

VALMISTEYHTEENVETO

ARTISS, pakastettu

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ARTISS

Liuokset kudossiimaa varten, pakastettu.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Komponentti 1:

proteiiniliuos

ihmisen fibrinogeeni (hyytyvä proteiini) 91 mg¹/ml
aprotiniini (synteettinen) 3 000 KIU²/ml

Komponentti 2:

trombiiniliuos

ihmisen trombiini 4 IU³/ml
kalsiumklorididihydraatti 40 mikromol/ml

Valmiste on esitetyssä 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
Komponentti 1: proteiiniliuos				
ihmisen fibrinogeeni (hyytyvä proteiini)	45,5 mg	91 mg	182 mg	455 mg
Aprotiniini (synteettinen)	1500 KIU	3000 KIU	6000 KIU	15000 KIU
Komponentti 2: trombiiniliuos				
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 keräpuhdistuu ihmisen fibrinogeenin puhdistuksen yhteydessä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

¹ Proteiinin kokonaispitoisuus 96–125 mg/ml

² 1 EPU (Euroopan farmakopean yksikkö) vastaa 1 800 KIU:ta (kallidinogenaasi-inaktivaattoriyksikköä).

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

3. LÄÄKEMUOTO

Liukset kudosliimaa 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 plastikka-, korjaavassa ja palovammojen kirurgiassa kudosliimana 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 fibriinihiytymä 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.

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

Ennen ARTISS -kudosliiman applikoimista haavan pinta on kuivattava vakiotekniikoilla (esim. käyttämällä vuorotellen painesiteitä, vanutippoja, imulaitteita). 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 kudoksiin 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 yliherkkyystapauksissa vaikuttaville aineille tai jollekin valmisteen apuaineelle (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

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 laskimoon tai muuhun verisuoneen. Injisoiittaessa 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.**
- **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).**
- ARTISS -valmistetta ei tule käyttää ruiskutuslaitteen avulla kehon suljetuilla alueilla.
- Käytä vain CE -merkittyjä applikointivälineitä ARTISS -valmisteen annosteluun.

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

ARTISS -valmistetta ei tule käyttää neurokirurgiassa eikä ommelavahvisteena 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.

Kuten muidenkin proteiiniainvalmisteiden yhteydessä allergisia yliherkkyysreaktioita 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. Hyväksytyt 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 vakioimenetelmillä. 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. hemolyyttinen 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 kaltaisesta valmiste denaturoituu altistuessaan alkoholia, jodia tai raskasmetallia sisältäville liuoksille (esimerkiksi antiseptisille liuoksille). Tällaiset aineet tulee poistaa mahdollisimman huolellisesti ennen valmisteen applikoimista.

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

4.6 Fertilititeetti, 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, levinnyt ihottuma, päänsärky, nokkosihottuma, matala verenpaine, uneliaisuus, pahoinvointi, kutina, levottomuus, sydämen tiheilyöntisyys, 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.

Hengenvaarallisia/kuolettavia ilma/kaasuembolioita on tapahtunut, kun valmistetta on annosteltu ilman/kaasun paineensäätölaitteilla; tapaukset on yhdistetty laitteen virheelliseen käyttöön (esim. annostelu liian suurella paineella ja liian lähellä kudospintaa).

Seuraavia alla lueteltuja lääkkeen haittavaikutuksia on raportoitu ARTISS-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa ja Baxterin fibrini-liimojen markkinoille tulon jälkeisissä kokemuksissa. Näiden haittavaikutusten esiintyvyys pohjautuu kontrolloituun kliiniseen tutkimukseen 138 potilaalla, jossa ARTISS-valmisteella kiinnitettiin osasihierkeitä 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 harvinaisen
	Kutina	Yleinen
Vammat ja myrkytykset	Ihosirteen epäonnistuminen	Yleinen
Verisuonisto	Ilmaembolia ^P johtuen ruiskutuslaitteen virheellisestä käytöstä (ks. kohta 4.4)	Tuntematon

^P Haittavaikutukset havaittu Baxterin fibriniliimojen 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 harvalyöntisyys, sydämen tiheälyöntisyys, matala verenpaine, hematooma, hengenahdistus, 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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystuhoon 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 Farmakodyna miikka

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

ARTISS voi korvata ompeleet tai haavahakaset ihosirteiden 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.

