

20. februar 2019

PRODUKTRESUMÉ

for

Artiss, vævsklæber

0. **D.SP.NR.**
25351

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**
Artiss

2. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Komponent 1:

Proteinopløsning

Humant fibrinogen (som koagulerbart protein) 91 mg ¹/ml

Syntetisk aprotinin 3000 KIE²/ml

Komponent 2:

Trombinopløsning

Humant trombin 4 IE³/ml

Calciumchloriddihydrat 40 µmol/ml

1 forfyldt dobbeltkammersprøjte, som indeholder proteinopløsning (med aprotinin), dybfrossen, 1 ml, 2 ml henholdsvis 5 ml i det ene kammer og trombinopløsning (med calciumchloriddihydrat), dybfrossen, 1 ml, 2 ml henholdsvis 5 ml i det andet kammer giver en total volumen på 2 ml, 4 ml henholdsvis 10 ml færdig opløsning.

Efter blanding	1 ml	2 ml	4 ml	10 ml
<u>Komponent 1:</u>				
Proteinopløsning				
Humant fibrinogen (som koagulerbart protein)	45,5 mg	91 mg	182 mg	455 mg
Syntetisk aprotinin	1500 KIE	3000 KIE	6000 KIE	15000 KIE
<u>Komponent 2:</u>				
Trombinopløsning				
Humant trombin	2 IE	4 IE	8 IE	20 IE
Calciumchloriddihydrat	20 µmol	40 µmol	80 µmol	200 µmol

¹ Indhold i en total proteinkoncentration på 96-125 mg/ml

² 1 EPU (Europæisk Farmakopé enhed) svarer til 1800 KIE (Kallidinogenase inaktiveringsenhed)

³ Trombinaktivitet beregnes i henhold til gældende WHO standard for trombin

Artiss indeholder human faktor XIII oprenset med humant fibrinogen i et interval på 0,6 – 5 IE/ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Vævsklæber.

Dybfrossen.

Farveløse til lysegule og klare til let uklare opløsninger.

Komponent 1: Proteinopløsning: pH 6,5 – 8,0

Komponent 2: Trombinopløsning: pH 6,0 – 8,0

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Artiss er indiceret som en vævsklæber til at fremme sammenføjning/klæbning af subkutant væv ved plastik-, rekonstruerende- eller brandsårskirurgi, som erstatning for eller tillæg til suturer eller hæftninger, se pkt. 5.1. Yderligere er Artiss indiceret som en hjælp til hæmostase på subkutane vævsoverflader.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Artiss må kun anvendes på sygehuse. Artiss må kun anvendes af erfarne kirurger, som er uddannet i brugen af Artiss.

Dosering:

Mængden af Artiss, der skal påføres, og applikationshyppigheden bør altid være i overensstemmelse med det grundlæggende kliniske behov hos den pågældende patient.

Den dosis, der skal påføres, afhænger af en række variabler der inkluderer, men ikke er begrænset til, typen af kirurgisk indgreb, størrelsen af applikationsområdet, den påtænkte applikationsmetode samt antallet af applikationer.

Applikationen af produktet skal tilpasses patienten af den behandlende læge. Den individuelle dosering har i kliniske forsøg typisk varieret fra 0,2-12 ml. For nogle procedurer (f.eks. forsegling af store forbrændte overflader) kan større mængder kræves.

Den initiale produktmængde, der skal påføres et valgt anatomisk område eller måloverflade, skal være tilstrækkelig til at dække det påtænkte applikationsområde fuldstændigt. Applikationen kan om nødvendigt gentages på ethvert mindre område, der ikke tidligere er behandlet. Re-applicering af Artiss bør undgås på allerede polymeriserede områder, da Artiss ikke vil klæbe på polymeriserede lag.

Det anbefales at den første påføring dækker hele det tilsigtede applikationsområde. Som en vejledning for sammenføjning af overflader vil 1 pakning Artiss 2 ml (svarende til 1 ml proteinopløsning plus 1 ml trombinopløsning) være tilstrækkelig til et område på mindst 10 cm².

