

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Artiss, lösningar till vävnadslim

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Komponent 1 (Proteinlösning till vävnadslim):

Humant fibrinogen (koagulerbart protein) 91 mg¹/ml framställd ur human plasma

Aprotinin (syntetiskt) 3000 KIU²/ml

Komponent 2 (Trombinlösning):

Humant trombin 4 IE³/ml framställd ur human plasma

Kalciumkloridihydrat 40 µmol/ml

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

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

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

¹ I en total proteinkoncentration på 96-125 mg/ml

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

³ Trombinaktivitet beräknas genom att använda WHO:s aktuella internationella standard för trombin.

3. LÄKEMEDELSFORM

Lösningar till vävnadslim

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

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

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

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

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

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

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

Det rekommenderas att den inledande appliceringen täcker hela avsedda användningsområdet.

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

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

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

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

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

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

Pediatrik population

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

Administreringsätt

För epilektionell (topikal) användning. Ska inte injiceras.

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

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

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

Artiss får endast sprayas på synliga ytområden.

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

Artiss får aldrig appliceras intravaskulärt.

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

- All applicering med trycksatt luft eller gas är förknippat med en potentiell risk för luft- eller gasemboli, vävnadsskada eller att gas som har stängts in i kroppen orsakar tryck på omgivande vävnad. Dessa händelser kan vara livshotande eller dödliga.
- **Applicera Artiss som ett tunt lager. Alltför tjockt lager kan påverka produktens effektivitet och sårhelingsprocessen negativt.**
- **Livshotande/dödlig luft- eller gasembolism har förekommit i samband med användning av sprayset som använder en tryckregulator för att administrera fibrinvävnadslim. Denna händelse tycks vara relaterad till användning av spraysetet vid högre tryck än vad som rekommenderas och/eller nära vävnadsytan. Risken förefaller vara större när fibrinvävnadslim sprayas med luft jämfört med CO₂ och kan därför inte uteslutas vid användning av Artiss i öppen kirurgi.**
- **Vid applicering av Artiss med hjälp av ett sprayset, var noga med att använda ett tryck som ligger inom det tryckintervall som rekommenderas av**

tillverkaren av spraysetet (uppgifter om tryck och avstånd finns i tabellen i avsnitt 6.6).

- **Applicering av Artiss med hjälp av ett sprayset, ska endast användas om det är möjligt att noga kunna avgöra sprayningsavståndet som rekommenderas av tillverkaren av spraysetet. Spraya inte på närmare avstånd än vad som rekommenderas. Sprayningsavstånd från vävnad och det tryck som används ska vara inom det intervall som rekommenderas från tillverkaren av spraysetet (se tabell i avsnitt 6.6 för uppgifter om tryck och avstånd).**
- **När Artiss sprayas på ska förändringar i blodtryck, puls, syremättnad och sluttidal CO₂ övervakas med tanke på risken för luft- eller gasembolism (se även avsnitt 4.2).**
- Artiss ska inte användas tillsammans med EasySpray/Spray Set-system i slutna kroppshåligheter, på grund av allvarliga säkerhetsskäl.
- Artiss rekommenderas inte vid laparoskopisk kirurgi.
- Använd endast CE-märkta applikatorer avsedda för administrering av Artiss.
- Vid användande av ytterligare tillbehör med Artiss, ska användarmanualen för dessa följas.

Artiss är inte indicerat för hemostas och tätning i situationer när snabb koagulation av vävnadslimmet krävs. Artiss ska särskilt inte användas vid kardiovaskulära ingrepp där tätning av vaskulära anastomoser ska utföras. Artiss är inte indicerat för användning inom neurokirurgi eller som suturstöd vid gastrointestinala anastomoser eller vaskulära anastomoser då det inte finns data som stöder dessa indikationer.

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

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

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

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

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

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

Vid anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner eller svår överkänslighet ska administreringen avbrytas. Om möjligt, avlägsna all applicerad polymeriserad produkt från

operationsområdet. I händelse av en anafylaktisk reaktion ska lämplig medicinsk behandling och utrustning finnas tillgängligt för omedelbar användning, och akutåtgärder vidtas. I händelse av chock ska gällande medicinsk standardbehandling för chockbehandling följas.

Standardåtgärder för att förhindra att infektioner överförs från läkemedel tillverkade av humant blod eller human plasma inkluderar urval av givare, test av individuella donationer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer samt att effektiva tillverkningssteg för inaktivering/eliminering av virus är en del av tillverkningsprocessen. Trots detta kan risken för överföring av infektiösa agens inte helt uteslutas när läkemedel framställda av humant blod eller human plasma administreras. Detta gäller också för okända och nya virus och andra patogener.

De vidtagna åtgärderna anses vara effektiva för höljeförsedda virus som humant immunbristvirus (HIV), hepatit B-virus (HBV) och hepatit C-virus (HCV) och det icke-höljeförsedda hepatit A-viruset (HAV).

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella interaktionsstudier har utförts.

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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

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

För information om parvovirus B19, se avsnitt 4.4.

Effekterna av Artiss på fertilitet har inte fastställts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

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

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

Antikroppar mot komponenter i fibrinlimmet kan uppstå i sällsynta fall.

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

Livshotande luft- eller gasemboli har uppstått vid användning av sprayset som använder en tryckregulator för att administrera fibrinlim/hemostatika. Detta verkar vara relaterat till användning av spraysetet vid ett högre tryck än vad som rekommenderas och/eller nära vävnadsytan.

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

Biverkningarna och deras frekvenser sammanfattas nedan:

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

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

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

<p style="text-align: center;">Tabell 1 Biverkningar</p>
--

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

^P Biverkning som observerats vid användning av Baxter vävnadslim efter marknadsintroduktion.

