänä 28. Sen arvioi sokkoutettu arviointipaneeli valokuvien perusteella. Haava oli sulkeutunut täysin 55/127 ARTISS-valmisteella (pakastettu) hoidetulla potilaalla (43 %) ja 47/127 haavahakasilla hoidetulla potilaalla (37 %).

Arvioitaessa toissijaisia päätteitä ARTISS-valmistetta käytettäessä esiintyi huomattavasti vähemmän ja huomattavasti pienempiä hematoomia/seroomia päivänä 1 ($p < 0,0001$ sekä yleisyydelle että koolle). Siirteen kiinnittymisen yleisyydessä ja kiinnittymisalassa päivänä 5, haavan sulkeutumisessa päivänä 14 sekä haavan sulkeutumisalassa päivänä 28 ei ollut eroja. ARTISS oli myös parempi kuin haavahakaset arvioitaessa potilaiden tyytyväisyyttä ($p < 0,0001$), ja potilailla oli huomattavasti vähemmän kipuja ARTISS-valmistetta käytettäessä kuin

haavahakasia käytettäessä ($p < 0,0001$). Lisäksi ARTISS oli tutkijan mielestä huomattavasti parempi kuin haavahakaset arvioitaessa siirteen kiinnittymisen laatua, kiinnitysmenetelmien paremmuutta ja tyytyväisyyttä siirteen kiinnittymiseen sekä yleistä paranemisen laatua ja nopeutta ($p < 0,0001$).

Kolmekymmentäseitsemän (37) pediatrista potilasta iältään 1,1–18-vuotta arvioitiin tässä tutkimuksessa. Kahdeksantoista (18) näistä potilaista oli 6-vuotiaita tai nuorempia.

Kliinisissä tutkimuksissa käytettiin samaa annostusta pediatriksille ja aikuisille potilaille.

5.2 Farmakokinetiikka

ARTISS-valmistetta käytetään vain kudოსvaurion päälle. Valmistetta ei saa antaa laskimoon tai muuhun verisuoneen. Tästä syystä ihmisten verisuonissa ei ole tutkittu farmakokinetiikkaa.

Eri lajien laboratorioeläimillä ei ole tutkittu farmakokinetiikkaa.

Kudosliimat/-hemostaatit metaboloituvat samalla tavalla kuin endogeeninen fibrini eli fibrinolyysin ja fagosytoosin avulla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

ARTISS-valmisteesta (trombiinia 4 IU/ml) ei ole prekliinisiä turvallisuustietoja.

Toksisuustutkimukset on tehty kudოსliimalla, jossa on trombiinia 500 IU/ml, edustaen myös valmistetta, jossa on trombiinia 4 IU/ml. Kerta-annostoksisuustutkimus rotilla ja kaneilla ei osoittanut akuuttia toksisuutta kudოსliimalla VH/SD, jossa on 500 IU/ml trombiinia. Kudოსliima VH/SD (500 IU/ml) siedettiin hyvin rottien ja kaniin haavan paranemismallissa ja *in vitro* ihmisen fibroplasti-viljelyissä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Komponentti 1: proteiiniliuos

ihmisen albumiini-liuos

L-histidiini

niasiiniamidi

polysorbaatti 80 (Tween 80)

natriumsitraattidihydraatti

injektionesteisiin käytettävä vesi

Komponentti 2: trombiiniliuos

ihmisen albumiini-liuos

natriumkloridi

injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Yhteensopivuustutkimuksia ei ole eikä tätä lääkevalmistetta saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa. Oksiselluloosaa sisältävät valmisteet voivat vähentää ARTISS-valmisteen tehoa eikä niitä pidä käyttää kuljettimina.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä ja kuljeta pakastettuna (vähintään -20 °C) ilman keskeytystä ennen käyttöön valmistelua.

Säilytä ruisku ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

Avaamattomat pussit, jotka on sulatettu huoneenlämmössä, voidaan säilyttää 14 päivää valvotussa huoneenlämmössä (alle 25 °C). Älä pakasta valmistetta uudelleen tai säilytä sitä jääkaapissa sulatuksen jälkeen.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PRIMA-ruiskun pakkauksen sisältö:

1 ml, 2 ml tai 5 ml proteiiniliuosta ja 1 ml, 2 ml tai 5 ml trombiiniliuosta esitätetyssä kaksisäiliöisessä kerta-annosruiskussa (polypropyleeniä), jossa on kärkisuojaus ja joka on pakattu kahteen pussiin ja laite, jossa on 2 yhdyskappaletta ja 4 applikointineulaa.

Tai

AST-ruiskun pakkauksen sisältö:

1 ml, 2 ml tai 5 ml proteiiniliuosta ja 1 ml, 2 ml tai 5 ml trombiiniliuosta esitätetyssä kaksisäiliöisessä kerta-annosruiskussa (polypropyleeniä), jossa on kärkisuojaus ja joka on pakattu kahteen pussiin ja yksi laite, jossa yksi kaksoismäntä, 2 yhdyskappaletta ja 4 applikointineulaa.

Pakkauskooko: 1 (1 x 1 ml + 1 ml, 1 x 2 ml + 2 ml, 1 x 5 ml + 5 ml)

Proteiiniliuos ja trombiiniliuos ovat polypropyleenista valmistetussa kaksisäiliöisessä esitätetyssä kerta-käyttöruiskussa.

Kaikkia pakkauskookoja ei välttämättä ole myynnissä.

Muita valmisteelle sopivia applikaattoreita on saatavissa Baxterilta.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttöohjeet on kuvattu myös pakkausselosteen hoitoalan ammattilaisille tarkoitetussa osiossa.

Yleistä

- Ennen ARTISS-valmisteen käyttöä on suojattava käyttöalueen ulkopuoliset kehon osat, jotta liimataan vain suunnitellut kohteet.
- Kostuta käsineet ja instrumentit natriumkloridiliuoksella, jotta ARTISS ei tartu niihin.

- Pintojen yhdistämisessä 2 ml:n pakkaus ARTISS-valmistetta (eli 1 ml proteiiniliuosta sekä 1 ml trombiiniliuosta) riittää vähintään 10 cm²:n alueelle.
- Tarvittava ARTISS-annos riippuu käsiteltävän alueen koosta.
- **ÄLÄ** applikoi ARTISS-valmisteen komponentteja erikseen. Komponentit on applikoitava yhdessä.
- **ÄLÄ** altista ARTISS-valmistetta yli 37 °C:n lämpötiloille. **ÄLÄ** laita valmistetta mikroaaltouuniin.
- **ÄLÄ** sulata valmistetta pitämällä sitä kädessä.
- **ÄLÄ** käytä ARTISS-valmistetta, ennen kuin se on täysin sulanut ja lämmennyt 33–37 °C:een.
- Poista ruiskun suojakorkki vasta kun valmiste on täysin sulanut ja lämmennyt.
PRIMA-ruisku: Ruiskun kärjen suojakorkki irtoaa helpommin, jos liikutat sitä edestakaisin, ennen kuin vedät sen irti ruiskusta.
- Poista ruiskusta kaikki ilma ja kiinnitä sitten yhdyskappale ja applikoitineula.

Käsittely- ja valmisteluohjeet

Sisäpussi ja sen sisältö pysyvät steriileinä niin kauan kuin ulkopakkaus on ehjä. Siirrä steriili sisäpussi ja sen sisältö steriiliä tekniikkaa käyttäen steriilille alueelle.

Esitäytetyn ruiskun voi sulattaa JA lämmittää jollakin seuraavista menetelmistä:

1. **Nopea sulatus/lämmitys (steriilissä vesihautessa) – Suositeltu menetelmä**
2. Sulatus/lämmitys epästeriilissä vesihautessa
3. Sulatus/lämmitys inkubaattorissa
4. Esitäytetyn ruiskun voi myös sulattaa ja sitä voi säilyttää huoneenlämmössä (enintään 25 °C) enintään 14 päivän ajan. Valmiste on lämmitettävä ennen käyttöä.