Hudtransplantatet bør fæstnes til såret umiddelbart efter Artiss er appliceret. Kirurgen har op til 60 sekunder til at manipulere og placere hudtransplantatet før polymerisering indtræffer. Efter at klappen eller transplantatet er placeret, skal det fastholdes i den ønskede position ved et let tryk i mindst 3 minutter. Hermed sikres, at Artiss stivner korrekt, og at transplantatet eller klappen klæber solidt til det underliggende væv.

Den nødvendige mængde Artiss afhænger af størrelsen af overfladen, som skal dækkes. Omtrentlig overfladeområde som kan dækkes af hver pakke Artiss ved sprayapplikation:

Omtrentlig areal til vævsklæbning	Nødvendig pakningsstørrelse af Artiss
100 cm ²	2 ml
200 cm ²	4 ml
500 cm ²	10 ml

For at undgå dannelse af overskydende granulationsvæv og for at sikre gradvis absorption af den størknede fibrin vævsklæber, bør der kun påføres et tyndt lag blandet protein-trombinopløsning.

Artiss har ikke været anvendt til ældre over 65 år i kliniske forsøg.

Pædiatrisk population:

De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering

Administration:

Til anvendelse på læsioner (topikalt). Må ikke injiceres.

Kun til subkutan anvendelse. Artiss er ikke beregnet til laparoskopikirurgi.

For at sikre optimal sikker brug af Artiss skal det påsprøjtes ved hjælp af trykregulerende udstyr, som giver et maksimalt tryk på op til 2,0 bar (28,5 psi).

Før Artiss appliceres, skal såroverfladen tørres ved hjælp af standardteknik (f.eks. gentagen anvendelse af kompresser, vatpinde, tamponer, brug af sugedstyr). Anvend ikke trykluft eller gas til tørring af området.

Artiss må kun sprayes på synlige applikationsområder.

Artiss må kun rekonstitueres og administreres i henhold til instruktionerne og med det udstyr, der er anbefalet til dette produkt (se pkt. 6.6).

Se pkt. 4.4 og 6.6 for specifikke anbefalinger vedrørende det nødvendige tryk og afstanden til vævet i forbindelse med sprayapplikation, afhængigt af kirurgisk indgreb og applikatorspidsernes længde.

4.3 Kontraindikationer

Artiss er ikke indiceret til erstatning af suturer, der skal forsegle operationssår.

Artiss alene er ikke indiceret til behandling af voldsomme og friske arterielle eller venøse blødninger.

Artiss må aldrig appliceres intravaskulært.

Artiss er kontraindiceret i tilfælde af overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne, se også pkt. 4.4.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Kun til anvendelse på læsioner. Må aldrig appliceres intravaskulært.

Livstruende tromboemboliske komplikationer kan forekomme, hvis præparatet appliceres intravaskulært. Injektion af Artiss i bløddele medfører risiko for lokal vævsbeskadigelse. Der skal udvises forsigtighed, når vævsklæber appliceres ved brug af luft eller gastryk.

- Enhver applicering med luft eller gastryk er forbundet med en potentiel risiko for luft- eller gasemboli, vævsruptur og at gas under tryk sammenpresses i kroppen, hvilket kan være livstruende eller fatalt.
- **Artiss påføres i et tyndt lag. Et for tykt koagellag kan påvirke produktets effekt og sårhelingsprocessen negativt.**
- **Livstruende/fatal luft- eller gasemboli kan forekomme ved anvendelse af sprayudstyr med trykregulator til administration af fibrinvævsklæbere. Dette synes at være relateret til anvendelsen af sprayudstyr ved tryk, der er højere end anbefalet, og/eller meget tæt på væsoverfladen. Risikoen synes at være højere, når der spraves med luft sammenlignet med CO₂, og kan derfor ikke udelukkes med Artiss, når det spraves ved åben sårkirurgi.**
- **Ved påføring af Artiss ved hjælp af sprayudstyr skal det sikres, at der anvendes et tryk, der ligger inden for det trykinterval, som producenten af sprayudstyret anbefaler (se skemaet i pkt. 6.6 for oplysninger om tryk og afstande).**
- **Sprayapplikation af Artiss må kun ske, hvis det er muligt at vurdere sprayafstanden nøjagtigt som anbefalet af producenten. Spray ikke på afstande, der er mindre end de anbefalede.**
- **Når der spraves med Artiss, skal ændringer i blodtryk, puls, oxygenmætning og sluttid CO₂ monitoreres på grund af muligheden for luft- eller gasemboli (se også pkt. 4.2).**
- Artiss må ikke anvendes med spray-sæt systemer i indelukkede kropsområder.
- Brug kun CE-mærket applikationsudstyr til administrationen af Artiss.

