

1. LEGEMIDLETS NAVN

Artiss

Væsker til vevsylim, dypfryste

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Komponent 1:

Tetningsproteinopløsning

Humant fibrinogen 91 mg¹/ml (som koagulerbart protein) fremstilt fra plasma fra humane donorer

Aprotinin (syntetisk) 3000 KIU²/ml

Komponent 2:

Trombinopløsning

Humant trombin 4 IE³/ml fremstilt fra plasma fra humane donorer

Kalsiumkloriddihydrat 40 µmol/ml

En ferdigfylt tokammersprøyte som inneholder tetningsproteinopløsning (med aprotinin), dypfryst <1 ml><2 ml><5 ml>, i det ene kammeret og trombinopløsning (med kalsiumkloriddihydrat), dypfryst <1 ml><2 ml><5 ml>, i det andre kammeret, gir totalt <2 ml><4 ml><10 ml> bruksklart volum av legemidlet.

Etter blanding	1 ml	2 ml	4 ml	10 ml
Komponent 1: Tetningsproteinopløsning				
Humant fibrinogen (som koagulerbart protein)	45,5 mg	91 mg	182 mg	455 mg
Aprotinin (syntetisk)	1500 KIU	3000 KIU	6000 KIU	15000 KIU
Komponent 2: Trombinopløsning				
Humant trombin	2 IE	4 IE	8 IE	20 IE
Kalsiumkloriddihydrat	20 µmol	40 µmol	80 µmol	200 µmol

Artiss inneholder human faktor XIII renset sammen med humant fibrinogen, i en konsentrasjon på 0,6 – 5 IE/ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Væsker til vevsylim, dypfryste

Fargeløse til lysegule og klare til lett uklare oppløsninger.

¹ Som innhold i en total proteinkonsentrasjon på 96–125 mg/ml

² 1 EPU (European Pharmacopoeia Unit) tilsvarer 1800 KIU (Kallidinogenase Inactivator Unit)

³ Trombinaktivitet beregnes ved bruk av den gjeldende internasjonale WHO-standard for trombin.

Komponent 1, Tetningsproteinoppløsning: pH 6,5 – 8,0
Komponent 2, Trombinoppløsning: pH 6,0 - 8,0

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Artiss er indisert som et vevslim for å lime/forsegle subkutan vev ved plastisk og gjenoppbyggende kirurgi og brannskadekirurgi som en erstatning for eller i tillegg til suturer eller stifter (se pkt. 5.1). I tillegg er Artiss indisert som et hjelpemiddel for hemostase på subkutane vevsoverflater.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Artiss er beregnet kun for sykehusbruk. Bruken av Artiss skal begrenses til erfarne kirurger som har fått opplæring i bruken av Artiss.

Dosering

Mengden Artiss som skal appliseres og hyppigheten av applikasjon skal alltid vurderes opp mot pasientens underliggende kliniske behov.

Dosen som skal appliseres er styrt av variabler som omfatter, men ikke er begrenset til, typen kirurgisk inngrep, størrelsen på området og metoden for tiltenkt applikasjon samt antallet applikasjoner.

Applikasjonen av legemidlet må tilpasses individuelt av behandlende lege. I kliniske forsøk har de individuelle dosene vanligvis vært i området 0,2–12 ml. For noen prosedyrer (f.eks. forsegling av store forbrente overflater) kan det være påkrevet med større volumer.

Den mengden av legemidlet som i utgangspunktet skal appliseres på et bestemt anatomisk sted eller overflateområde, skal være tilstrekkelig til å dekke det aktuelle applikasjonsområdet helt. Applikasjonen kan, om nødvendig, gjentas på ethvert lite område som ikke tidligere er behandlet. Unngå imidlertid re-applisering av Artiss til et pre-eksisterende polymerisert lag av Artiss siden Artiss ikke vil feste seg til et polymerisert lag.

Det anbefales at den første appliseringen dekker hele det tiltenkte appliseringsområdet.

Ved liming av overflater kan det regnes som retningsgivende at 1 pakning Artiss 2 ml (dvs. 1 ml tetningsproteinoppløsning pluss 1 ml trombinoppløsning) vil være tilstrekkelig for et område på minst 10 cm².

Hudgraftet skal festes til sårsengen umiddelbart etter at Artiss er applisert. Kirurgen har opp til 60 sekunder til å manipulere og posisjonere graftet før polymeriseringen. Etter at folden eller graftet er posisjonert, må man holde det i ønsket posisjon ved hjelp av et lett trykk i minst 3 minutter for å sikre at Artiss sitter riktig og graftet eller folden fester seg godt til det underliggende vevet.

Nødvendig mengde Artiss er avhengig av størrelsen på overflaten som skal dekkes. Omtrentlige overflateområder som dekkes av de ulike pakningsstørrelsene ved sprayapplisering med Artiss er som følger:

Omtrentlig område som krever vevsadheranse	Nødvendig pakningsstørrelse av Artiss
100 cm ²	2 ml
200 cm ²	4 ml
500 cm ²	10 ml

For å unngå dannelse av ekstra granulasjonsvev og sikre gradvis absorpsjon av fibrin-vevslimet som er blitt fast, bør det kun appliseres et tynt lag av den blandede oppløsningen av tetningsprotein og trombin.