1. Nopea sulatus/lämmitys (steriilissä vesihautessa) – Suositeltu menetelmä

Kudosliimakomponentit on suositeltavaa sulattaa ja lämmittää steriilissä vesihautessa 33–37 °C:n lämpötilassa.

- Vesihautteen lämpötila saa olla enintään 37 °C. Määrätyllä lämpötila-alueella pysyminen tulee varmistaa tarkkailemalla veden lämpötilaa lämpömittarilla ja vaihtamalla vesi tarvittaessa.
- Jos valmiste sulatetaan ja lämmitetään steriilissä vesihautessa, esitäytetty ruisku on poistettava pusseista ennen steriiliin vesihauteeseen asettamista.

Ohjeet:

Siirrä sisäpussi steriilille alueelle, poista esitäytetty ruisku sisäpussista ja aseta se heti steriiliin vesihauteeseen. Varmista, että esitäytetyn ruiskun sisältö on kokonaan veden alla.

Taulukko 1: Vähimmäissulatus- ja lämmitysajat steriilissä vesihautessa

Pakkauskoko	Vähimmäissulatus-/lämmitysajat 33–37 °C, steriili vesihaude, valmiste poistettu pusseista	
	PRIMA-ruisku	AST-ruisku
2 ml	5 minuuttia	5 minuuttia
4 ml	5 minuuttia	5 minuuttia

10 ml	10 minuuttia	12 minuuttia
-------	--------------	--------------

2. Sulatus/lämmitys epästeriilissä vesihauteessa

Ohjeet:

Pidä esitötetty ruisku pusseissaan ja aseta se vesihauteeseen steriilin alueen ulkopuolelle riittävän pitkäksi ajaksi (ks. taulukko 2). Varmista, että pussit pysyvät veden alla koko sulatuksen ajan. Poista pussit vesihauteesta sulatuksen jälkeen, kuivaa ulkopussi ja siirrä sisäpussi esitötettyine ruiskuineen ja mäntineen steriilille alueelle.

Taulukko 2: Vähimmäissulatus- ja lämmitysajat epästeriilissä vesihauteessa

Pakkauskoko	Vähimmäissulatus-/lämmitysajat 33–37 °C, epästeriili vesihaude Valmiste pusseissa	
	PRIMA-ruisku	AST-ruisku
2 ml	15 minuuttia	30 minuuttia
4 ml	20 minuuttia	40 minuuttia
10 ml	35 minuuttia	80 minuuttia

3. Sulatus/lämmitys inkubaattorissa

Ohjeet:

Pidä esitötetty ruisku pusseissaan ja aseta se inkubaattoriin steriilin alueen ulkopuolelle riittävän pitkäksi ajaksi (ks. taulukko 3). Poista pussit inkubaattorista sulatuksen/lämmityksen jälkeen, poista ulkopussi ja siirrä sisäpussi esitötettyine ruiskuineen steriilille alueelle.

Taulukko 3: Vähimmäissulatus- ja lämmitysajat inkubaattorissa

Pakkauskoko	Vähimmäissulatus-/lämmitysajat 33–37 °C, inkubaattori Valmiste pusseissa	
	PRIMA-ruisku	AST-ruisku
2 ml	40 minuuttia	40 minuuttia
4 ml	50 minuuttia	85 minuuttia
10 ml	90 minuuttia	105 minuuttia

4. Sulatus huoneenlämmössä (enintään 25 °C) ENNEN lämmitystä:

Ohjeet:

Pidä esitäytetty ruisku pusseissaan ja anna sen sulaa huoneenlämmössä steriilin alueen ulkopuolella riittävän pitkän ajan (ks. taulukko 4). Sulatuksen jälkeen ulkopussissaan oleva valmiste lämmitetään käyttövalmiiksi inkubaattorissa.

Taulukko 4: Vähimmäissulatusajat huoneenlämmössä steriilin alueen ulkopuolella ja lisälämmitysajat inkubaattorissa 33–37 °C:n lämpötilassa

Pakkauskoko	Valmisteen vähimmäissulatusajat huoneenlämmössä (enintään 25 °C) ja lisälämmitysajat ennen käyttöä inkubaattorissa 33–37 °C:n lämpötilassa			
	PRIMA-ruisku		AST-ruisku	
	Sulatusaika huoneenlämmössä (enintään 25 °C)	Lämmitys inkubaattorissa 33-37 °C	Sulatusaika huoneenlämmössä (enintään 25 °C)	Lämmitys inkubaattorissa 33-37 °C
2 ml	80 minuuttia	+11 minuuttia	60 minuuttia	+15 minuuttia
4 ml	90 minuuttia	+13 minuuttia	110 minuuttia	+25 minuuttia
10 ml	160 minuuttia	+25 minuuttia	160 minuuttia	+35 minuuttia

Säilyvyys sulatuksen jälkeen

Sulatuksen ja lämmityksen (33–37 °C:ssa, menetelmät 1, 2 ja 3) jälkeen valmisteen kemiallis-fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 4 tunnin ajalta 33–37 °C:n lämpötilassa.

Huoneenlämmössä **sulatetun**, avaamattomassa pussissa olevan (menetelmä 4) valmisteen kemiallis-fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 14 päivän ajalta enintään 25 °C:n lämpötilassa. Lämmitä valmiste 33–37 °C:n lämpötilaan juuri ennen käyttöä.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi 33–37 °C:n lämpötilaan lämmittämisen jälkeen, ellei avaamis-/sulatusmenetelmä estä mikrobiologista kontaminaatiota.

Jos valmistetta ei käytetä heti, käytön aikaiset säilytysolosuhteet ja -aika ovat käyttäjän vastuulla.

Osittain sulanutta valmistetta ei saa pakastaa tai jäähdyttää uudelleen.

Käsittely sulatuksen jälkeen/ennen applikointia

Jotta saadaan paras näiden kahden liuoksen seos ja kudosliima jähmettyy optimaalisesti, **pidä nämä kaksi liimakomponenttia 33–37 °C:n lämpötilassa applikointiin asti.**

Proteiini- ja trombiiniliuosten tulee olla kirkkaita tai hieman opalisioivia. Älä käytä sameita liuoksia tai liuoksia, joissa on saostumia. Sulatettu valmiste on tarkistettava silmämääräisesti hiukkasten, värimuutosten tai muiden muutosten varalta ennen käyttöä. Mainittuja seikkoja havaittaessa liuokset on hävitettävä.

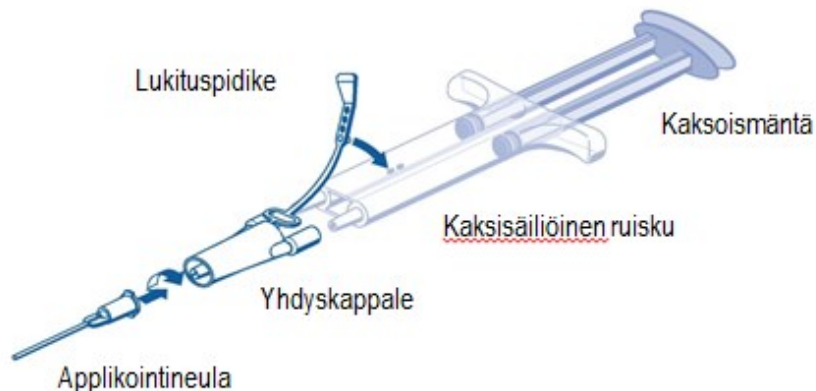
Sulatetun proteiiniliuoksen tulee olla hieman viskoosinen neste. Jos liuoksen koostumus muistuttaa jähmeää geeliä, on oletettava, että se on denaturoitunut (esimerkiksi kylmäketjun katkeamisen tai lämmityksen yhteydessä tapahtuneen liiallisen kuumentamisen vuoksi). Tällöin ARTISS-valmistetta EI SAA missään tapauksessa käyttää.