Artiss er ikke indiceret til hæmostase og forsegling i situationer, hvor hurtig koagulation af vævsklæber er påkrævet. Specielt bør Artiss ikke anvendes ved kardiovaskulære indgreb, hvor forsegling af vaskulære anastomoser er tiltænkt.

Artiss er ikke indiceret til brug ved neurokirurgi eller som støtte ved suturer ved gastrointestinale anastomoser eller vaskulære anastomoser, da der ikke findes data som understøtter disse indikationer.

Før anvendelse af Artiss skal områder af kroppen uden for applikationsområdet beskyttes/dækkes omhyggeligt for at forebygge sammenklæbning af væv på uønskede steder.

Produkter indeholdende oxycellulose kan nedsætte virkningen af Artiss og bør ikke anvendes som bærestof, se pkt. 6.2

Som ved ethvert proteinholdigt produkt kan allergiske overfølsomhedsreaktioner forekomme. Tegn på overfølsomhedsreaktioner kan omfatte nældefeber, generaliseret urticaria, trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning, hypotension og anafylaksi. Hvis disse symptomer forekommer, skal administrationen afbrydes omgående.

Artiss indeholder aprotinin. Selv i tilfælde af helt lokal applikation er der risiko for anafylaktisk reaktion forbundet med tilstedeværelsen af aprotinin. Risikoen synes at være højere i tilfælde af tidligere udsættelse for aprotinin, også selvom det tidligere blev tolereret godt. Enhver brug af aprotinin eller aprotininholdige produkter bør derfor registreres i patientens journaler.

Brug af Artiss til patienter med allergi over for bovint aprotinin skal vurderes omhyggeligt, da syntetisk aprotinin og bovint aprotinin har identisk struktur.

I tilfælde af anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner eller svære overfølsomhedsreaktioner skal anvendelsen ophøre. Hvis muligt fjernes allerede påført, polymeriseret produkt fra operationsstedet. Akutte forholdsregler for nødstilfælde og medicinsk behandling skal være tilgængelig, hvis anafylaktiske reaktioner forekommer. I tilfælde af shock, skal standard medicinsk behandling for shock følges.

Standardforholdsregler for at forebygge infektioner, som skyldes brugen af lægemidler fremstillet af humant blod eller plasma, omfatter udvælgelse af donorer, screening af de enkelte bloddonationer og plasmapools for specifikke infektionsmarkører samt anvendelse af effektive foranstaltninger under produktionen for at inaktivere/fjerne vira. Alligevel kan muligheden for at overføre smitsomme stoffer ikke helt udelukkes, når der administreres lægemidler, der er fremstillet af humant blod eller plasma. Dette gælder også ukendte eller opdukkende vira eller andre patogener.

De forholdsregler, der er truffet betragtes som effektive mod kappeklædte vira såsom humant immundefekt-virus (HIV), hepatitis B virus (HBV) og hepatitis C virus (HCV) samt mod ikke-kappeklædte hepatitis A virus (HAV).

De trufne forholdsregler kan være af begrænset værdi over for ikke-kappeklædte vira, som parvovirus B19. Parvovirus B19 infektioner kan være alvorlig for gravide (føtal infektion) og for personer med immundefekt eller øget erythropoiese (fx. hæmolytisk anæmi).

Det anbefales på det kraftigste, at notere navn og batchnummer for det anvendte produkt, hver gang en patient modtager en dosis Artiss for derved at føre protokol over de anvendte batcher.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført nogen formelle interaktionsundersøgelser. I lighed med andre lignende produkter eller trombinopløsninger denatureres produktet ved udsættelse for opløsninger, som indeholder alkohol, jod eller tungmetaller (fx. antiseptiske opløsninger). Sådanne stoffer bør i så høj grad som muligt fjernes, inden produktet appliceres.