Artiss er ikke blitt administrert til pasienter > 65 år i kliniske studier.

Pediatrisk populasjon

Data som nå er tilgjengelige er beskrevet i pkt. 5.1, men ingen anbefaling kan gjøres mht. dosering.

Administrasjonsmåte

Til bruk på skadet område (topikal bruk). Må ikke injiseres.

Kun til subkutan bruk. Artiss er ikke anbefalt for laparoskopisk kirurgi, se også pkt. 4.4.

For å sikre optimal sikker bruk av Artiss skal det sprayes ved bruk av en trykkreguleringsenhet som leverer et maksimaltrykk på opptil 2,0 bar (28,5 psi).

Før Artiss påføres såroverflaten, må såret tørkes med standard teknikker (f.eks. periodisk påføring av kompresser, vattpinner, bruk av sugeapparater). Ikke bruk luft eller gass under trykk for å tørke området.

Artiss må kun sprayes på appliseringssteder som er synlige.

Artiss skal rekonstitueres og administreres kun i henhold til instruksjonene og med utstyret som er anbefalt for dette produktet (se pkt. 6.6).

For påføring med spray, se pkt. 4.4 og 6.6 for spesifikke anbefalinger om riktig trykk og avstand fra vev per kirurgisk prosedyre og lengde på applikatorspiss.

4.3 Kontraindikasjoner

Artiss er ikke indisert for å erstatte hudsuturer som er beregnet for å lukke kirurgiske sår.

Artiss alene, er ikke indisert for behandling av massiv og frisk arteriell eller venøs blødning.

Artiss må aldri appliseres intravaskulært

Artiss er kontraindisert ved overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt 6.1 (se også pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler).

Påføring av Artiss ved spraying skal ikke brukes i endoskopiske prosedyrer. For laparoskopi, se pkt. 4.4.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kun for bruk på skadet område. Må ikke appliseres intravaskulært. Livstruende tromboemboliske komplikasjoner kan forekomme hvis oppløsningen utilsiktet blir applisert intravaskulært. Injeksjon av Artiss i bløtdelsvev medfører risiko for lokal vevsskade.

Forsiktighet må utvises når fibrin vevs slim appliseres ved bruk av luft eller gass under trykk.

- Enhver applisering ved bruk av luft eller gass under trykk, er assosiert med en potensiell risiko for luft- eller gassemboli, vevsruptur eller gasslomme med trykk, som kan være livstruende eller fatal.
- **Påfør Artiss som et tynt lag. For stor koagulasjonstykkelser kan virke negativt inn på produktets effektivitet og tilhelingsprosessen for såret.**
- **Det har forekommet livstruende/fatal luft- eller gassemboli ved bruk av sprayutstyr med trykkregulator til å administrere fibrinvevsslim. Dette skyldes tilsynelatende sprayutstyr med høyere trykk enn det som er anbefalt, og/eller som brukes nær vevsoverflaten. Det virker som risikoen er høyere når fibrinvevsslim blir sprayet med luft sammenlignet med CO₂, og den kan derfor ikke utelukkes for Artiss når det brukes i åpen sårkirurgi.**
- **Når Artiss påføres med sprayutstyr, må det benyttes et trykk innenfor trykkområdet som anbefales av produsenten av sprayutstyret (se tabellen i pkt. 6.6 for trykk og avstand).**
- **Påføring av Artiss med spray skal kun benyttes hvis det er mulig å bedømme spraydistansen nøyaktig slik den anbefales av produsenten. Ikke spray nærmere enn avstanden som anbefales. Avstand fra vev samt trykk skal være innenfor områdene som anbefales av innehaveren av markedsføringstillatelsen for dette produktet (se tabellen i pkt. 6.6 for trykk og avstand).**
- **Når Artiss sprayeres på, skal endringer i blodtrykk, puls, oksygenmetning og endetidal-CO₂ overvåkes, da det kan forekomme luft- eller gassemboli (se også pkt. 4.2).**
- Artiss må ikke brukes sammen med Easy Spray/Spray Set system i lukkede kroppsområder av alvorlige sikkerhetsmessige årsaker.
- Artiss anbefales ikke til laparoskopisk bruk.
- Bruk kun CE-merket appliseringsutstyr for administrering av Artiss.
- Når tilbehørsspisser brukes sammen med dette produktet, skal bruksanvisningen for spisene følges.

Artiss er ikke indisert for hemostase og tetning i situasjoner der det kreves rask koagulering av vevs slimet. Spesielt i kardiovaskulære prosedyrer der hensikten er tetning av vaskulære anastomoser, skal Artiss ikke brukes.

Artiss er ikke indisert for bruk ved neurokirurgi og som suturstøtte ved gastrointestinale anastomoser eller vaskulære anastomoser siden det ikke foreligger data som støtter disse indikasjonene.

Før administrering av Artiss må det sørges for at deler av kroppen utenfor det aktuelle applikasjonsområdet er tilstrekkelig beskyttet/dekket til, for å hindre vevsadhesjon på uønskede steder.

Tilberedninger som inneholder oxycellulose kan redusere effekten av Artiss, og skal ikke brukes som tilleggshjelpemidler (se pkt. 6.2).