- Ota ruisku pusseista juuri ennen käyttöä.
- Älä käytä ARTISS-valmistetta, ennen kuin se on täysin sulanut ja lämmennyt (nestemäinen koostumus).
- Irrota ruiskun suojakorkki juuri ennen käyttöä.
PRIMA-ruisku: Ruiskun kärjen suojakorkki irtoaa helpommin, jos liikutat sitä edestakaisin ennen kuin vedät sen irti ruiskusta.

Applikointi PRIMA-ruiskulla:

Applikointia varten proteiini- ja trombiiniliuoksen sisältävä kaksisäiliöinen, esitäytetty ruisku on liitettävä yhdyskappaleeseen ja applikointineulaan, jotka ovat applikointilaitteen pakkauksessa mukana. Kaksisäiliöisen, esitäytetyn ruiskun yhteisen männän ansiosta yhdyskappaleen läpi syötetään sama määrä molempia kudosliiman komponentteja. Komponentit sekoittuvat applikointineulassa ennen annostelua.

PRIMA -ruiskun käyttöohjeet:



-
- Poista ruiskusta kaikki ilma ennen minkään applikointilaitteen kiinnittämistä.

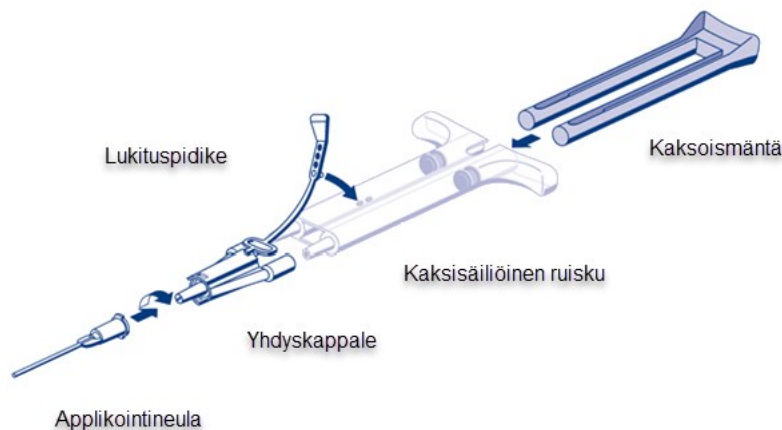
- Kohdista yhdyskappale ja lukituspidike ruiskun kylkeen lukituspidikkeen reiän avulla.
- Kiinnitä yhdyskappale kaksisäiliöisen, esitäytetyn ruiskun suukappaleisiin ja varmista, että se on tiiviisti paikoillaan.
 - Kiinnitä yhdyskappale lukituspidikkeen avulla kaksisäiliöiseen, esitäytettyyn ruiskuun.
 - Jos lukituspidike katkeaa, käytä pakkauksessa olevaa varayhdyskappaletta.
 - Jos käytettävissä ei ole yhtään varayhdyskappaletta, voit silti käyttää ruiskujärjestelmää, jos varmistat, että yhdyskappale on tiiviisti paikoillaan eikä vuoda.
 - ÄLÄ poista jäljellä olevaa ilmaa yhdyskappaleesta.
- Kiinnitä applikointineula yhdyskappaleeseen.
 - ÄLÄ poista jäljellä olevaa ilmaa yhdyskappaleesta ja applikointineulasta ennen varsinaista applikointia, sillä applikointineula voi tukkeutua.

Tai

Applikointi AST-ruiskulla:

Applikointia varten proteiini- ja trombiiniliuoksen sisältävä kaksisäiliöinen, esitäytetty ruisku on liitettävä yhdyskappaleeseen ja applikointineulaan, jotka ovat applikointilaitteen pakkauksessa mukana. Kaksisäiliöisen, esitäytetyn ruiskun yhteisen männän ansiosta yhdyskappaleen läpi syötetään sama määrä molempia kudoslیمان komponentteja. Komponentit sekoittuvat applikointineulassa ennen annostelua.

AST-ruiskun käyttöohjeet:



- Poista ruiskusta kaikki ilma ennen minkään applikointilaitteen kiinnittämistä.
- Kohdista yhdyskappale ja lukituspidike ruiskun kylkeen lukituspidikkeen reiän avulla.
- Kiinnitä yhdyskappale kaksisäiliöisen, esitäytetyn ruiskun suukappaleisiin ja varmista, että se on tiiviisti paikoillaan.
 - Kiinnitä yhdyskappale lukituspidikkeen avulla kaksisäiliöiseen, esitäytettyyn ruiskuun.

- Jos lukituspidike katkeaa, käytä pakkauksessa olevaa varayhdyskappaletta.
- Jos käytettävissä ei ole yhtään varayhdyskappaletta, voit silti käyttää ruiskujärjestelmää, jos varmistat, että yhdyskappale on tiiviisti paikoillaan eikä vuoda.
- ÄLÄ poista jäljellä olevaa ilmaa yhdyskappaleesta.
- Kiinnitä applikointineula yhdyskappaleeseen.
 - ÄLÄ poista jäljellä olevaa ilmaa yhdyskappaleesta ja applikointineulasta ennen varsinaista applikointia, sillä applikointineula voi tukkeutua.

Applikointi

Ennen ARTISS-valmisteen applikoimista haavan pinta on kuivattava vakiotekniikoilla (esim. käyttämällä vuorotellen painesiteitä, vanutuppoja, imulaitteita). Älä käytä paineilmaa tai -kaasua alueen kuivaamiseen.

- Applikoi proteiiniliuoksen ja trombiiniliuoksen seos kohdepinnalle tai liitettäville pinnoille painamalla yhteistä mäntää hitaasti.
- Kirurgisissa toimenpiteissä, joissa tarvitaan vain hyvin vähän kudostiimaa, on suositeltavaa hävittää valmisteen pari ensimmäistä tippaa.
- Odota vähintään 3 minuuttia ARTISS-valmisteen applikoinnin jälkeen riittävän polymeroitumisen aikaansaamiseksi.

Huomautus: Jos kudostiiman komponenttien applikointi keskeytetään, applikointineula saattaa tukkeutua. Vaihda tällöin applikointineula uuteen vasta juuri ennen applikoinnin jatkamista. Jos yhdyskappaleen aukot tukkeutuvat, käytä pakkauksessa olevaa varayhdyskappaletta.

Kudostiima voidaan applikoida myös muilla Baxterin valmistamilla välineillä, jotka sopivat esimerkiksi applikointiin suurille tai vaikeapääsyisille alueille. Käytä näitä applikaattoreita huolellisesti käyttöohjeiden mukaisesti.

Pyydä lisävalmisteluohjeita vastaavalta hoitajalta tai lääkäriltä.

Applikointi ruiskuttamalla

Paineensäätölaitetta on käytettävä valmistajan ohjeiden mukaisesti.

Kun applikoi ARTISS-valmistetta ruiskutuslaitteen avulla, muista käyttää valmistajan suosittelemaa painetta ja etäisyyttä kudoksesta seuraavasti:

ARTISS-valmisteen applikointiin suositeltu paine, etäisyys ja ruiskutuslaitteet					
	Käytettävä ruiskutuslaite	Käytettävät applikaattori-kärjet	Käytettävä paineensäätö-laite	Suosittelu etäisyys kohde-kudoksesta	Suosittelu ruiskutusaine
Ihonalaisen kudoksen avoleikkaus	Tisseel / Artiss Spray Set	Ei ole	EasySpray	10 – 15 cm	1,5-2,0 bar (21,5-28,5 psi)
	Tisseel / Artiss Spray Set 10 kpl:n pakkaus	Ei ole	EasySpray		

Ruiskutettaessa ARTISS-valmistetta verenpaineen, sykkeen, happisaturaation ja uloshengityksen CO₂-pitoisuuden vaihteluja on seurattava mahdollisen ilma- tai kaasuembolian esiintymisen varalta (ks. kohta 4.2 ja 4.4).

Kun tämän tuotteen kanssa käytetään lisävarustekärkiä, niiden käyttöohjeita on noudatettava.