Kudosliima jäljittelee fysiologisen veren koagulaation viimeistä vaihetta. Fibrinogeenin muutos fibriniiniksi 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 plasmiiini lisää fibrinolyyttistä aktiivisuutta, ja fibriniin hajoaminen fibriniin hajoamistuotteiksi alkaa. Fibriniin proteolyttinen hajoaminen estyy antifibrinolyyttien vaikutuksesta. Aprotiniinia käytetään ARTISS -valmisteessa antifibrinolyyttinä, joka estää hiyytymän ennenaikaisen 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 osaihosiirteen 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 tehokkuuspäätepistettä, 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 päätepisteitä 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 arviointiin tässä tutkimuksessa. Kahdeksantoista (18) näistä potilaista oli 6-vuotiaita tai nuorempia.

Kliinisissä tutkimuksissa käytettiin samaa annostusta pediatrisille ja aikuisille potilaille.

5.2 Farmakokinetiikka

ARTISS-valmistetta käytetään vain kudosvaurion 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 kudosliimalla, jossa on trombiinia 500 IU/ml, edustaen myös valmistetta, jossa on trombiinia 4 IU/ml. Kerta-annostoksisuustutkimus rotilla ja kaneilla ei osoittanut akuuttia toksisuutta kudosliimalla VH/SD, jossa on 500 IU/ml trombiinia. Kudosliima VH/SD (500 IU/ml) siedettiin hyvin rottien ja kaniinien 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).

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 pakkauskoko (pakkauskoot)

Yhdessä pussissa on 1 ml, 2 ml tai 5 ml proteiiniliuosta ja 1 ml, 2 ml tai 5 ml trombiiniliuosta kaksisäiliöisessä kertakäyttöruiskussa (polypropyleeniä) jossa kärkisuojuukset. Tarvikkeet ovat toisessa pussissa: kaksoisruiskun mäntä, 2 yhdyskappaletta ja 4 applikointineulaa.

Pakkauskoko: 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 kertakäyttöruiskussa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Muita valmisteelle sopivia applikaattoreita on saatavissa Baxterilta.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yleistä

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.

Käsitteleminen, sulattaminen ja lämmittäminen

Sisäpussi ja sen sisältö pysyvät steriileinä niin kauan kuin ulkopakkaus on ehjä.

Kudosliimakomponentit on hyvä sulattaa ja lämmittää 33–37 °C:n lämpöisessä steriilissä vesihauteessa. Vesihauteen lämpötila saa olla enintään 37 °C. (Siksi veden lämpötilaa on tarkkailtava lämpömittarilla ja vesi on vaihdettava tarvittaessa. Jos valmiste sulatetaan ja lämmitetään steriilissä vesihauteessa, esitötetty kaksisäiliöinen ruisku on poistettava alumiini-muovipusseista.)

Ruiskun kärkisuojusta ei saa irrottaa, ennen kuin sulatus on päättynyt ja yhdyskappale on valmis kiinnitettäväksi. Älä käytä ARTISS-valmistetta, ennen kuin se on sulatettu ja lämmitetty kokonaan (jotta liuoksen koostumus on tasainen).

Esitötetyt ruiskut voidaan sulattaa seuraavilla tavoilla:

1. Sulattaminen huoneenlämmössä (alle 25 °C):

Valmiste voidaan sulattaa huoneenlämmössä. Taulukossa 1 annetut sulatusajat huoneenlämmössä ovat vähimmäisaikoja. Valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (molemmissa alumiini-muovipusseissa) enintään 14 päivää.

Jos valmiste sulatetaan huoneenlämmössä, se on lisäksi lämmitettävä lämpökaapissa 33–37 °C:n lämpötilaan juuri ennen käyttöä. Taulukko 1 sisältää myös vastaavat lämmitysajat lämpökaapissa.