Polysorbater kan forårsake hudallergi (f.eks. utslett, kløe).

Som for ethvert produkt som inneholder protein, er allergiske overfølsomhetsreaksjoner mulige. Tegn på overfølsomhetsreaksjoner kan omfatte elveblest, generell urtikaria, tetthet i brystet, pipende pust, hypotensjon og anafylaksi. Hvis disse symptomene forekommer, må administrasjonen avbrytes straks.

Artiss inneholder aprotinin. Til og med ved nøysom lokal applikasjon er det risiko for anafylaktisk reaksjon forårsaket av aprotinin. Det virker som om risikoen er høyere i tilfeller der det har vært tidligere eksponering, selv om toleransen tidligere har vært god. Derfor skal all bruk av aprotinin eller produkter som inneholder aprotinin, noteres i pasientens journal.

Fordi syntetisk aprotinin er strukturelt identisk med bovint aprotinin, skal bruk av Artiss hos pasienter med allergier mot bovine proteiner bli nøye vurdert.

I tilfelle anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner eller alvorlige overfølsomhetsreaksjoner skal administrasjonen avbrytes. Hvis mulig, fjern allerede administrert polymerisert produkt fra det kirurgiske

stedet. Tilstrekkelig medisinsk behandling og nødtiltak skal være tilgjengelig for umiddelbar bruk i tilfelle en anafylaktisk reaksjon. Standard nødtiltak skal iverksettes.

Standardtiltak for å hindre infeksjoner som skyldes bruk av legemidler fremstilt fra humant blod eller plasma, omfatter valg av donorer, screening av individuelle donasjoner og sammenslått plasma for spesifikke markører for infeksjon samt inkludering av effektive produksjonstrinn for inaktivering/fjerning av virus. Til tross for dette kan man ikke helt utelukke muligheten for overføring av infeksiose agens når legemidler fremstilt fra humant blod eller plasma blir administrert. Dette gjelder også ukjente eller nye virus eller andre patogener.

Tiltakene som gjøres er vurdert som effektive mot innkapslede virus som humant immunsviktvirus (HIV), hepatitt B virus (HBV) og hepatitt C virus (HCV) og mot det ikke-innkapslede hepatitt A viruset (HAV).

Tiltakene som gjøres kan være av begrenset nytte mot ikke-innkapslede virus som parvovirus B19. Infeksjon med parvovirus B19 kan være alvorlig for gravide kvinner (fosterinfeksjon) og for personer med immunsvikt eller økt erytropoiese (f.eks. hemolytisk anemi).

Det anbefales sterkt at navn og batchnummer for preparatet registreres hver gang Artiss administreres til pasienten, slik at det opprettholdes en forbindelse mellom pasienten og batchen av preparatet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen formelle interaksjonsstudier har blitt utført.

I likhet med sammenlignbare produkter eller trombinoppløsninger kan produktet bli denaturert etter eksponering for oppløsninger som inneholder alkohol, jod eller tungmetaller (f.eks. antiseptiske oppløsninger). Slike stoffer skal fjernes i størst mulig grad før produktet appliseres.

Se pkt. 4.4 eller 6.2 for substanser som kan påvirke preparatets ytelser.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Sikkerheten for fibrinvevslim/hemostatika ved bruk under graviditet hos mennesker eller ved amming er ikke fastslått i kontrollerte kliniske forsøk. Studier på dyr er heller ikke utført.

Produktet skal derfor administreres til gravide og ammende kvinner bare når det er strengt nødvendig.

Se pkt. 4.4 for informasjon om parvovirus B19 infeksjon.

Artiss' effekter på fertilitet er ikke fastslått.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Intravaskulær injeksjon kan føre til tromboemboliske hendelser og disseminert, intravaskulær koagulasjon (DIC), og det er også en risiko for anafylaktiske reaksjoner (se pkt. 4.4).

Hypersensitivitet eller allergiske reaksjoner (som kan omfatte angioødem, brenning og stikking på applikasjonsstedet, bradykardi, bronkospasmer, frysninger, dyspné, rødme, generell urtikaria, hodepine, elveblest, hypotensjon, letargi, kvalme, pruritus, rastløshet, takykardi, tetthet i brystet, kribling, oppkast og pipende pust) kan i sjeldne tilfeller forekomme hos pasienter behandlet med fibrin vevslim/hemostatika.

I isolerte tilfeller har disse reaksjonene utviklet seg til alvorlig anafylaksi. Slike reaksjoner kan spesielt observeres hvis oppløsningen appliseres gjentatte ganger eller administreres til pasienter med kjent overfølsomhet overfor aprotinin (se pkt. 4.4) eller noen av de andre innholdsstoffene i legemidlet. Selv om første behandling med Artiss tåles godt, kan en påfølgende administrasjon av Artiss eller systemisk administrasjon av aprotinin resultere i alvorlige anafylaktiske reaksjoner. Antistoffer mot komponenter i fibrin-vevslim forekommer sjeldent.

Når det gjelder sikkerhet med hensyn til overførbare agens, se pkt. 4.4.