Se afsnit 4.4 eller 6.2 vedrørende stoffer der kan påvirke produktets ydeevne.

4.6 **Graviditet og amning**

Sikkerheden af fibrin vævsklæber/hæmostatika til brug under graviditet eller amning er ikke blevet undersøgt i kontrollerede kliniske forsøg. Der er ligeledes ikke udført dyreforsøg.

Derfor bør produktet kun administreres til gravide eller ammende kvinder, hvis det er tvingende nødvendigt.

Se pkt. 4.4 for information om infektion med parvovirus B19.

Effekten af Artiss på fertilitet er ikke blevet klarlagt.

4.7 **Virksomheder på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke relevant.

4.8 **Bivirkninger**

Intravaskulær injektion kan medføre tromboemboliske hændelser og dissemineret intravaskulær koagulation (DIC), og der er også en risiko for anafylaktiske reaktioner, se pkt. 4.4.

Overfølsomhedsreaktioner eller allergiske reaktioner (som kan omfatte angioødem, brændende og stikkende fornemmelse på applikationsstedet, bradykardi, bronkospasme, kuldegysninger, dyspnø, rødmen, generaliseret urticaria, hovedpine, nældefeber, hypotension, letargi, kvalme, pruritus, rastløshed, takykardi, trykken for brystet, prikkende fornemmelse, opkastning, hvæsende vejrtrækning) kan forekomme i sjældne tilfælde hos patienter, der behandles med fibrin vævsklæbere/hæmostatika.

I isolerede tilfælde har disse reaktioner udviklet sig til alvorlig anafylaksi. Sådanne reaktioner kan især ses, hvis præparatet påføres gentagne gange eller administreres til patienter med kendt overfølsomhed over for aprotinin (se pkt. 4.4) eller et eller flere af hjælpestofferne i produktet.

Selv hvis første behandling med Artiss var veltolereret, kan en senere administration af Artiss eller systemisk administration af aprotinin resultere i alvorlige anafylaktiske reaktioner.

Antistoffer mod komponenter i fibrin vævsklæberne kan forekomme i sjældne tilfælde.

For sikkerheden med hensyn til smitsomme stoffer, se pkt. 4.4.

Livstruende/fatal luft- eller gasemboli er forekommet ved anvendelse af udstyr med trykluft eller gas; dette synes at være relateret til uhensigtsmæssig anvendelse af sprayudstyret (f.eks. ved tryk, der er højere end anbefalet og meget tæt på vævsoverfladen).

Følgende bivirkninger i tabellen nedenfor er rapporteret i kliniske studier med Artiss og fra erfaring efter markedsføring med Baxter vævsklæbere (markeret med et p i tabellen med bivirkninger). Bivirkningsfrekvensen er baseret på et kontrolleret klinisk studie med 138 patienter, hvor Artiss blev anvendt til at fæstne hudtransplantater til exciderede brandsår. Ingen af bivirkningerne fra det kliniske studie blev klassificeret som alvorlige.

Bivirkningerne og deres hyppigheder er anført herunder:

Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Tabel 1		
Systemorganklasse	MedDRA term	Hyppighed
Hud og subkutane væv	Dermal cyste Pruritus	Ikke almindelig Almindelig
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Hudtransplantatsvigt	Almindelig
Vaskulære sygdomme	Luftembolisme ^p på grund af uhensigtsmæssig anvendelse af sprayudstyret (se pkt. 4.4)	Ikke kendt

^p Bivirkninger observeret efter markedsføring med Baxter vævsklæbere.

Klassereaktioner

Andre bivirkninger forbundet med fibrin vævsklæbere/hæmostatika inkluderer: Overfølsomhedsreaktioner, som kan manifestere sig som irritation ved applikationsstedet, ubehag i brystregionen, kuldegysninger, hovedpine, sløvhed, rastløshed og opkastning.

Yderligere klassereaktioner er: Anafylaktisk reaktion, bradykardi, takykardi, hypotension, hæmatom, dyspnø, kvalme, urticaria, rødmen, nedsat heling, ødem, pyreksi og seroma.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: dkma@dkma.dk

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hæmostatika til lokal brug; kombinationer, ATC-kode: B02BC30.