Taulukko 1: Sulatusajat huoneenlämmössä ja sitä seuraava lisälämmitys lämpökaapissa 33–37 °C:ssa (korkeintaan 37 °C) ennen käyttöä

Pakkauskoko	Sulatusajat huoneenlämmössä (valmiste alumiinipäällysteisissä muovipusseissa)	Lämmitysajat lämpökaapissa 33 - 37 °C:ssa, kun valmiste on sulatettu huoneenlämmössä (valmiste alumiinipäällysteisissä muovipusseissa)
2 ml	60 minuuttia	+ 15 minuuttia
4 ml	110 minuuttia	+ 25 minuuttia
10 ml	160 minuuttia	+ 35 minuuttia

Kun ARTISS-valmiste on lämmitetty 33–37 °C, sitä voi säilyttää korkeintaan 4 tuntia.

2. Nopea sulattaminen:

Taulukko 2: Sulatus- ja lämmitysajat steriilissä vesihauteessa 33–37 °C:ssa (korkeintaan 37 °C)

Siirrä mäntä ja sisäpussi steriilille alueelle, poista esitäytetty ruisku sisäpussista ja aseta se heti steriiliin vesihauteeseen. Varmista, että sisältö esitäytetyssä ruiskussa on kokonaan upotettuna veteen.

Pakkauskoko	Sulatus- ja lämmitysajat (valmiste poistettu alumiinipäällysteisistä muovipusseista)
2 ml	5 minuuttia
4 ml	5 minuuttia
10 ml	12 minuuttia

Kolmas vaihtoehto on sulattaa valmiste steriilin alueen ulkopuolella epästeriilissä vesihauteessa. Pidä esitäytetty ruisku molemmissa pusseissa ja aseta se vesihauteeseen steriilin alueen ulkopuolelle riittävän pitkäksi ajaksi (katso Taulukko 3). Varmista, että pussit pysyvät veden alla koko sulatuksen ajan. Poista valmiste vesihauteesta sulatuksen jälkeen, kuivaa ulkopussi ja siirrä sisäpussi ja esitäytetty ruisku ja mäntä steriilille alueelle.

Taulukko 3: Sulatus- ja lämmitysajat steriilin alueen ulkopuolella epästeriilissä vesihauteessa 33–37 °C:ssa (korkeintaan 37 °C)

Pakkauskoko	Sulatus- ja lämmitysajat (valmiste alumiinipäällysteisissä muovipusseissa)
2 ml	30 minuuttia
4 ml	40 minuuttia
10 ml	80 minuuttia

Vaihtoehtoisesti voit sulattaa ja lämmittää liimakomponentit lämpökaapissa 33–37 °C:ssa. Alla olevassa taulukossa 4 on esitetty sulatus- ja lämmitysajat lämpökaapissa. Ajat on annettu alumiini-muovipusseissa oleville valmisteille.

Taulukko 4: Sulatus- ja lämmitysajat lämpökaapissa 33–37 °C:ssa (korkeintaan 37 °C)

Pakkausko	Sulatus- ja lämmitysajat lämpökaapissa (valmiste alumiinipäällysteisissä muovipusseissa)
2 ml	40 minuuttia
4 ml	85 minuuttia
10 ml	105 minuuttia

Huomautus: Älä sulata valmistetta pitämällä sitä kädessä.
Älä sulata valmistetta mikroaaltouunissa.
Älä pakasta valmistetta uudelleen tai säilytä sitä jääkaapissa sulatuksen jälkeen.

Pikasulatuksen (sulatus 33–37 °C:ssa) ARTISS voidaan säilyttää 33–37 °C:ssa korkeintaan 4 tuntia.

Liiman molemmat komponentit on lämmitettävä 33–37 °C:n lämpötilaan juuri ennen käyttöä, jotta liuokset sekoittuvat kunnolla. (Lämpötila saa olla kuitenkin korkeintaan 37 °C!)