Det har forekommet livstruende luft- eller gaseemboli ved bruk av sprayutstyr med trykkregulator til å administrere fibrinvevslim-/hemostaseprodukter. Denne hendelsen ser ut til å være relatert til feil bruk av sprayutstyret med høyere trykk enn det som er anbefalt og/eller ved bruk nær vevsoverflaten.

Bivirkninger angitt i tabellen nedenfor har vært rapportert fra kliniske studier med Artiss og erfaring etter markedsføring med Baxter fibrinvevslim (markert med en ^P i bivirkningstabellen). Kjent hyppighet av disse bivirkningene er basert på en kontrollert klinisk studie med 138 pasienter der Artiss ble brukt til å feste hudgraft til eksiderte brannsåre. Ingen av hendelsene som ble observert i den kliniske studien ble klassifisert som alvorlige.

Bivirkninger og deres hyppighet er oppsummert nedenfor:

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

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Tabell 1 Bivirkninger		
System organklasse (SOC)	Foretrukket MedDRA Term	Hyppighet
Hud- og underhudssykdommer	Dermal cyste	Mindre vanlige
	Pruritus	Vanlige
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Sviktende hudgraft	Vanlige
Karsykdommer	Luftemboli ^P på grunn av uriktig bruk av sprayutstyr (se pkt. 4.4)	Ikke kjent

^P Bivirkninger observert etter markedsføring for Baxter fibrinvevslim

Klassereaksjoner

Andre bivirkninger assosiert med preparater som vevslim/hemostatisk preparater inkluderer: Hypersensitivitetsreaksjoner som kan manifestere seg som irritasjon på applikasjonsstedet, ubehag i brystet, frysninger, hodepine, letargi, rastløshet og breknings. Ytterligere klassereaksjoner er: Anafylaktisk reaksjon, bradykardi, takykardi, hypotensjon, hematom, dyspné, kvalme, urtikaria, rødme, redusert tilheling, ødem, pyreksi og serom.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å

overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Lokale hemostatika, kombinasjoner, ATC-kode: B02BC30; midler til sammenføyning av vev, ATC-kode: V03AK.

Artiss kan erstatte suturer eller stifter når det brukes til fiksering av hudgraft på brente eller på andre måter skadete sårområder. Artiss kan brukes i tillegg til suturer eller stifter for å forsegle eller lime hudklaffer i tilfeller hvor suturer/stifter forventes å gi utilstrekkelige resultater mht. post-operativ dannelse av hematom eller serom.

Fibrinadhesjonssystemet initierer den siste fasen av fysiologisk blodkoagulasjon. Omdanning av fibrinogen til fibrin skjer ved spalting av fibrinogen til fibrinmonomerer og fibrinopeptider. Fibrinmonomerene aggregerer og danner et fibrinkoagel. Faktor XIIIa, som aktiveres fra faktor XIII av trombin, kryssbinder fibrin. Kalsiumioner er nødvendig for omdanningen av fibrinogen og kryssbindingen av fibrin.

Etter hvert som sårtilhelingsprosessen skrider frem, blir økt fibrinolytisk aktivitet indusert av plasmin, og nedbrytning av fibrin til nedbrytningsprodukter av fibrin blir initiert. Proteolytisk nedbrytning av fibrin blir hemmet av antifibrinolytika. Aprotinin er til stede i Artiss (frossen) som et antifibrinolytisk middel for å hindre for tidlig nedbrytning av koagelet.

Effektivitet ble undersøkt i *in vivo*-studier med en dyremodell med nær etterligning av pasientenes situasjon. Det ble vist at Artiss (frosne og lyofiliserte varianter) effektivt forseglar autologe hudgrafts og meshgrafts.

Artiss (frossen) ble undersøkt med hensyn til fiksering av hudgraft hos brannskadde pasienter i en prospektiv, randomisert, kontrollert, klinisk multisenterstudie. Hos hver av de 138 pasientene ble to sammenlignbare teststeder utvalgt. På det ene teststedet ble hudgraftet fiksert med Artiss, og på det andre teststedet ble graftet fiksert med stifter (kontroll). Artiss viste seg å være non-inferior i forhold til stifter når det gjaldt primært effektendepunkt; fullstendig lukking av såret. På dag 28 ble dette vurdert av et evalueringspanel (blindet evaluering) på grunnlag av bilder. Fullstendig lukking av såret ble oppnådd hos 55/127 pasienter (43,3 %) behandlet med Artiss (frossen) og 47/127 pasienter (37 %) behandlet med stifter.

Når det gjaldt sekundære endepunkter, viste Artiss en signifikant lavere forekomst og størrelse av hematom/serom på dag 1 ($p < 0,0001$ for både insidens og størrelse). Insidens og område av engraftment på dag 5 og sårlukking på dag 14, samt sårlukkingsområde på dag 28, var ikke forskjellige. Artiss var også overlegen i forhold til stifter når det gjaldt pasienttilfredshet ($p < 0,0001$), og pasienter opplevde signifikant mindre engstelse for smerter med Artiss enn med stifter ($p < 0,0001$). Videre var Artiss signifikant overlegen i forhold til stifter når det gjaldt evaluerers vurdering av kvaliteten av graftfikseringen, foretrukket fikseringsmetode og tilfredshet med graftfikseringen, generell tilhelingskvalitet og generell tilhelingsstid ($p < 0,0001$).