Farmakoterapeutisk klassifikation: Vævsklæbere, ATC-kode: V03A K

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Artiss kan erstatte suturer eller clips med henblik på fiksering af hudstransplantater hos patienter med brandsår eller på anden måde skadede sårområder. Artiss kan anvendes som tillæg til suturer eller clips som klæber og forsegler af huddele i de tilfælde, hvor

suturer/clips forventes at give et utilfredsstillende resultat med hensyn til postoperativ dannelse af hæmatomer eller seromer.

Fibrinadhæsionssystemet initierer den sidste fase i fysiologisk blodkoagulation. Omdannelse af fibrinogen til fibrin sker ved spaltningen af fibrinogen til fibrinmonomerer og fibrinopeptider. Fibrinmonomererne samles og danner et fibrinkoagel. Faktor XIIIa, der aktiveres fra faktor XIII af trombin, krydsbinder fibrin. Calciumioner er nødvendige for at omdanne fibrinogen og for krydsbindingen af fibrin.

Efterhånden som sårhelingen skrider frem, induceres øget fibrinolytisk aktivitet af plasmin, og nedbrydning af fibrin til fibrin nedbrydningsprodukter indledes. Proteolytisk nedbrydning af fibrin hæmmes af antifibrinolytika. Aprotinin findes i Artiss (frosset) som et antifibrinolytikum for at forhindre præmatur nedbrydning af koaglet.

Med hensyn til effekten blev der anvendt in vivo studier i en dyremodel, der nøje efterlignende forholdet hos patienter. Artiss (frosne og frysetørrede formuleringer) viste effekt ved forsegling af autologe revner i hud og transplanteret hud.

Artiss (frossen) er blevet afprøvet med henblik på fiksering af delhudstransplantater hos brandsårpatienter i et prospektivt, randomiseret, kontrolleret klinisk multicenterstudie. For hver af de 138 patienter blev der identificeret to sammenlignelige teststeder. På det ene teststed blev hudtransplantatet fikseret med Artiss, og på det andet teststed blev transplantatet fikseret med clips (kontrol). Artiss viste sig at være lige så godt som clips med hensyn til det primære virknings-endpoint, fuldstændig sårlukning på dag 28 vurderet af et blindet vurderingspanel ud fra fotografier. Dette blev opnået for 55/127 patienter (43,3 %) behandlet med Artiss (frossen) og 47/127 patienter (37 %) behandlet med clips.

Med hensyn til sekundære endpoints viste Artiss en signifikant lavere incidens og størrelse af hæmatomer/seromer på dag 1 ($p < 0,0001$ for incidens såvel som størrelse). Forekomst og areal af transplantater på dag 5 og sårlukning på dag 14 samt sårlukningsareal på dag 28 var ikke forskellige. Artiss var også bedre end clips med hensyn til patienttilfredshed ($p < 0,0001$), og patienterne oplevede signifikant mindre angst for smerter med Artiss end med clips ($p < 0,0001$). Desuden var Artiss signifikant bedre end clips med hensyn til investigatorens vurdering af kvaliteten af transplantatklæbning, præference mht. fikseringsmetode og tilfredshed med transplantatfiksering, samlet helingskvalitet og samlet helingshastighed ($p < 0,0001$).

37 pædiatriske patienter i alderen 1,1 til 18 år blev evalueret i studiet. 18 af disse patienter var 6 år eller yngre.

Dosering anvendt i kliniske studier var ens for pædiatriske og voksne patienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Artiss er kun beregnet til anvendelse på læsioner. Intravaskulær administration er kontraindiceret. Der er derfor ikke udført intravaskulære farmakokinetiske studier på mennesker.

Der er ikke foretaget farmakokinetiske studier i laboratoriedyr.