Proteiini- ja trombiiniliuosten tulee olla kirkkaita tai hieman opalisioivia. Älä käytä sameita liuoksia tai liuoksia, joissa on saostumia. Sulatetut valmisteet on tarkistettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten tai minkä tahansa fysikaalisen muutoksen varalta ennen antoa. Mainittuja seikkoja havaittaessa valmiste on hävitettävä.

Sulatetun liimaproteiiniliuoksen tulee olla hieman viskoosi. Jos liuoksen koostumus muistuttaa jähmeää geeliä, on oletettava, että se on denaturoitunut (esimerkiksi kylmäsäilytysketjun katkeamisen tai liiallisen kuumentamisen vuoksi). Tällöin ARTISS-valmistetta ei saa käyttää. Sulatetut avaamattomat pussit voidaan säilyttää 14 päivän ajan valvotussa huoneenlämmössä (alle 25 °C). Jos ARTISS-valmistetta ei käytetä 14 päivän kuluessa sulatuksesta, se on hävitettävä.

Irrota ruiskun kärkisuojuus vasta kun valmiste on kokonaan sulanut ja yhdyskappale on valmis kiinnitettäväksi. Älä käytä ARTISS-valmistetta, ennen kuin se on sulatettu ja lämmitetty kokonaan (jotta liuoksen koostumus on tasainen).

Pyydä lisävalmisteluohjeita vastaavalta hoitajalta tai lääkäriltä.

Anto

Applikointia varten proteiini- ja trombiiniliuoksen sisältävä kaksisäiliöinen ruisku on liitettävä yhdyskappaleeseen ja applikointineulaan, jotka toimitetaan applikaattorisarjan mukana. Kaksisäiliöisen ruiskun yhteisen männän ansiosta ruisku annostelee yhdyskappaleen läpi saman määrän molempia liuoksia. Liuokset sekoittuvat applikointineulassa ennen kudokseen annostelua.

Käyttöohjeet



- Kiinnitä yhdyskappale kaksisäiliöisen ruiskun kärkeen ja varmista, että osat ovat kunnolla kiinni. Kiinnitä yhdyskappale lukituspidikkeen avulla kaksisäiliöiseen ruiskuun. Jos lukituspidike katkeaa, käytä varayhdyskappaletta. Jos käytettävissä ei ole varayhdyskappaletta, voit silti jatkaa käyttöä, mutta varmista, että yhdyskappale on tiiviisti paikoillaan vuodon ehkäisemiseksi.
- Kiinnitä applikointineula yhdyskappaleeseen.
- Älä poista jäljellä olevaa ilmaa yhdyskappaleesta tai applikointineulasta ennen varsinaista applikointia, sillä neulan aukko voi muutoin tukkeutua.
- Juuri ennen applikointia tiputa ja heitä pois muutamat ensimmäiset tipat applikointineulasta, jotta varmistat valmisteen oikean sekoittumisen.
- Applikoi liimaproteiiniliuoksen ja trombiiniliuoksen seos kohdepinnalle tai liitettäville pinnoille.

Jos kudossiiman komponenttien applikointi keskeytetään, applikointineula voi tukkeutua. Vaihda applikointineula uuteen vasta juuri ennen applikoinnin jatkamista. Jos yhdyskappaleen aukot tukkeutuvat, käytä pakkauksessa toimitettua varayhdyskappaletta.

Valmiste voidaan applikoida myös muilla Baxterin valmistamilla välineillä, jotka sopivat esimerkiksi mini-invasiiviseen kirurgiaan tai applikointiin suurille tai vaikeapääsyisille alueille. Käytä näitä applikaattoreita tarkasti käyttöohjeiden mukaisesti.

Applikointi ruiskuttamalla

Kun applikoit ARTISS -kudossiimaa ruiskutuslaitteen avulla, muista käyttää ruiskutuslaitteen valmistajan suosittelemaa painetta ja etäisyyttä kudoksesta.