Trettisyv (37) pediatriske pasienter i alderen 1,1 til 18 år ble evaluert i denne studien, atten (18) av disse pasientene var 6 år eller yngre.

Doseringen brukt i kliniske studier var den samme for pediatriske og for voksne pasienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Artiss er kun beregnet for bruk på skadet område. Intravaskulær administrasjon er kontraindisert. Som en konsekvens av dette er det ikke utført intravaskulære farmakokinetiske studier på menneske.

Farmakokinetiske studier med ulike arter av forsøksdyr har ikke blitt utført.

Fibrin vevslim / hemostatika blir metabolisert på samme måte som endogent fibrin ved fibrinolyse og fagocytose.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen prekliniske sikkerhetsdata er tilgjengelige for Artiss (trombin 4 IE/ml). Toksisitetsstudier ble utført med fibrin-vevslim inneholdende trombin 500 IE/ml, som representerer preparater som inneholder trombin 4 IE/ml. Toksisitetsstudier med enkeltdose til rotter og kaniner indikerte ingen akutt toksisitet av fibrin-vevslim VH S/D (500 IE/ml). Fibrin-vevslim VH S/D (500 IE/ml) ble også godt tolerert i sårtilhelingsmodeller med rotter og kaniner, og i in vitro humane fibroblast-kulturer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Komponent 1: Tetningsproteinoppløsning

Human albuminoppløsning

L-histidin

Niacinamid

Polysorbat 80 (Tween 80)

Natriumsitratdihydrat

Vann til injeksjonsvæsker

Komponent 2: Trombinoppløsning

Humant albumin-oppløsning

Natriumklorid

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet. Tilberedninger som inneholder oxycellulose kan redusere effekten av Artiss, og skal ikke brukes som tilleggshjelpemidler.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares og transporteres nedfrosset (ved $\leq -20\text{ }^{\circ}\text{C}$) uten avbrudd til klargjøring for bruk.

Oppbevar sprøyten i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

Uåpnede poser som er tint ved romtemperatur, kan oppbevares i inntil 14 dager ved kontrollert romtemperatur (ikke over $+25\text{ }^{\circ}\text{C}$). Må ikke fryses på nytt eller plasseres i kjøleskap etter tining.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Innhold av pakning med PRIMA-sprøyte:

1 ml, 2 ml eller 5 ml tetningsproteinoppløsning og 1 ml, 2 ml eller 5 ml trombinoppløsning i en ferdigfylt engangssprøyte med dobbelt kammer (polypropylen) lukket med en beskyttelseshette pakket i to poser, og et utstyrsett med 2 forbindelsesstykker og 4 applikasjonskanyler.

Eller

Innhold av pakning med AST-sprøyte:

1 ml, 2 ml eller 5 ml tetningsproteinoppløsning og 1 ml, 2 ml eller 5 ml trombinoppløsning i en ferdigfylt engangssprøyte med dobbelt kammer (polypropylen) lukket med en beskyttelseshette pakket i to poser, og et utstyrsett med et dobbeltsylinderstempel, 2 forbindelsesstykker og 4 applikasjonskanyler.

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

Både tetningsproteinoppløsning og trombinoppløsning befinner seg i en ferdigfylt engangssprøyte av polypropylen med dobbelt kammer.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Andre hjelpemidler for applikasjon av legemidlet kan skaffes fra BAXTER.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Bruksanvisningen er også beskrevet i avsnittet for helsepersonell i pakningsvedlegget.

Generelt

- Før administrasjon av Artiss skal alle deler av kroppen utenfor området som skal behandles, dekkes til for å hindre vevsadhesjon på uønskede steder.
- Hansker og instrumenter fuktes med natriumkloridoppløsning før kontakt for å hindre at Artiss fester seg til disse.
- Ved liming av overflater kan det regnes som retningsgivende at 1 pakning Artiss 2 ml (dvs. 1 ml tetningsproteinoppløsning pluss 1 ml trombinoppløsning) vil være tilstrekkelig for et område på minst 10 cm^2 .
- Den nødvendige dosen avhenger av størrelsen på overflaten som skal dekkes.
- IKKE påfør de to komponentene av Artiss separat. Begge komponenter må påføres sammen.

- IKKE utsett Artiss for temperaturer over 37 °C. IKKE bruk mikrobølgeovn.
- IKKE tin produktet ved å holde det i hendene.
- Ikke bruk Artiss før det er fullstendig tint og varmet opp til 33-37 °C.
- Fjern beskyttelseshetten på sprøyten kun når tining og oppvarming er fullført.
For PRIMA-sprøyte: For å lette fjerning av beskyttelseshetten fra sprøyten kan beskyttelseshetten beveges frem og tilbake og deretter trekkes av sprøyten.
- Driv ut all luft fra sprøyten, og fest deretter forbindelsesstykket og applikasjonskanylen.

Instruksjoner for håndtering og klargjøring

Den indre posen og dens innhold er sterilt med mindre den ytre pakningen er brutt. Bruk steril teknikk, og overfør den sterile indre posen og innholdet til det sterile området.