Hävittäminen

Käyttämätön osuus tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Baxter Oy
PL 119
00181 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

23792

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.2.2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.12.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.10.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Artiss, lösningar till vävnadslim

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Komponent 1:

Proteinlösning till vävnadslim

Humant fibrinogen (som koagulerbart protein) 91 mg/ml¹ framställd ur human plasma

Aprotinin (syntetiskt) 3000 KIU/ml²

Komponent 2:

Trombinlösning

Humant trombin 4 IE/ml³ framställd ur human plasma

Kalciumkloridihydrat 40 µmol/ml

En förfylld tvåkammarspruta som innehåller fryst proteinlösning till vävnadslim (med aprotinin), <1 ml><2 ml> eller <5 ml>, i en kammare, samt fryst trombinlösning (med kalciumkloridihydrat), <1 ml><2 ml> eller <5 ml>, i den andra kammaren, vilket ger en total volym av <2 ml><4 ml><10 ml> produkt färdig att användas.

Efter blandning	1 ml	2 ml	4 ml	10 ml
<u>Komponent 1: Proteinlösning till vävnadslim</u>				
Humant fibrinogen (som koagulerbart protein)	45,5 mg	91 mg	182 mg	455 mg
Aprotinin (syntetiskt)	1500 KIU	3000 KIU	6000 KIU	15000 KIU
<u>Komponent 2: Trombinlösning</u>				
Humant trombin	2 IE	4 IE	8 IE	20 IE
Kalciumkloridihydrat	20 µmol	40 µmol	80 µmol	200 µmol

Artiss innehåller humant faktor XIII, samrenat med humant fibrinogen, i en halt av 0,6 – 5 IE/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

1. I en total proteinkoncentration på 96-125 mg/ml
2. 1 EPU (European Pharmacopoeia Unit) motsvarar 1800 KIU (Kallidinogenase Inactivator Unit)
3. Trombinaktivitet beräknas genom att använda WHO:s aktuella internationella standard för trombin.

3. LÄKEMEDELSFORM

Lösningar till vävnadslim

Färglösa till ljusst gula och klara till lätt ogenomskinliga frysta lösningar.

Komponent 1, proteinlösning till vävnadslim: pH 6,5-8,0

Komponent 2, trombinlösning: pH 6,0-8,0

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Artiss är avsett att användas som ett vävnadslim för vidhäftning/försegling av vävnad i plastisk-, rekonstruktiv och brännskadekirurgi, som ersättning eller komplement till suturer eller staplers (se avsnitt 5.1). Artiss kan dessutom användas som komplement för hemostas på subkutan vävnad.

4.2 Dosering och administreringsätt

Artiss är endast avsett för användning på sjukhus. Användningen av Artiss begränsas till erfarna kirurger som fått utbildning i användningen av Artiss.

Dosering

Mängden Artiss som appliceras och appliceringsfrekvensen ska alltid anpassas till patientens underliggande kliniska behov.

Dosen som appliceras styrs av variabler som typ av kirurgiskt ingrepp, områdets storlek och avsedd applikationsmetod och antalet appliceringar, men är inte begränsade till dessa.

Applicering av produkten måste anpassas till individen av den behandlande läkaren. Vid kliniska prövningar har individuella doser normalt legat i intervallet 0,2-12 ml. För vissa ingrepp (t.ex. tätning av stora brännskador) kan större mängder behövas.

Den första mängden av produkten som ska appliceras på utvald anatomisk plats eller ytområde ska vara tillräcklig för att helt täcka det avsedda appliceringsområdet. Appliceringen kan vid behov upprepas på små områden som inte tidigare har behandlats. Undvik dock att upprepa appliceringen av Artiss på ett redan polymeriserat Artiss-lager eftersom Artiss inte kommer fästa på ett polymeriserat lager.

Det rekommenderas att den inledande appliceringen täcker hela avsedda användningsområdet.

Som riktlinje för limning av ytor räcker en förpackning Artiss 2 ml (dvs. 1 ml proteinlösning till vävnadslim plus 1 ml trombinlösning) för att täcka en yta på minst 10 cm².

Hudtransplantatet ska sättas fast på sårbädden direkt efter att Artiss har applicerats. Kirurgen har upp till 60 sekunder på sig att hantera och placera transplantatet innan polymerisering. Efter att transplantatet eller hudfliken har satts på plats, bibehåll den önskade positionen med ett lätt tryck under minst tre minuter för att försäkra att Artiss stelnar ordentligt och att transplantatet eller hudfliken fäster till den underliggande vävnaden.

Den nödvändiga mängden Artiss beror på storleken på ytan som ska täckas. De ungefärliga yttorlekarna som täcks av varje förpackningsstorlek av Artiss genom sprayapplicering är:

Ungefärlig yta som kräver vävnadslimning	Nödvändig förpackningsstorlek av Artiss
100 cm ²	2 ml
200 cm ²	4 ml
500 cm ²	10 ml

För att undvika att granulationsvävnad bildas i överskott och för att säkerställa gradvis absorption av det stelnade fibrinlimmet ska endast ett tunt lager av den blandade protein- och trombinlösningen appliceras.

Artiss har inte administrerats till personer >65 år i kliniska prövningar.

Pediatrisk population

Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringsätt

För epilesionell (topikal) användning. Ska inte injiceras.

Endast för subkutant bruk. Artiss rekommenderas inte för laparoskopiskt bruk, se även avsnitt 4.4.

För att säkerställa optimal säker användning av Artiss ska det sprayas med en tryckregulator som kan ge ett tryck på högst 2,0 bar (28,5 psi).

Innan Artiss appliceras måste sårets ytområde torkas med standardteknik (t.ex. upprepad applicering av kompresser eller bomullspinnar, eller med hjälp av suganordningar). Använd inte trycksatt luft eller gas till att torka ytområdet.

Artiss får endast sprayas på synliga ytområden.

Artiss ska endast rekonstitueras och administreras i enlighet med instruktionerna och tillsammans med de apparater som rekommenderas för denna produkt (se avsnitt 6.6).

Angående applicering med spray, se avsnitt 4.4 och 6.6 för specifika rekommendationer gällande nödvändigt tryck och avstånd från vävnaden för respektive kirurgiskt ingrepp, samt längd på applikatorspetsar.

4.3 Kontraindikationer

Artiss är inte indicerat för ersättning av hudsuturer för att sluta operationssår.
Enbart Artiss är inte indicerat för behandling av stora och häftiga arteriella och venösa blödningar.

Artiss får aldrig appliceras intravaskulärt.

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (se även avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Sprayapplicering av Artiss ska inte användas vid endoskopiska ingrepp. För laparoskopi, se avsnitt 4.4.

4.4 Varningar och försiktighet

Endast för epilepsionell användning. Applicera inte intravaskulärt. Livshotande tromboemboliska komplikationer kan uppstå om preparatet oavsiktligt appliceras intravaskulärt. Injektion av Artiss i mjukdelar medför risk för lokal vävnadsskada.

Försiktighet måste iaktas när fibrinlim appliceras med trycksatt luft eller gas.

- All applicering med trycksatt luft eller gas är förknippat med en potentiell risk för luft- eller gasemboli, vävnadsskada eller att gas som har stängts in i kroppen orsakar tryck på omgivande vävnad. Dessa händelser kan vara livshotande eller dödliga.
- **Applicera Artiss som ett tunt lager. Alltför tjockt lager kan påverka produktens effektivitet och sårhelningsprocessen negativt.**
- **Livshotande/dödlig luft- eller gasembolism har förekommit i samband med användning av sprayset som använder en tryckregulator för att administrera fibrinvävnadslim. Denna händelse tycks vara relaterad till användning av spraysetet vid högre tryck än vad som rekommenderas och/eller nära vävnadsytan. Risken förefaller vara större när fibrinvävnadslim sprayas med luft jämfört med CO₂ och kan därför inte uteslutas vid användning av Artiss i öppen kirurgi.**
- **Vid applicering av Artiss med hjälp av ett sprayset, var noga med att använda ett tryck som ligger inom det tryckintervall som rekommenderas av tillverkaren av spraysetet (uppgifter om tryck och avstånd finns i tabellen i avsnitt 6.6).**
- **Applicering av Artiss med hjälp av ett sprayset, ska endast användas om det är möjligt att noga kunna avgöra sprayningsavståndet som rekommenderas av tillverkaren av spraysetet. Spraya inte på närmare avstånd än vad som rekommenderas. Sprayningsavstånd från vävnad och det tryck som används ska vara inom det intervall som rekommenderas från tillverkaren av spraysetet (se tabell i avsnitt 6.6 för uppgifter om tryck och avstånd).**
- **När Artiss sprayas på ska förändringar i blodtryck, puls, syremättnad och sluttid CO₂ övervakas med tanke på risken för luft- eller gasembolism (se även avsnitt 4.2).**
- Artiss ska inte användas tillsammans med EasySpray/Spray Set-system i slutna kroppshåligheter, på grund av allvarliga säkerhetsskäl.
- Artiss rekommenderas inte vid laparoskopisk kirurgi.
- Använd endast CE-märkta applikatorer avsedda för administrering av Artiss.
- Vid användande av ytterligare tillbehör med Artiss, ska användarmanualen för dessa följas.