ARTISS -valmisteen applikoimiseen suositeltu paine, etäisyys ja laitteet					
	Käytettävä ruiskutuslaitte	Käytettävät applikaattorikärjet	Käytettävä paineensäätölaitte	Suositteluetäisyys kohdekudoksesta	Suosittelu ruiskutuspainete
Ihonalaisen kudoksen avoleikkaukset	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 kertaehgityksen CO₂-pitoisuuden vaihteluja on seurattava mahdollisen ilma- tai kaasuembolian esiintymisen takia (ks. myös kohdat 4.2 ja 4.4).

Hävittäminen

Käyttämätön osuus tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Baxter Oy, PL 119, 00181 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

23792

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.2.2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.12.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.09.2021

PRODUKTRESUMÉ

ARTISS, fryst

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Artiss, lösningar till vävnadslim

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Komponent 1:

Proteinlösning till vävnadslim

Humant fibrinogen (som koagulerbart protein) 91 mg⁴/ml

Aprotinin (syntetiskt) 3000 KIU⁵/ml

Komponent 2:

Trombinlösning

Humant trombin 4 IE⁶/ml

Kalciumkloriddihydrat 40 µmol/ml

En förfylld tvåkammerspruta som innehåller fryst proteinlösning till vävnadslim (med aprotinin), <1 ml><2 ml> eller <5 ml>, i en kammare, samt fryst trombinlösning (med kalciumkloriddihydrat), <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.

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

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.

3. LÄKEMEDELFORM

Lösningar till vävnadslim

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

⁴ I en total proteinkoncentration på 96-125 mg/ml

⁵ 1 EPU (European Pharmacopoeia Unit) motsvarar 1800 KIU (Kallidinogenase Inactivator Unit)

⁶ Trombinaktivitet beräknas genom att använda WHO:s aktuella internationella standard för trombin.

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 plastik-, 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 ytstorlekarna 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 stelade 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.

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).

4.4 Varningar och försiktighet

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

Försiktighet måste iakttas 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 sår-läkningsprocessen 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.**
- **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.
- Använd endast CE-märkta applikatorer avsedda för administrering av Artiss.

Artiss är inte indicerat för hemostas och tätning i situationer när snabb koagulation av vävnadslimmet 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).

Som med alla produkter som innehåller protein kan allergiska reaktioner och överkänslighet uppstå. Tecken på överkänslighet kan vara utslag, allmän urtikaria, tryck över bröstet, andningsvägrigheter, 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 bibehålla 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 denatureras produkten 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/dödlig luft- eller gasemboli har uppstått vid användning av spraysetet med trycksatt luft eller gas. Detta verkar relaterat till olämplig användning av spraysetet (t.ex. vid högre tryck än vad som rekommenderas och alltför 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	Mindre vanlig

	Pruritus	Vanlig
Skador och förgifningar 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; vävnadsadhension, 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.

Fibrinadhensionssystemet 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 sår läkningen 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 brännskade patienter 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 sår läkning under dag 14, såväl som sår läkning 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 ($\leq -20^{\circ}\text{C}$).

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

1 ml, 2 ml eller 5 ml proteinlösning till vävnadslim och 1, 2 eller 5 ml trombinlösning i en endos tvåkammerspruta (polypropylen) med en skyddshätta i en påse, samt ett tillbehörsset med en dubbel sprutkolv, 2 munstycken och 4 applikationskanylar.

Förpackningsstorlek: 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 endos tvåkammerspruta 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

Allmänt

- 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 av Artiss som är nödvändig beror på storleken på den yta som ska täckas.

Hantering och beredning

Den inre påsen och dess innehåll är sterilt om den yttre förpackningen är oskadad.

Det rekommenderas att de två limkomponenterna tinas och värms i ett sterilt vattenbad i en temperatur på 33 – 37 °C.

Vattenbadets temperatur får inte överskrida 37 °C. (För att kunna kontrollera den specificerade vattentemperaturen ska den övervakas med en termometer och vattnet ska vid behov bytas ut. När ett sterilt vattenbad används för upptining och uppvärmning, ska den förfyllda tvåkammarsprutan avlägsnas från de aluminiumklädda plastpåsar.)