Den bruksklare sprøyten kan tines OG varmes opp med en av de følgende metodene:

1. **Hurtig tining/oppvarming (sterilt vannbad) – Anbefalt metode**
2. Tining/oppvarming i et ikke-sterilt vannbad
3. Tining/oppvarming i en inkubator
4. Den bruksklare sprøyten kan også tines og oppbevares ved romtemperatur (ikke over 25 °C i opptil 14 dager. Oppvarming kreves før bruk.

1. Hurtig tining/oppvarming (sterilt vannbad) – Anbefalt metode:

Det anbefales å tine og varme opp vevslimkomponentene i et sterilt vannbad ved 33-37 °C.

- Vannbadet må ikke overskride en temperatur på 37 °C. For å overvåke det angitte temperaturområdet skal vanntemperaturen kontrolleres med et termometer, og vannet skal byttes etter behov.
- Når det brukes et sterilt vannbad til tining og oppvarming, tas den ferdigfylte sprøyten ut av posene før den plasseres i det sterile vannbadet.

Instruksjoner:

Overfør den indre posen til det sterile området, ta den bruksklare sprøyten ut av den indre posen, og plasser den direkte i det sterile vannbadet. Sørg for at innholdet i den bruksklare sprøyten er fullstendig nedsenket i vannet.

Tabell 1: Minimumstider for tining og oppvarming ved bruk av et sterilt vannbad

Pakningsstørrelse	Minimumstider for tining/oppvarming 33 °C til 37 °C, sterilt vannbad, produkt uten poser	
	PRIMA-sprøyte	AST-sprøyte
2 ml	5 minutter	5 minutter
4 ml	5 minutter	5 minutter
10 ml	10 minutter	12 minutter

2. Tining/oppvarming i et ikke-sterilt vannbad

Instruksjoner:

La den bruksklare sprøyten være i de to posene, og plasser den i et vannbad utenfor det sterile området i en passende tid (se tabell 2). Sørg for at posene forblir nedsenket i vannet hele tiden under tining. Ta posene opp av vannbadet etter tining, tørk av den ytre posen, og overfør den indre posen med den bruksklare sprøyten til det sterile området.

Tabell 2: Minimumstider for tining og oppvarming ved bruk av et ikke-sterilt vannbad

Pakningsstørrelse	Minimumstider for tining/oppvarming 33 °C til 37 °C, ikke-sterilt vannbad Produkt i poser	
	PRIMA-sprøyte	AST-sprøyte
2 ml	15 minutter	30 minutter
4 ml	20 minutter	40 minutter
10 ml	35 minutter	80 minutter

3. Tining/oppvarming i en inkubator

Instruksjoner:

La den bruksklare sprøyten være i de to posene, og plasser den i en inkubator utenfor det sterile området i en passende tid (se tabell 3). Ta posene ut av inkubatoren etter tining/oppvarming, fjern den ytre posen, og overfør den indre posen med den bruksklare sprøyten til det sterile området.

Tabell 3: Minimumstider for tining og oppvarming i en inkubator

Pakningsstørrelse	Minimumstider for tining og oppvarming 33 °C til 37 °C, inkubator Produkt i poser	
	PRIMA-sprøyte	AST-sprøyte
2 ml	40 minutter	40 minutter
4 ml	50 minutter	85 minutter
10 ml	90 minutter	105 minutter

4. Tining ved romtemperatur (ikke over +25 °C) FØR oppvarming:

Instruksjoner:

La den bruksklare sprøyten være i de to posene, og tin den ved romtemperatur utenfor det sterile området i en passende tid (se tabell 4). Når det er tint, skal produktet før bruk varmes i den ytre posen i en inkubator. Etter tining ved romtemperatur er maksimumstiden produktet kan oppbevares (i begge poser) ved romtemperatur, 14 dager.

Tabell 4: Minimumstider for tining ved romtemperatur (= RT) utenfor det sterile området og tider for ytterligere oppvarming i en inkubator til 33 °C til 37 °C

Pakningsstørrelse	Minimumstider for tining av produktet ved romtemperatur (ikke over 25 °C) etterfulgt av ytterligere oppvarming, før bruk, i en inkubator ved 33 °C til maksimalt 37 °C Produkt i poser			
	PRIMA-sprøyte		AST-sprøyte	
	Tining ved romtemperatur (ikke over 25 °C)	Oppvarming i inkubator (33-37 °C)	Tining ved romtemperatur (ikke over 25 ° C)	Oppvarming i inkubator (33-37 °C)
2 ml	80 minutter	+11 minutter	60 minutter	+15 minutter

4 ml	90 minutter	+13 minutter	110 minutter	+25 minutter
10 ml	160 minutter	+25 minutter	160 minutter	+35 minutter

Stabilitet etter tining

Etter **tining og oppvarming** (ved temperaturer mellom 33 °C og 37 °C, metode 1, 2 og 3), er kjemisk og fysisk stabilitet hos produktet påvist i 4 timer ved 33 °C til 37 °C.

For produkt **tint** ved romtemperatur i uåpnet pose (metode 4) er kjemisk og fysisk stabilitet hos produktet påvist i 14 dager ved temperaturer som ikke overstiger 25 °C. Varm opp til 33 °C til 37 °C umiddelbart før bruk.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør, med mindre metoden for åpning/tining utelukker risiko for mikrobiell kontaminasjon, produktet brukes umiddelbart etter oppvarming til 33 °C til 37 °C.