Artiss är inte indicerat för hemostas och tätning i situationer när snabb koagulation av vävnadslimet krävs. Artiss ska särskilt inte användas vid kardiovaskulära ingrepp där tätning av vaskulära anastomoser ska utföras. Artiss är inte indicerat för användning inom neurokirurgi eller

som suturstöd vid gastrointestinala anastomoser eller vaskulära anastomoser då det inte finns data som stöder dessa indikationer.

Före applicering av Artiss ska de delar av kroppen som inte ska behandlas skyddas/täckas för att hindra vävnadslimning på oönskade områden.

Produkter som innehåller oxycellulosa kan minska effektiviteten hos Artiss och ska inte användas som hjälpmedel vid applicering (se avsnitt 6.2).

Polysorbater kan orsaka hudallergi (t.ex. utslag, klåda).

Som med alla produkter som innehåller protein kan allergiska reaktioner och överkänslighet uppstå. Tecken på överkänslighet kan vara utslag, allmän urtikaria, tryck över bröstet, andningssvårigheter, hypotoni och anafylaxi. Om dessa symtom uppstår måste administrering avbrytas omedelbart.

Artiss innehåller aprotinin. Även vid strikt lokal applicering finns det risk för anafylaktiska reaktioner, på grund av förekomsten av aprotinin. Risken tycks vara högre vid tidigare exponering, även om toleransen då varit god. Därför ska användning av aprotinin eller produkter som innehåller aprotinin noteras i patientens journal.

Användning av Artiss till patienter som är allergiska mot bovint aprotinin ska utvärderas noga eftersom syntetiskt aprotinin och bovint aprotinin är strukturellt identiska.

Vid anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner eller svår överkänslighet ska administreringen avbrytas. Om möjligt, avlägsna all applicerad polymeriserad produkt från operationsområdet. I händelse av en anafylaktisk reaktion ska lämplig medicinsk behandling och utrustning finnas tillgängligt för omedelbar användning, och akutåtgärder vidtas.

I händelse av chock ska gällande medicinsk standardbehandling för chockbehandling följas.

Standardåtgärder för att förhindra att infektioner överförs från läkemedel tillverkade av humant blod eller human plasma inkluderar urval av givare, test av individuella donationer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer samt att effektiva tillverkningssteg för inaktivering/eliminering av virus är en del av tillverkningsprocessen. Trots detta kan risken för överföring av infektiösa agens inte helt uteslutas när läkemedel framställda av humant blod eller human plasma administreras. Detta gäller också för okända och nya virus och andra patogener. De vidtagna åtgärderna anses vara effektiva för höljeförsedda virus som humant immunbristvirus (HIV), hepatit B-virus (HBV) och hepatit C-virus (HCV) och det icke-höljeförsedda hepatit A-viruset (HAV).

Åtgärderna kan vara av begränsat värde mot icke-höljeförsedda virus som parvovirus B19. Infektion av parvovirus B19 kan vara allvarligt för gravida kvinnor (infektion av foster) och för individer med nedsatt immunförsvar eller ökad erytropoes (t.ex. hemolytisk anemi).

Det rekommenderas bestämt att produktens namn och satsnummer noteras varje gång en patient får en dos Artiss för att upprätthålla en koppling mellan patienten och produktens satsnummer.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella interaktionsstudier har utförts.

Liksom andra jämförbara produkter eller trombinlösningar kan produkten denatureras vid exponering för lösningar som innehåller alkohol, jod eller tungmetaller (t.ex. antiseptiska lösningar). Sådana ämnen bör i högsta möjligaste mån avlägsnas innan produkten appliceras.

Se avsnitt 4.4 eller 6.2 för ämnen som kan störa produktens prestanda.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Säkerheten av vävnadslim/hemostatika vid användning under graviditet eller amning har inte fastställts i kontrollerade kliniska studier. Några djurstudier har inte heller utförts.

Därför ska produkten endast administreras till gravida och ammande kvinnor om ett uttalat behov föreligger.

För information om parvovirus B19, se avsnitt 4.4.

Effekterna av Artiss på fertilitet har inte fastställts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Intravaskulär injektion kan leda till tromboemboliska händelser och disseminerad intravaskulär koagulation (DIC). Det finns också en risk för anafylaktiska reaktioner (se avsnitt 4.4).

Överkänslighet eller allergiska reaktioner (som angioödem, brännande eller stickande känsla vid appliceringsstället, bradykardi, bronkospasm, frossa, dyspné, rodnad, allmän urtikaria, huvudvärk, utslag, hypotoni, letargi, illamående, klåda, rastlöshet, takykardi, tryck över bröstet, parestesi, kräkningar, andningssvårigheter) kan i sällsynta fall uppstå hos patienter som behandlas med fibrinlim/hemostatika. I enskilda fall har dessa reaktioner utvecklats till allvarlig anafylaxi. Sådana reaktioner kan särskilt uppstå om preparatet appliceras upprepade gånger eller ges till en patient som har konstaterats vara överkänslig mot aprotinin (se avsnitt 4.4) eller någon annan av produktens beståndsdelar. Även om en första behandling med Artiss tolereras väl, kan efterföljande behandling med Artiss eller systematisk administrering av aprotinin leda till allvarliga anafylaktiska reaktioner.

Antikroppar mot komponenter i fibrinlimmet kan uppstå i sällsynta fall.

För säkerheten vad det gäller överförbara agens, se avsnitt 4.4.

Livshotande luft- eller gasemboli har uppstått vid användning av sprayset som använder en tryckregulator för att administrera fibrinlim/hemostatika. Detta verkar vara relaterat till

användning av spraysetet vid ett högre tryck än vad som rekommenderas och/eller nära vävnadsytan.

Biverkningar rapporterade från kliniska prövningar på Artiss, och från beprövad erfarenhet från användning av Baxter vävnadslim efter marknadsintroduktion (markerat med ^p i tabellen), finns sammanfattat i tabellen nedan. Kända frekvenser av dessa biverkningar baserar sig på en kontrollerad klinisk studie på 138 patienter där Artiss har använts för att fästa delhudstransplantat på exciderade brännskador. Inga av fallen som observerats in kliniska studien klassificerades som allvarliga.

Biverkningarna och deras frekvenser sammanfattas nedan:

Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Tabell 1		
Biverkningar		
Organklass	Biverkning	Frekvens
Hud och subkutan vävnad	Hudcysta Pruritus	Mindre vanlig Vanlig
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Misslyckat hudtransplantat	Vanlig
Blodkärl	Luftemboli ^p på grund av olämplig användning av spraysetet (se avsnitt 4.4)	Ingen känd frekvens

^p Biverkning som observerats vid användning av Baxter vävnadslim efter marknadsintroduktion

Klasseffekt

Andra biverkningar associerade med produkter i gruppen vävnadslim/hemostatika inkluderar: överkänslighetsreaktioner som kan manifesteras som irritation vid applikationsstället, obehag i bröstet, frossa, huvudvärk, letargi, rastlöshet och kräkningar. Ytterligare klasseffekter är: Anafylaktisk reaktion, bradykardi, takykardi, hypotoni, hematom, dyspné, illamående, urtikaria, rodnad, försämrad läkning, ödem, pyrexia och serom.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nyttariskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till.