Sprutans skyddslock ska inte avlägsnas förrän produkten är helt upptinat och munstycket är redo att sättas fast. Använd inte Artiss om det inte är fullständigt upptinat och uppvärmt (i vätskeform).

Tina förfyllda sprutor enligt ett av följande alternativ:

1. Upptining i rumstemperatur (inte över +25 °C):

Produkten kan tinas i rumstemperatur. Tiderna som anges i tabell 1 är minimitider för upptining i rumstemperatur. Den maximala tiden som produkten kan förvaras (i de båda aluminiumklädda plastpåsar) i rumstemperatur är 14 dagar.

Vid upptining i rumstemperatur måste produkten värmas ytterligare till 33 °C – 37 °C i en inkubator precis före användning. Respektive upptiningstider i inkubator visas också i tabell 1.

Tabell 1: Upptiningstid vid rumstemperatur (= RT) följt av ytterligare uppvärmningstid, före användning, i en inkubator vid 33 °C till maximalt 37 °C

Förpackningsstorlek	Upptiningstid i rumstemperatur (produkt i aluminiumklädda plastpåsar)	Värmningstid i 33-37 °C i inkubator efter upptining i RT (produkt i aluminiumklädda plastpåsar)
2 ml	60 minuter	+ 15 minuter
4 ml	110 minuter	+ 25 minuter
10 ml	160 minuter	+ 35 minuter

När Artiss har värmts upp till 33-37°C är produkten hållbar i upp till 4 timmar.

2. Snabbtining:

Tabell 2: Upptinings- och uppvärmningstider i sterilt vattenbad vid 33 °C till maximalt 37 °C

För över sprutkolven och innerpåsen till ett sterilt område, avlägsna den förfyllda sprutan från innerpåsen och placera direkt i ett sterilt vattenbad. Se till att innehållet i den förfyllda sprutan är helt nedsänkt i vattnet.

Förpackningsstorlek	Upptinings- och uppvärmningstider (Produkt avlägsnad från aluminiumklädda plastpåsar)
2 ml	5 minuter
4 ml	5 minuter
10 ml	12 minuter

Ett tredje alternativ är att tina upp produkten utanför det sterila området i icke-sterilt vattenbad. Låt den förfyllda sprutan vara kvar i båda påsarna och placera vattenbadet utanför det sterila området under en lämplig tid (se tabell 3). Se till att påsarna håller sig under vattnet under upptining. Avlägsna från vattenbad efter upptining, torka den yttre påsen och för den inre påsen med den förfyllda sprutan och sprutkolven till det sterila området.

Tabell 3: Upptinings- och uppvärmningstider utanför det sterila området i icke-sterilt vattenbad vid 33 °C till maximalt 37 °C

Förpackningsstorlek	Upptinings- och uppvärmningstider (Produkt i aluminiumklädda plastpåsar)
2 ml	30 minuter
4 ml	40 minuter
10 ml	80 minuter

Alternativt kan vävnadslimkomponenterna tinas upp och värmas i en inkubator mellan 33 °C och 37 °C. Upptinings- och uppvärmningstider i inkubator indikeras i tabell 4 nedan. Tiderna gäller för produkter i aluminiumklädda plastpåsar.

Tabell 4: Upptinings- och uppvärmningstider i inkubator vid 33 °C till maximalt 37 °C

Förpackningsstorlek	Upptinings- och uppvärmningstider i inkubator (Produkt i aluminiumklädda plastpåsar)
2 ml	40 minuter
4 ml	85 minuter
10 ml	105 minuter

Obs! Tina inte upp produkten genom att hålla den i handen.
Tina inte upp och värm inte produkten i mikrovågsugn.
Upptinad produkt får inte placeras i kylskåp eller frysas igen.

Efter snabbtining (upptining vid en temperatur på 33 – 37 °C) är Artiss hållbart vid 33 – 37 °C i maximalt 4 timmar.