Hvis det ikke brukes umiddelbart, vil brukeren være ansvarlig for oppbevaringstider og -forhold før bruk.

Skal ikke fryses på nytt eller kjøles på nytt etter at tining er startet.

Håndtering etter tining / før påføring

For å oppnå optimal blanding av de to oppløsningene og optimal koagulering av fibrinvevslimet **skal de to vevslimkomponentene oppbevares ved 33-37 °C frem til påføring.**

Tetningsprotein- og trombinoppløsningene skal være klare eller lett opaliserende. Ikke bruk løsninger som er grumsete eller har bunnfall. Før bruk skal det tinte produktet kontrolleres visuelt for partikler, misfarging eller andre endringer av utseende. Hvis noe av det ovenstående forekommer, skal oppløsningene kastes.

Den tinte tetningsproteinoppløsningen skal være flytende, men lett viskøs. Hvis oppløsningen har konsistens som en gel i fast form, må det antas at den er blitt denaturert (muligens på grunn av avbrudd i kjeden med kald lagring eller ved for høy temperatur under oppvarming.) I så fall skal Artiss IKKE brukes i noe tilfelle.

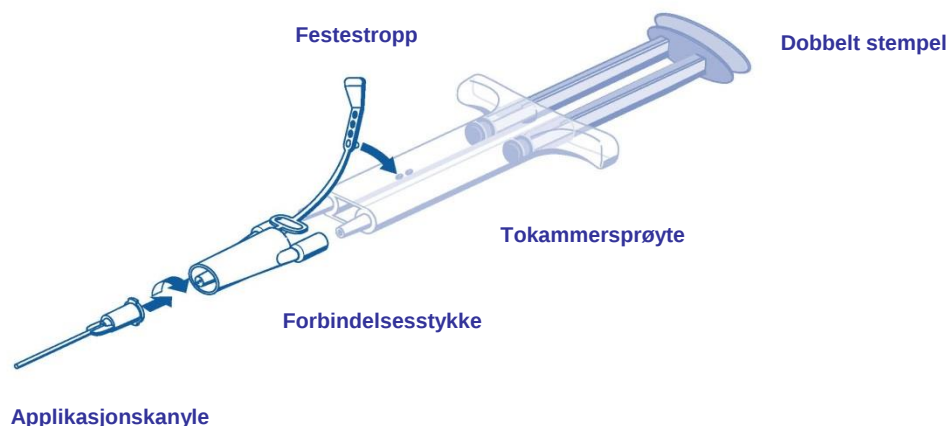
- Ta sprøyte ut av posene kort tid før bruk.
- Bruk Artiss kun når det er tint og fullstendig oppvarmet (væskekonsistens).
- Fjern beskyttelseshetten fra sprøyten umiddelbart før påføring.

For PRIMA-sprøyte: For å lette fjerning av beskyttelseshetten fra sprøyten kan beskyttelseshetten beveges frem og tilbake og deretter trekkes av sprøyten.

Administrasjon uten spraying med PRIMA-sprøyte:

Før påføring kobles den bruksklare sprøyten med to kamre med tetningsproteinoppløsningen og trombinoppløsningen til et forbindelsesstykke og en applikasjonskanyle – begge finnes i settet med påføringsutstyr. Det felles stempelet til den bruksklare sprøyten med to kamre sikrer at like volumer av de to vevslimkomponentene føres gjennom forbindelsesstykket og inn i applikasjonskanylen, der de blandes og deretter påføres.

Bruksanvisning for PRIMA-sprøyte:



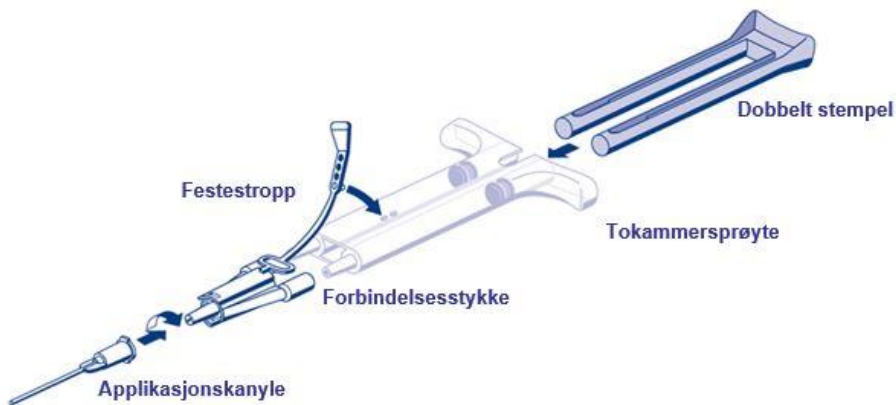
- Driv ut all luft fra sprøyten før den settes på noe påføringsutstyr.
- Plasser forbindelsesstykket, og fest det til siden av sprøyten med festestropphullet.
- Koble munnstykkene for den bruksklare sprøyten med to kamre til forbindelsesstykket, og sørg for at de er godt festet.
 - Sikre forbindelsesstykket ved å feste festestroppen til den bruksklare sprøyten med to kamre.
 - Hvis festestroppen ryker, brukes det ekstra forbindelsesstykket som finnes i settet.
 - Hvis et ekstra forbindelsesstykke ikke er tilgjengelig, kan systemet fremdeles brukes hvis man er nøye med å sikre at tilkoblingen er sikker og uten lekkasje.
 - IKKE driv ut luft som er igjen inne i forbindelsesstykket.
- Sett en applikasjonskanyle på forbindelsesstykket.
 - IKKE driv ut luft som er igjen inne i forbindelsesstykket og inne i applikasjonskanylen før du starter den faktiske påføringen, fordi dette kan tette applikasjonskanylen.