Fibrin vævsklæbere/hæmostatika metaboliseres på samme måde som endogent fibrin ved fibrinolyse og fagocytose.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der findes ingen prækliniske sikkerhedsdata for Artiss (trombin 4 IE/ml). Der er foretaget toksicitetsundersøgelser med fibrin vævsklæbere, der indeholder trombin 500 IE/ml. Disse undersøgelser er fuldt ud repræsentative for produkter indeholdende trombin 4 IE/ml. Enkeldosis-toksicitetsstudier på rotter og kaniner indikerede ingen akut toksicitet af fibrin vævsklæber VH S/D (500 IE/ml). Fibrin vævsklæber VH S/D (500 IE/ml) viste sig også at blive tolereret godt ved sårhelingsmodeller med rotter og kaniner og i *in vitro* humane fibroblastkulturer.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Komponent 1: Proteinopløsning:

Human albuminopløsning

L-histidin

Niacinamid

Polysorbat 80 (Tween 80)

Natriumcitratdihydrat

Vand til injektionsvæsker

Komponent 2: Trombinopløsning:

Human albuminopløsning

Natriumchlorid

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da forligelighed med andre opløsninger ikke er blevet undersøgt, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler end de opløsninger, som er nævnt i pkt. 6.6. Produkter indeholdende oxycellulose kan nedsætte virkningen af Artiss og bør ikke anvendes som bærestof.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares og transporteres frossen (ved ≤ -20 °C).

Sprøjten opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Uåbnede poser, optøet ved stuetemperatur, kan opbevares i op til 14 dage ved kontrolleret stuetemperatur (ikke overstigende +25 °C). Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses igen efter optøning.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

1 ml, 2 ml eller 5 ml proteinopløsning og 1 ml, 2 ml eller 5 ml trombinopløsning i en dobbeltkammersprøjte (polypropylen) til engangsbrug med beskyttelseshætte i en pose, og et sæt applikationsudstyr med et dobbeltsprøjtestempel, 2 samlingsstykker og 4 applikationsnåle.

Pakningsstørrelsen er 1 stk. (1 x 1 ml + 1 ml, 1 x 2 ml + 2 ml, 1 x 5 ml + 5 ml).

Både proteinopløsningen og trombinopløsningen findes i en dobbeltkammersprøjte til engangsbrug lavet af polypropylen.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Andet ekstraudstyr til applikation af produktet kan fås fra BAXTER.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Generelt:

For at forhindre Artiss i at klæbe til handsker og instrumenter fugtes disse med natriumchloridopløsning før kontakt.

Som en vejledning ved klæbning af overflader vil 1 pakning Artiss 2 ml (svarende til 1 ml proteinopløsning plus 1 ml trombinopløsning) være tilstrækkeligt til et areal på mindst 10 cm².

Den påkrævede dosis af Artiss afhænger af størrelsen af den overflade, der skal dækkes.

Håndtering og tilberedning

Inderposen og dens indhold er sterilt, hvis den ydre emballage ikke er beskadiget.

Det anbefales at optø og opvarme de to opløsninger ved anvendelse af sterilt vandbad med en temperatur på 33 - 37 °C. Temperaturen i vandbadet må ikke overstige 37 °C. (For at kontrollere det specificerede temperaturinterval bør vandets temperatur overvåges ved brug af et termometer, og vandet bør skiftes om nødvendigt. Ved brug af sterilt vandbad til optøning og opvarmning skal den forfyldte dobbeltkammersprøjte tages ud af de aluminiums-coatede plastposer.)

Sprøjternes beskyttelseshætter må ikke fjernes, før optøningen er fuldendt, og samlingsstykket klar til påsætning. Artiss må ikke anvendes, medmindre det er fuldstændigt optøet og opvarmet (flydende konsistens).

Optø forfyldte sprøjter på en af følgende måder:

1. Stuetemperaturoptøning (ikke overstigende + 25 °C):

Produktet kan optøs ved stuetemperatur. Tiderne, der er anført i tabel 1, er minimumstider for optøning ved stuetemperatur. Produktet kan opbevares (i begge aluminiums-coatede plastposer) ved stuetemperatur i højst 14 dage.

Ved optøning ved stuetemperatur skal produktet yderligere opvarmes til 33 °C-37 °C i en inkubator umiddelbart før anvendelse. De tilhørende opvarmningstider i inkubatoren er også anført i tabel 1.