För att underlätta optimal blandning av de två lösningarna ska de två limkomponenterna värmas i 33 – 37 °C omedelbart före användning. (Temperaturen på 37 °C får däremot inte överskridas!)

Protein- och trombinlösningarna ska vara klara eller något opalescenta. Använd inte lösningar som är grumliga eller har utfällningar. Tinade produkter ska inspekteras visuellt för partiklar och missfärgningar före administrering, eller för någon annan variation i utseendet. Om något av detta kan observeras, skall lösningen kasseras.

Den tinade proteinlösningen till vävnadslim ska vara en något trögflytande vätska. Om lösningens konsistens är en stelnad gel, förmodas den ha denaturerats (t.ex. på grund av avbrott i frysledning eller överhettning vid uppvärmning). I sådana fall får Artiss inte användas.

Tinade, öppnade påsar kan förvaras upp till 14 dagar i kontrollerad rumstemperatur (inte över +25°C). Om Artiss inte används inom 14 dagar, måste den kasseras.

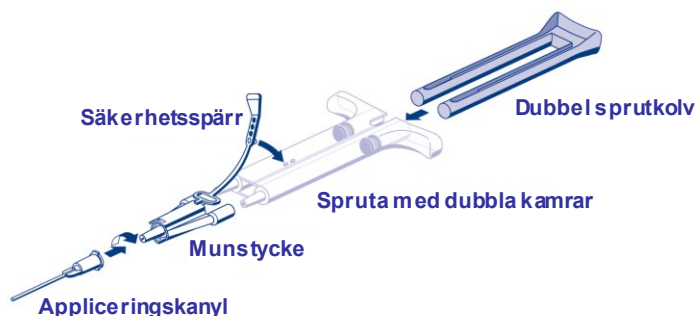
Sprutans skyddslock ska inte avlägsnas förrän upptiningen är klar och munstycket är redo att sättas fast. Använd inte ARTISS om det inte är fullständigt upptinat och uppvärmt (i vätskeform).

För ytterligare beredningsinstruktioner prata med ansvarig sköterska eller läkare.

ADMINISTRERING

Före applicering måste tvåkammerssprutan med proteinlösning till vävnadslim och trombinlösning kopplas samman med ett munstycke och en applikationskanyl som tillhandahålls i medföljande tillbehörssats. Den gemensamma kolven till sprutan med dubbla kamrar ser till att en jämn volym matas genom munstycket innan det blandas i applikationskanylen och sprutas ut.

Bruksanvisningar



Koppla samman spetsarna på sprutan med dubbla kamrar med munstycket och se till att det sitter fast ordentligt. Se till att munstycket sitter fast ordentligt genom att fästa säkerhetsspärren till sprutan med dubbla kamrar. Om säkerhetsspärren brister, använd reservmunstycket. Även om det

inte finns något reservmunstycke kan enheten fortfarande användas, men det måste kontrolleras att kopplingen är säker för att förhindra risk för läckage.

Sätt en applikationskanyl på munstycket.

- Tryck inte ut luften som finns i munstycket eller applikationskanylen förrän du påbörjar applicering. Då kan kanylens öppning täppas till.
- Tryck ut och kassera de första dropparna från applikationskanylen omedelbart före användning för att säkerställa att produkten har blandats ordentligt.
- Applicera den blandade protein-/trombinlösningen på mottagarytan eller på ytorna som ska tätas.

Om appliceringen av fibrinkomponenten avbryts, finns det risk att kanylen täpps till. Byt ut applikationskanylen med en ny strax innan appliceringen återupptas. Om öppningen till munstycket har täppts till, använd reservmunstycket som medföljer förpackningen.

Applicering är också möjlig med andra tillbehör som tillhandahålls av BAXTER som är särskilt anpassade för t.ex. minimal invasiv kirurgi, applicering på stora områden eller områden som är svåra att komma åt. När dessa appliceringsenheter används, följ bruksanvisningarna noggrant.

Applicering genom sprayning

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).

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

28.09.2021