

## **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 mg<sup>1</sup>/ml  
aprotiniini (synteettinen) 3 000 KIU<sup>2</sup>/ml

### Komponentti 2:

trombiiniliuos

ihmisen trombiini 4 IU<sup>3</sup>/ml  
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
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 kerapuhdistuu ihmisen fibrinogeenin puhdistuksen yhteydessä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

<sup>1</sup> Proteiinin kokonaispitoisuus 96–125 mg/ml

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

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

### 3. LÄÄKEMUOTO

Liuokset kudossiimaa varten, pakastettu.

Värittömät tai vaaleankeltaiset ja kirkkaat tai hiukan sameat liuokset.

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 – 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 applikoitukertojen 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 cm<sup>2</sup>:n alueelle.

Ihosierre 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 pakkauskooko
100 cm <sup>2</sup>	2 ml
200 cm <sup>2</sup>	4 ml
500 cm <sup>2</sup>	10 ml

Sekoitettua proteiini-trombiiniliuosta applikoidaan vain ohut kerros, jotta granulaatiokudosta ei muodostu liikaa ja fibriinihiyrytymä 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 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 yliherkkyystupauksissa 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 CO<sub>2</sub>: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 CO<sub>2</sub>-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 hyödyttävä nopeasti. ARTISS -valmistetta ei saa käyttää etenkin kardiiovaskulaarisissa 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.

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 plasmapoolaista 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 applikointia.

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 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 siirtyvistä 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 fibriiniliimojen 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)

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

<sup>P</sup> Haittavaikutukset havaittu Baxterin fibriiniliimojen myyntiin tulon jälkeisissä kokemuksissa

#### Luokkavaikutukset

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

Muita luokkareaktoita ovat: Anafylaktiset reaktiot, sydämen harvalyöntisyys, sydämen tiheilyöntisyys, 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: paikallisesti käytettävät hemostaatit, yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: B02BC30; kudoslumiimat, 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 liitettäessä 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 fibriiniksi tapahtuu fibrinogeenin jakautumisella fibriinimonomeereiksi ja fibrinopeptideiksi. Fibriinimonomeerit kasautuvat ja muodostavat fibriinihyttymän. Tekijä XIIIa, jonka trombiini aktivoi tekijä XIII:sta, sitoutuu fibriiniin. Fibrinogeenin muutokseen ja fibriinin sitomiseen tarvitaan kalsiumioneja.

Haavan parantuessa plasmiiini lisää fibrinolyyttistä aktiivisuutta, ja fibriinin hajoaminen fibriinin hajoamistuotteiksi alkaa. Fibriinin proteolyyttinen hajoaminen estyy antifibrinolyyttien vaikutuksesta. Aprotiniinia käytetään ARTISS -valmisteessa antifibrinolyyttinä, joka estää hyttymän 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 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 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) pediatria potilasta iältään 1,1–18-vuotta arvioitiin tässä tutkimuksessa. Kahdeksantoista (18) näistä potilaista oli 6-vuotiaita tai nuorempia.

Kliinisissä tutkimuksissa käytettiin samaa annostusta pediatrialle 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 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  $-20\text{ °C}$ ).

Säilytä ruisku ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

Avaamattomat pussit, jotka on sulatettu huoneenlämmössä, voidaan säilyttää 14 päivää valvotussa huoneenlämmössä (alle  $25\text{ °C}$ ). 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 kärkisuojukset. 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 cm<sup>2</sup>:n alueelle.

Tarvittava ARTISS-annos riippuu käsiteltävän alueen koosta.

### Käsitleminen, 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, esitäytetty 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).

Esitäytetyt 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 esitötetty ruisku sisäpussista ja aseta se heti steriiliin vesihauteeseen. Varmista, että sisältö esitötetyssä 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 esitötetty 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 esitötetty 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)

Pakkauskooko	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 opalisovia. 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 kärkiin 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.

<b>ARTISS -valmisteen applikoimiseen suositeltu paine, etäisyys ja laitteet</b>					
	Käytettävä ruiskutuslaite	Käytettävät applikaattorikärjet	Käytettävä paineensäätölaite	Suosittelun etäisyys kohdekudoksesta	Suosittelun ruiskutuspaino
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 kertahengityksen CO<sub>2</sub>-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**

4.10.2017