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Lokala hemostatika, kombinationer, ATC-kod: B02BC30; vävnadsadhesion, ATC-kod: V03A K

Artiss kan ersätta suturer eller staplers när det används för fixering av hudtransplantat på brännskador eller andra sårskador. Artiss kan användas som ett komplement till suturer eller staplers för att fästa och försegla hudflikar när suturer/staplers kan förväntas ge otillfredsställande resultat gällande bildandet av postoperativa hematom eller serom.

Fibrinadhesionssystemet initierar den sista fasen i fysiologisk blodkoagulering. Omvandlingen av fibrinogen till fibrin sker genom att fibrinogen klyvs till fibrinmonomerer och fibrinpeptider. Fibrinmonomererna förenas och bildar fibrinkoagel. Faktor XIIIa, vilken aktiveras från faktor XIII av trombin, korsbinder fibrin. Kalciumjoner krävs för omvandlingen av fibrinogen och korsbindningen av fibrin.

Allteftersom sårsläkningen fortskrider, inducerar plasmin ökad fibrinolytisk aktivitet och nedbrytningen av fibrin till fibrin nedbrytningsprodukter inleds. Proteolytisk nedbrytning av fibrin hindras av antifibrinolytika. Aprotinin finns i Artiss som en antifibrinolyt för att förhindra för tidig nedbrytning av koaglet.

För effektivitet användes *in vivo*-studier i en djurmodell som nära imiterade situationen hos patienter. Artiss och Artiss Set visade effektivitet vad gäller tätning av autologa delhudstransplantat och mesh transplantat.

Artiss undersöktes för fixering av delhudstransplantat hos brännskadepatienter i en prospektiv, randomiserad, kontrollerad, klinisk multicenterstudie. Hos var och en av de 138 patienterna identifierades två jämförbara testställen. På ett testställe fixerades hudtransplantatet med Artiss och på det andra fixerades det med staplers (kontroll). Artiss visades inte vara sämre än staplers vad gäller primär effektivitetsslutpunkt fullständig sårstängning på dag 28 enligt utvärdering av en blind utvärderarpanel utifrån fotografier. Detta uppnåddes hos 55/127 patienter (43,3 %) behandlade med Artiss och 47/127 patienter (37 %) behandlade med staplers. Med avseende på sekundärt resultat, visade Artiss en betydligt lägre incidens och storlek på hematom/serom under dag 1 ($p < 0,0001$ för förekomst såväl som storlek). Förekomst och storlek på transplantation under dag 5 och sårsläkning under dag 14, såväl som sårsläkning under dag 28 skiljde sig inte. Artiss var också överlägsen staplers vad gäller patienttillfredsställelse ($p < 0,0001$) och patienterna upplevde betydligt mindre oro över smärta med Artiss än med staplers ($p < 0,0001$). Dessutom var Artiss betydligt överlägsen klamrar vad gäller undersökarens utvärdering av kvaliteten på transplantatadherens, föredragen fixeringsmetod och tillfredsställelse över transplantatfixation, övergripande läkningskvalitet samt läkningshastighet ($p < 0,0001$).

37 pediatrika patienter i åldern 1,1 till 18 år undersöktes i den här kliniska prövningen. 18 av patienterna var ≤ 6 år.

I de kliniska prövningarna användes samma dosering för pediatrika och vuxna patienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Artiss är enbart avsett för epileptisk användning. Intravaskulär administrering är kontraindicerad. På grund av detta utfördes inte intravaskulära studier på människa.

Farmakokinetiska studier på olika arter av försöksdjur har inte genomförts.

Fibrinlim/hemostatika metaboliseras på samma sätt som endogent fibrin genom fibrinolys och fagocytos.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska säkerhetsdata för Artiss (trombin 4 IE/ml). Toxicitetsstudier har utförts med vävnadslim innehållande trombin 500 IE/ml som representant för produkter med trombininnehåll på 4 IE/ml. Toxicitetsstudier vid enkel dos på råttor och kaniner visade ingen akut toxicitet för vävnadslim VH S/D (500 IE/ml). Vävnadslim VH S/D (500 IE/ml) visade sig också tolereras väl vid sår-läkningsmodeller på råttor och kaniner, samt på humana fibroblastodlingar *in vitro*.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Komponent 1: Proteinlösning till vävnadslim

Humant albumin

L-Histidin

Niacinamid

Polysorbat 80 (Tween 80)

Natriumcitratdihydrat

Vatten för injektionsvätskor

Komponent 2: Trombinlösning

Humant albumin

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då kompatibilitetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel. Produkter som innehåller oxycellulosa kan minska effektiviteten hos Artiss och ska inte användas som hjälpmedel vid applicering.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras och transporteras i djupfrost tillstånd ($\leq -20^{\circ}\text{C}$). Fryskejdan får ej brytas före användning.

Förvara sprutan i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.

Oöppnade påsar, tinade i rumstemperatur, kan förvaras upp till 14 dagar i kontrollerad rumstemperatur (inte över $+25^{\circ}\text{C}$). Får inte återfrysas eller förvaras i kylskåp efter upptining.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Innehåll i förpackningen med PRIMA-sprutan:

En förfylld tvåkammarspruta (av polypropen) som innehåller 1 ml, 2 ml eller 5 ml proteinlösning till vävnadslim respektive 1 ml, 2 ml eller 5 ml trombinlösning. Sprutspetsen är försedd med en skyddskapsel. Sprutan är förpackad i två påsar. Ett tillbehörsset med 2 munstycken och 4 applikationskanyler.

Eller

Innehåll i förpackningen med AST-sprutan:

En förfylld tvåkammarspruta (av polypropen) som innehåller 1 ml, 2 ml eller 5 ml proteinlösning till vävnadslim respektive 1 ml, 2 ml eller 5 ml trombinlösning. Sprutspetsen är försedd med en skyddskapsel. Sprutan är förpackad i två påsar. Ett tillbehörsset med en dubbel sprutkolv, 2 munstycken och 4 applikationskanyler.

Förpackningsstorlekar: 1 (1 x 1 ml + 1 ml, 1 x 2 ml + 2 ml, 1 x 5 ml + 5 ml)

Både proteinlösning till vävnadslim och trombinlösning tillhandahålls i en förfylld endos tvåkammarspruta gjord av polypropylen.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Andra tillbehör för applicering av produkten kan erhållas från BAXTER.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Bruksanvisningarna finns också beskrivna under "Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonalen" i bipacksedeln.

Allmänt

- Före applicering av Artiss ska de delar av kroppen som inte ska behandlas täckas för att förhindra vävnadslimning i oönskade områden.

- För att förhindra att Artiss fäster vid handskar och instrument, fukta dessa med saltlösning före kontakt.
- Som riktlinje för limning av ytor räcker en förpackning Artiss 2 ml (dvs. 1 ml proteinlösning till vävnadslim plus 1 ml trombinlösning) för att täcka en yta på minst 10 cm².
- Den dos som är nödvändig beror på storleken på den yta som ska täckas.
- De två Artiss-komponenterna får INTE appliceras separat. Båda komponenterna måste appliceras samtidigt.
- Artiss får INTE utsättas för högre temperaturer än 37°C . Värm INTE produkten i mikrovågsugn.
- Tina INTE produkten genom att hålla den mellan händerna.
- Artiss får INTE användas förrän produkten har tinat helt och värmts upp till 33 – 37°C.
- Ta inte av skyddskapseln från sprutan förrän produkten har tinats och värmts och är klar för användning.
- För PRIMA-sprutan: Ta av skyddskapseln från sprutan genom att försiktigt vicka den fram och tillbaka och sedan dra av den från sprutan.
- Tryck ut all luft från sprutan och montera sedan huvudmunstycket och applikationskanylen.