Tabel 1: Optøningstider ved stuetemperatur efterfulgt af yderligere opvarmning inden anvendelse i inkubator ved 33 °C til højst 37 °C

Pakningsstørrelse	Optøningstider ved stuetemperatur (produkt i aluminiums-coatede plastposer)	Opvarmningstider ved 33-37 °C i inkubator efter optøning ved stuetemperatur (produkt i aluminiums-coatede plastposer)
2 ml	60 minutter	+15 minutter
4 ml	110 minutter	+25 minutter
10 ml	160 minutter	+35 minutter

Når Artiss er opvarmet til 33 - 37 °C, må produktet opbevares i op til 4 timer.

2. Hurtig optøning:

Tabel 2: Optønings- og opvarmningstider ved brug af sterilt vandbad ved 33 °C til højst 37 °C

Flyt stempel og inderposen til det sterile område, tag den forfyldte sprøjte ud af inderposen, og anbring den direkte i sterilt vandbad. Sørg for, at indholdet i den forfyldte sprøjte er helt under vand.

Pakningsstørrelse	Optønings- og opvarmningstider (produkt taget ud af aluminiums-coatede plastposer)
2 ml	5 minutter
4 ml	5 minutter
10 ml	12 minutter

Et tredje alternativ er at optø produktet uden for det sterile område ved brug af usterilt vandbad.

Lad den forfyldte sprøjte blive i begge poser, og anbring den i et vandbad uden for det sterile område i passende tid, se tabel 3. Sørg for, at poserne forbliver under vand under hele optøningen. Fjern dem fra vandbadet efter optøning, tør den udvendige pose, og flyt inderposen med den forfyldte sprøjte og stempel til det sterile område.

Tabel 3: Optønings- og opvarmningstider uden for det sterile område ved brug af usterilt vandbad ved 33 °C til højst 37 °C

Pakningsstørrelse	Optønings- og opvarmningstider (produkt i aluminiums-coatede plastposer)
2 ml	30 minutter
4 ml	40 minutter
10 ml	80 minutter

Alternativt kan opløsningerne optøs og opvarmes i en inkubator mellem 33 °C og 37 °C. Optønings- og opvarmningstiderne i inkubatoren er anført i tabel 4 herunder. Tiderne refererer til produkt i aluminiums-coatede plastposer.

Tabel 4: Optønings- og opvarmningstider i inkubator ved 33 °C til højst 37 °C

Pakningsstørrelse	Optønings- og opvarmningstider i inkubator (produkt i aluminiums-coatede plastposer)
2 ml	40 minutter
4 ml	85 minutter
10 ml	105 minutter

Bemærk: Optø ikke produktet ved at holde det mellem hænderne.
Opvarm ikke i mikroovn.
Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses igen efter optøning.

Efter en hurtig optøning (optøning ved temperaturer på 33 - 37 °C) kan Artiss opbevares ved 33 - 37 °C i op til 4 timer.

For at muliggøre optimal blanding af de to opløsninger skal de to komponenter opvarmes til 33 - 37 °C umiddelbart før brug. (Temperaturen på 37 °C må imidlertid ikke overskrides!)

Proteinopløsningen og trombinopløsningen skal være klare eller svagt opaliserende. Anvend ikke opløsninger, som er grumsede eller har udfældninger. Optøede produkter skal før anvendelse inspiceres visuelt med hensyn til fremmedlegemer og misfarvning eller nogen ændring i fysisk udseende. Hvis dette observeres, skal opløsningen kasseres.

Den optøede proteinopløsning skal være en let viskøs væske. Hvis opløsningen har konsistens som fast gel, må det antages, at den er blevet denatureret (fx. på grund af afbrydelse af kølekæden eller overophedning under opvarmningen). I dette tilfælde må Artiss ikke anvendes.

Uåbnede pakninger, optøet ved stuetemperatur, kan opbevares i op til 14 dage ved kontrolleret stuetemperatur (ved højst + 25 °C). Hvis Artiss ikke anvendes inden for 14 dage efter optøning, skal det kasseres.