Eller

Administrasjon uten spraying med AST-sprøyte:

Før påføring kobles den bruksklare sprøyten med to kamre med tetningsproteinoppløsningen og trombinoppløsningen til et forbindelsesstykke og en applikasjonskanyle – begge finnes i settet med påføringsutstyr. Det felles stempelet til den bruksklare sprøyten med to kamre, som også finnes i settet med påføringsutstyr, sikrer at like volumer av de to vevslimkomponentene føres gjennom forbindelsesstykket og inn i applikasjonskanylen, der de blandes og deretter påføres.

Bruksanvisning for AST-sprøyte:



- Driv ut all luft fra sprøyten før den settes på noe påføringsutstyr.
- Plasser forbindelsesstykket, og fest det til siden av sprøyten med festestropphullet.
- Koble munnstykkene for den bruksklare sprøyten med to kamre til forbindelsesstykket, og sørg for at de er godt festet.
 - Sikre forbindelsesstykket ved å feste festestroppen til den bruksklare sprøyten med to kamre.
 - Hvis festestroppen ryker, brukes det ekstra forbindelsesstykket som finnes i settet.
 - Hvis et ekstra forbindelsesstykke ikke er tilgjengelig, kan systemet fremdeles brukes hvis man er nøye med å sikre at tilkoblingen er sikker og uten lekkasje.
 - IKKE driv ut luft som er igjen inne i forbindelsesstykket.
- Sett en applikasjonskanyle på forbindelsesstykket.
 - IKKE driv ut luft som er igjen inne i forbindelsesstykket og inne i applikasjonskanylen før du starter den faktiske påføringen, fordi dette kan tette applikasjonskanylen

Administrasjon

Før Artiss påføres såroverflaten, må såret tørkes med standard teknikker (f.eks. periodisk påføring av kompresser, vattpinner, bruk av sugeapparater). Ikke bruk luft eller gass under trykk for å tørke området.

- Påfør blandingen av tetningsprotein og trombinoppløsning på mottakeroverflaten eller på overflaten til delen som skal limes, ved å trykke langsomt på baksiden av det felles stempelet.
- I kirurgiske prosedyrer som krever bruk av minimale volumer av fibrinvevslim, anbefales det å presse ut og kaste de første dråpene av produktet.
- Etter at Artiss har blitt påført, skal det gå minst 3 minutter for å oppnå tilstrekkelig polymerisering.

Merk! Hvis påføringen av vevslimkomponentene blir avbrutt, kan kanylen bli tettet. I så fall skal applikasjonskanylen straks byttes med en ny før påføringen fortsettes. Hvis åpningene i forbindelsesstykket tettes, brukes det ekstra forbindelsesstykket som finnes i pakken.

Påføring er også mulig med andre hjelpemidler som leveres av Baxter, og som er spesielt egnet for bl.a. påføring på store områder eller områder der det er vanskelig å komme til. Når disse påføringshjelpemidlene brukes, må bruksanvisningen for hjelpemidlene følges nøye.

Kontakt ansvarlig sykepleier eller lege for ytterligere instruksjoner om tilberedning.

Påføring av spray

Trykkregulatoren skal brukes i samsvar med produsentens instruksjoner.

Når Artiss påføres med sprayutstyr, må det benyttes et trykk og en avstand fra vev som er innenfor områdene som anbefales av produsenten, som følger:

Anbefalt trykk, avstand og utstyr for påføring av Artiss med spray					
	Spraysett som skal brukes	Applikatorspisser som skal brukes	Trykkregulator som skal brukes	Anbefalt avstand fra målvev	Anbefalt spraytrykk
Åpen sårkirurgi på underhudsvev	Tisseel-/Artiss-spraysett	ikke relevant	EasySpray	10–15 cm	1,5–2,0 bar (21,5–28,5 psi)
	Tisseel-/Artiss-spraysett 10-pakning	ikke relevant	EasySpray		

Når Artiss sprayeres på, skal endringer i blodtrykk, puls, oksygenmetning og endetidal-CO₂ overvåkes, da det kan forekomme luft- eller gassemboli (se pkt. 4.2 og 4.4).

Når tilbehørsspisser brukes sammen med dette produktet, skal bruksanvisningen for spissene følges.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxter Medical AB
Box 63
SE-164 94 Kista
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

07-5091

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 08.04.2010
Dato for siste fornyelse: 23.12 2013

10. OPPDATERINGSDATO

13.08.2021