Anvisningar för hantering och beredning

Den inre påsen och dess innehåll är sterilt om den yttre förpackningen är oskadad. Använd steril teknik för att ta ut den sterila innerpåsen och dess innehåll i operationssalen.

Den förfyllda sprutan kan tinas OCH värmas på något av följande sätt:

1. **Snabb tining/värmning (sterilt vattenbad) – Rekommenderad metod**
2. Tining/värmning i ett icke-sterilt vattenbad
3. Tining/värmning i inkubator
4. Sprutan kan också tinas och förvaras i rumstemperatur (upp till 25°C) i upp till 14 dagar. Produkten måste värmas innan den används.

1. Snabb tining/värmning (sterilt vattenbad) – Rekommenderad metod:

Det rekommenderas att tina och värma de två lösningarna genom att använda ett sterilt vattenbad med en temperatur på 33 – 37° C.

- Vattenbadet får ej överstiga 37° C. För att kontrollera det specificerade temperaturintervallet ska vattentemperaturen övervakas med termometer och vattnet ska bytas vid behov.
- Om ett sterilt vattenbad används för tining och värmning ska den förfyllda sprutan tas ut ur förpackningspåsarerna innan den placeras i vattenbadet.

Instruktioner:

Placera innerpåsen i operationssalen, ta ut den förfyllda sprutan och placera den direkt i det sterila vattenbadet. Kontrollera att allt innehåll i den förfyllda sprutan är helt nedsänkt under vattenytan.

Tabell 1: Minitider för tining och värmning med sterilt vattenbad

Förpackningsstorlek	Minimitid för tining och värming 33 °C – 37 °C, sterilt vattenbad, produkt utan påsar	
	PRIMA-spruta	AST-spruta
2 ml	5 minuter	5 minuter
4 ml	5 minuter	5 minuter
10 ml	10 minuter	12 minuter

2) Tining/värming i ett icke-sterilt vattenbad

Instruktioner:

Låt den förfyllda sprutan vara kvar i båda förpackningspåsarerna och placera den i ett vattenbad utanför operationssalen under så lång tid som anges i tabell 2. Var noga med att påsarerna förblir nedsänkta i vattnet under hela upptiningstiden. Efter upptining ska påsarerna tas bort från vattenbadet, ytterpåsen torkas av och innerpåsen med sprutan som är klar för användning flyttas till operationssalen.

Tabell 2: Minimitider för tining och värming med icke-sterilt vattenbad

<u>Förpackningsstorlek</u>	<u>Minimitider för tining och värming 33 – 37°C, icke-sterilt vattenbad</u> <u>Produkt i påsar</u>	
	<u>PRIMA-spruta</u>	<u>AST-spruta</u>
<u>2 ml</u>	<u>15 minuter</u>	<u>30 minuter</u>
<u>4 ml</u>	<u>20 minuter</u>	<u>40 minuter</u>
<u>10 ml</u>	<u>35 minuter</u>	<u>80 minuter</u>

3) Tining/värming i inkubator

Instruktioner:

Låt den förfyllda sprutan vara kvar i båda förpackningspåsarerna och placera den i en inkubator utanför operationssalen under så lång tid som anges i tabell 3. Efter tining/värming ska påsarerna tas ut ur inkubatorn. Ta av den yttre påsen och flytta över innerpåsen med den förfyllda sprutan och kolven till operationssalen.

Tabell 3: Minimitider för tining och värming i inkubator

<u>Förpackningsstorlek</u>	<u>Minimitider för tining och värming 33 – 37°C, inkubator</u> <u>Produkt i påsar</u>	
	<u>PRIMA-spruta</u>	<u>AST-spruta</u>
<u>2 ml</u>	<u>40 minuter</u>	<u>40 minuter</u>

<u>4 ml</u>	<u>50 minuter</u>	<u>85 minuter</u>
<u>10 ml</u>	<u>90 minuter</u>	<u>105 minuter</u>

4. Tining vid rumstemperatur (maximalt 25 °C) FÖRE värmning:

Instruktioner:

Låt den förfyllda sprutan vara kvar i båda förpackningspåsarna och tina upp den vid rumstemperatur utanför operationssalen under så lång tid som anges i tabell 4. När produkten har tinats kan den värmas i en inkubator, utan att tas ut ur ytterpåsen. Den maximala tiden som produkten kan förvaras (i de båda plastpåsar) i rumstemperatur är 14 dagar.

Tabell 4: Minimitider för tining vid rumstemperatur utanför operationssalen, samt ytterligare värmningstid i en inkubator (vid 33 °C – 37 °C)

Förpacknings- storlek	Minimitid för tining av produkten vid rumstemperatur (vid högst 25°C), följt av uppvärmning i inkubator vid 33 – 37°C inför användning. Produkt i påsar			
	PRIMA-spruta		AST-spruta	
	Tining i rums- temperatur (inte över 25°C)	Uppvärmning i inkubator (33 – 37°C)	Tining i rums- temperatur (inte över 25°C)	Värmning i inkubator (33 – 37°C)
2 ml	80 minuter	+11 minuter	60 minuter	+15 minuter
4 ml	90 minuter	+13 minuter	110 minuter	+25 minuter
10 ml	160 minuter	+25 minuter	160 minuter	+35 minuter

Hållbarhet efter upptining

Efter **tining och värmning** (vid temperaturer mellan 33°C och 37°C med metod 1, 2 eller 3) har kemisk och fysikalisk stabilitet påvisats för produkten i 4 timmar vid 33 – 37°C.

För produkter som **tinats** vid rumstemperatur i oöppnad förpackning (metod 4) har kemisk och fysikalisk stabilitet påvisats för produkten i 14 dagar vid högst 25°C. Värm till 33 – 37°C omedelbart före användning.

Ur en mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart efter värmning till 33 – 37°C, såvida inte metoden för öppning av förpackningen eller tiningen utesluter risken för mikrobiell kontamination.

Om produkten inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden användarens

ansvar.

Produkten får inte frysas på nytt eller placeras i kylskåp efter att tining har påbörjats.

Hantering efter upptining / innan applicering

För att uppnå optimal blandning av de två lösningarna och bästa möjliga solidifiering av fibrinvävnadslimmet **ska de två komponenterna förvaras vid 33 – 37°C tills de appliceras.**

Proteinlösningen till vävnadslim och trombinlösningen ska vara klara och något ogenomskinliga. Använd inte lösningar som är grumliga eller har fällningar. Tinade produkter ska inspekteras visuellt med avseende på främmande partiklar och missfärgning före användning.

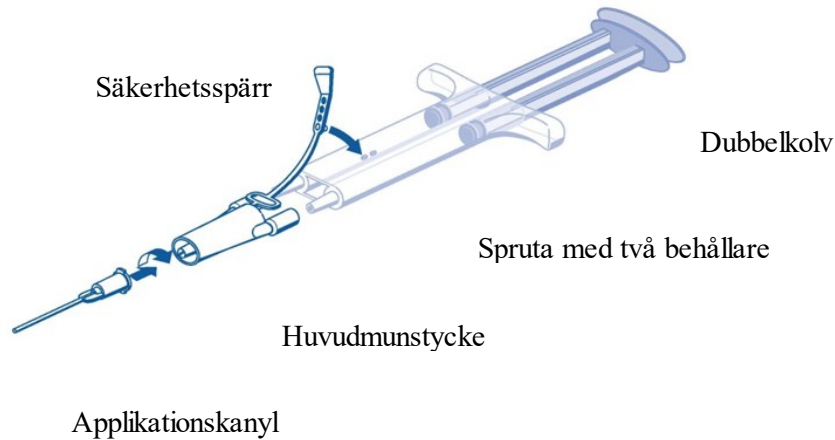
Den tinade proteinlösningen till vävnadslim ska vara en något trögflytande vätska. Om lösningens konsistens är som en fast gel måste man anta att den blivit denaturerad (t.ex. på grund av avbruten kylkedja eller överhettning vid värming). Artiss får då INTE användas under några omständigheter.