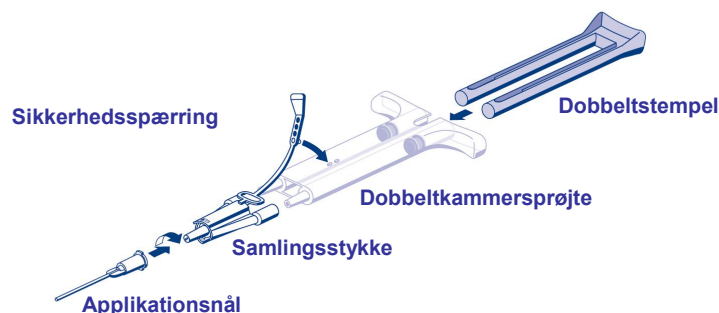
Sprøjternes beskyttelseshætter må ikke fjernes, før optøningen er fuldendt, og samlingsstykket klar til påsætning. Artiss må ikke anvendes, medmindre det er fuldstændigt optøet og opvarmet (flydende konsistens).

For yderligere information om tilberedning kontakt den ansvarlige sygeplejerske eller læge.

Administration

Ved applicering skal dobbeltkammersprøjten med proteinopløsningen og trombinopløsningen kobles til et samlingsstykke og en applikationsnål, som er dele af det medfølgende udstyr. Dobbeltkammersprøjtenes fælles stempel sikrer, at der presses lige store volumener gennem samlingsstykket, inden opløsningerne blandes i applikationsnålen og sprøjtes ud.

Brugsvejledning:



- Dobbeltkammersprøjten kobles sammen med samlingsstykket, der sørges for, at de sidder ordentligt fast. Samlingsstykket sikres ved at fastgøre sikkerhedsspærringen til dobbeltkammersprøjten. Hvis sikkerhedsspærringen skulle gå i stykker, anvendes reservesamlingsstykket. Hvis der ikke findes noget ekstra samlingsstykke, kan produktet fortsat anvendes, men det er vigtigt at sørge for, at samlingsstykket sidder fast for at forhindre lækage.
- En applikationsnål fastgøres på samlingsstykket.
- Den luft, der er tilbage i samlingsstykket eller applikationsnålen, skal ikke trykkes ud, før appliceringen påbegyndes, da åbningen i applikationsnålen ellers kan tilstoppes.
- For at sikre en tilstrækkelig blanding af opløsningerne skal de første dråber, der sprøjtes ud af applikationsnålen, kasseres umiddelbart før påføring.
- Den blandede protein – trombinopløsning appliceres på modtageroverfladen eller på overfladerne på de områder, der skal behandles.

Hvis appliceringen af opløsningerne afbrydes, begynder applikationsnålen omgående at tilstoppe. Erstat applikationsnålen med en ny applikationsnål, umiddelbart før appliceringen genoptages. Hvis åbningerne i samlingsstykket er tilstoppede, anvendes det medfølgende reservesamlingsstykke.

Applikation er også mulig med andet udstyr leveret af BAXTER. Dette er specielt egnet til fx. minimalt invasiv kirurgi og applicering på store eller vanskeligt tilgængelige områder. Når disse appliceringsudstyr anvendes, skal brugsvejledningerne for udstyret følges meget nøje.

Sprayapplikation

Ved påføring af Artiss ved hjælp af sprayudstyr skal det sikres, at der anvendes et tryk og en afstand fra vævet, der ligger inden for de intervaller, der anbefales af producenten, som følger:

Anbefalet tryk, afstand og udstyr til sprayapplikation af Artiss					
	Spraysæt, der skal bruges	Applikatorspidser, der skal bruges	Trykregulator, der skal bruges	Anbefalet afstand til målvævet	Anbefalet spraytryk
Åben kirurgi i subkutane væv	Tisseel/Artiss spraysæt	Ikke relevant	EasySpray	10–15 cm	1,5-2,0 bar (21,5-28,5 psi)
	Tisseel/Artiss spraysæt pakning med 10	Ikke relevant	EasySpray		

Når der spraves med Artiss, skal ændringer i blodtryk, puls, oxygenmætning og sluttidal-CO₂ overvåges på grund af muligheden for luft- eller gasemboli (se pkt. 4.2 og 4.4).

Bortskaffelse

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Baxter A/S
Tobaksvejen 2A
2860 Søborg

- 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**
41769
- 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**
2. april 2009
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**
20. februar 2019