- Ta ur sprutan ur de båda förpackningspåsarerna strax före användning.
- Använd inte Artiss förrän det är fullständigt tinat och varmt (vätskekonsistens).
- Ta av skyddskapseln från sprutan direkt innan applicering.
För PRIMA-sprutan: Ta av skyddskapseln från sprutan genom att försiktigt vicka den fram och tillbaka och sedan dra av den från sprutan.

Icke-sprayadministrering med PRIMA-sprutan:

Inför applicering ska den förfyllda sprutan med två behållare (som innehåller proteinlösning till vävnadslim respektive trombinlösning) kopplas till ett huvudmunstycke och en applikationskanyl, som finns bland de medföljande tillbehören. Den gemensamma kolven på den förfyllda sprutan med två behållare säkerställer att lika stora volymer av de två vävnadslimkomponenterna pressas genom huvudmunstycket till applikationskanylen, där de blandas för att sedan appliceras.

Bruksanvisning för PRIMA-sprutan:



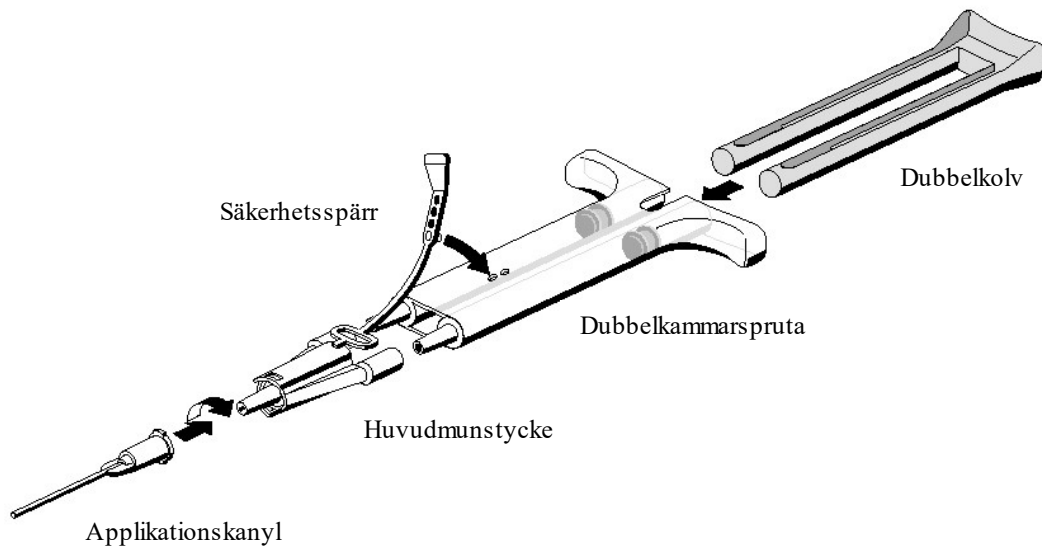
- Tryck ut all luft från sprutan innan den kopplas till någon applikationsdel.
- Placera huvudmunstycket och säkerhetsspärren på sidan av sprutan så att hålet i säkerhetsspärren hamnar rätt.
- Koppla samman dubbelkammarsprutan med huvudmunstycket och se till att de sitter fast ordentligt.
 - Säkra huvudmunstycket genom att fästa säkerhetsspärren på sprutan.
 - Om säkerhetsspärren går sönder ska det medföljande reservmunstycket användas.
 - Om det inte finns något extra munstycke tillgängligt kan produkten fortfarande användas, men det är viktigt att se till att munstycket sitter fast för att förhindra läckage.
 - Tryck INTE ut den luft som finns kvar inuti huvudmunstycket.
- Fäst en applikationskanyl på huvudmunstycket.
 - Tryck INTE ut den luft som finns kvar i huvudmunstycket och applikationskanylen förrän appliceringen inleds, eftersom det kan göra att applikationskanylen täpps till.

Eller

Icke-sprayadministrering med AST-sprutan

Inför applicering ska den förfyllda sprutan med två behållare (som innehåller proteinlösning till vävnadslim respektive trombinlösning) kopplas till ett huvudmunstycke och en applikationskanyl, som finns bland de medföljande tillbehören. Den gemensamma kolven på den förfyllda sprutan med två behållare, som också finns med bland tillbehören, säkerställer att lika stora volymer av de två vävnadslimkomponenterna pressas genom huvudmunstycket till applikationskanylen, där de blandas för att sedan appliceras.

Bruksanvisning för AST-sprutan



- Tryck ut all luft från sprutan innan den kopplas till någon applikationsdel.
- Placera huvudmunstycket och säkerhetspärren på sidan av sprutan så att hålet i säkerhetspärren hamnar rätt.
- Koppla samman dubbelkammarsprutan med huvudmunstycket och se till att de sitter fast ordentligt.
 - Säkra huvudmunstycket genom att fästa säkerhetspärren på sprutan.
 - Om säkerhetspärren går sönder ska det medföljande reservmunstycket användas.
 - Om det inte finns något extra munstycke tillgängligt kan produkten fortfarande användas, men det är viktigt att se till att munstycket sitter fast för att förhindra läckage.
 - Tryck INTE ut den luft som finns kvar inuti huvudmunstycket.
- Fäst en applikationskanyl på huvudmunstycket.
 - Tryck INTE ut den luft som finns kvar i huvudmunstycket eller i applikationskanylen förrän appliceringen inleds eftersom det kan göra att applikationskanylen täpps till.

Administrering

Innan Artiss appliceras måste sårets ytområde torkas med standardteknik (t.ex. upprepad applicering av kompresser eller bomullspinnar, eller med hjälp av suganordningar). Använd inte tryckluft eller trycksatt gas för att torka området.

- Applicera den blandade protein- och trombinlösningen på mottagarytan eller ytorna på de områden som ska behandlas genom att långsamt trycka ned den gemensamma kolven.

- Vid kirurgiska ingrepp där minsta möjliga volym av fibrinvävnadslim ska användas bör de första dropparna av produkten kasseras.
- När Artiss har applicerats, låt minst 3 minuter passera för att uppnå tillräcklig polymerisering.

Obs! Om appliceringen av lösningarna avbryts, börjar kanylen direkt att täppas igen. Ersätt applikationskanylen med en ny precis innan appliceringen påbörjas igen. Om huvudmunstyckets öppningar har täppts igen, använd det medföljande reservmunstycket.

Även andra tillbehör från BAXTER som är speciellt anpassade för t.ex. endoskopisk användning, minimal invasiv kirurgi, applicering på stora eller svåråtkomliga områden kan användas. När dessa appliceringstillbehör används ska bruksanvisningarna för tillbehören följas noggrant.

För ytterligare beredningsinstruktioner prata med ansvarig sköterska eller läkare.

Applicering genom sprayning

Tryckregulatorn ska användas i enlighet med tillverkarens instruktioner.

Vid applicering av Artiss med hjälp av ett sprayset, var noga med att använda ett tryck och ett avstånd från vävnaden som ligger inom det intervall som rekommenderas av tillverkaren enligt följande:

Rekommenderat tryck, avstånd och anordning för sprayning av Artiss					
	Sprayset som ska användas	Applikatorspetsar som ska användas	Tryckregulator som ska användas	Rekommenderat avstånd från målvävnaden	Rekommenderat spraytryck
Öppet kirurgiskt ingrepp på subkutan vävnad	Tisseel/Artiss sprayset	inte tillämpligt	EasySpray	10 – 15 cm	1,5-2,0 bar (21,5-28,5 psi)
	Tisseel/Artiss sprayset 10-pack	inte tillämpligt	EasySpray		

När Artiss sprayas på ska förändringar i blodtryck, puls, syremättnad och sluttidial CO₂ övervakas med tanke på risken för luft- eller gasembolism (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Vid användande av ytterligare tillbehör med Artiss, ska användarmanualen för dessa följas.

Kassering

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Baxter Oy
PB 119
00181 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23792

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20.2.2009

Datum för den senaste förnyelsen: 23.12.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

01.10.2021