Klasseffekt

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

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

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

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

Artiss undersöktes för fixering av delhudstransplantat hos brännskadepatienter i en prospektiv, randomiserad, kontrollerad, klinisk multicenterstudie. Hos var och en av de 138 patienterna identifierades två jämförbara testställen. På ett testställe fixerades hudtransplantatet med Artiss och på det andra fixerades det med staplers (kontroll). Artiss visades inte vara sämre än staplers vad gäller primär effektivitetsslutpunkt fullständig sårstängning på dag 28 enligt utvärdering av en blind utvärderarpanel utifrån fotografier. Detta uppnåddes hos 55/127 patienter (43,3 %) behandlade med Artiss och 47/127 patienter (37 %) behandlade med staplers.

Med avseende på sekundärt resultat, visade Artiss en betydligt lägre incidens och storlek på hematom/serom under dag 1 ($p < 0,0001$ för förekomst såväl som storlek). Förekomst och storlek på transplantation under dag 5 och sår läkning under dag 14, såväl som sår läkning under dag 28 skiljde sig inte. Artiss var också överlägsen staplers vad gäller patienttillfredsställelse ($p < 0,0001$) och patienterna upplevde betydligt mindre oro över smärta med Artiss än med staplers ($p < 0,0001$). Dessutom var Artiss betydligt överlägsen klamrar vad gäller undersökarens utvärdering av kvaliteten på transplantat-adherens, föredragen fixeringsmetod och tillfredsställelse över transplantatfixation, övergripande läkningskvalitet samt läkningshastighet ($p < 0,0001$).

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Farmakokinetiska studier på olika arter av försöksdjur har inte genomförts.

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Komponent 1: Proteinlösning till vävnadslim

Humant albumin
L-Histidin
Niacinamid
Polysorbat 80 (Tween 80)
Natriumcitratdihydrat
Vatten för injektionsvätskor

Komponent 2: Trombinlösning

Humant albumin
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

Förvara sprutan i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.

Öppnade påsar, tinade i rumstemperatur, kan förvaras upp till 14 dagar i kontrollerad rumstemperatur (inte över +25°C).

Får inte återfrysas eller förvaras i kylskåp efter upptining.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Innehåll i förpackningen med PRIMA-sprutan:

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

Eller

Innehåll i förpackningen med AST-sprutan:

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

Förpackningsstorlekar:

- 1st 2 ml (innehåller 1 ml komponent 1 och 1 ml komponent 2)
- 1st 4 ml (innehåller 2 ml komponent 1 och 2 ml komponent 2)
- 1 st 10 ml (innehåller 5 ml komponent 1 och 5 ml komponent 2)

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Andra tillbehör för applicering av produkten kan erhållas från BAXTER.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

Allmänt

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

Anvisningar för hantering och beredning

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

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

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

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

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

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

Instruktioner:

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

Tabell 1: Minimitider för tining och värmning med sterilt vattenbad

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

2) Tining/värmning i ett icke-sterilt vattenbad

Instruktioner:

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

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

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

3) Tining/värmning i inkubator

Instruktioner:

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

Tabell 3: Minimitider för tining och värmning i inkubator

<u>Förpackningsstorlek</u>	<u>Minimitider för tining och värmning 33 – 37°C, inkubator Produkt i påsar</u>	
	<u>PRIMA-spruta</u>	<u>AST-spruta</u>
<u>2 ml</u>	<u>40 minuter</u>	<u>40 minuter</u>
<u>4 ml</u>	<u>50 minuter</u>	<u>85 minuter</u>
<u>10 ml</u>	<u>90 minuter</u>	<u>105 minuter</u>

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

Instruktioner:

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

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

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

Hållbarhet efter upptining

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

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

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

Om produkten inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden användarens ansvar.

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

Hantering efter upptining / innan applicering

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

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

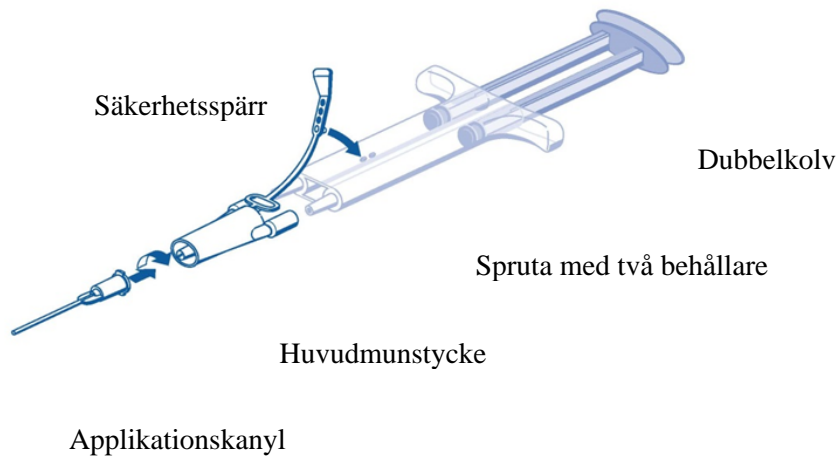
Den tinade proteinlösningen till vävnadslim ska vara en något trögflytande vätska. Om lösningens konsistens är som en fast gel måste man anta att den blivit denaturerad (t.ex. på grund av avbruten kylkedja eller överhettning vid värmning). Artiss får då INTE användas under några omständigheter.

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

Icke-sprayadministrering med PRIMA-sprutan:

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

Bruksanvisning för PRIMA-sprutan:



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

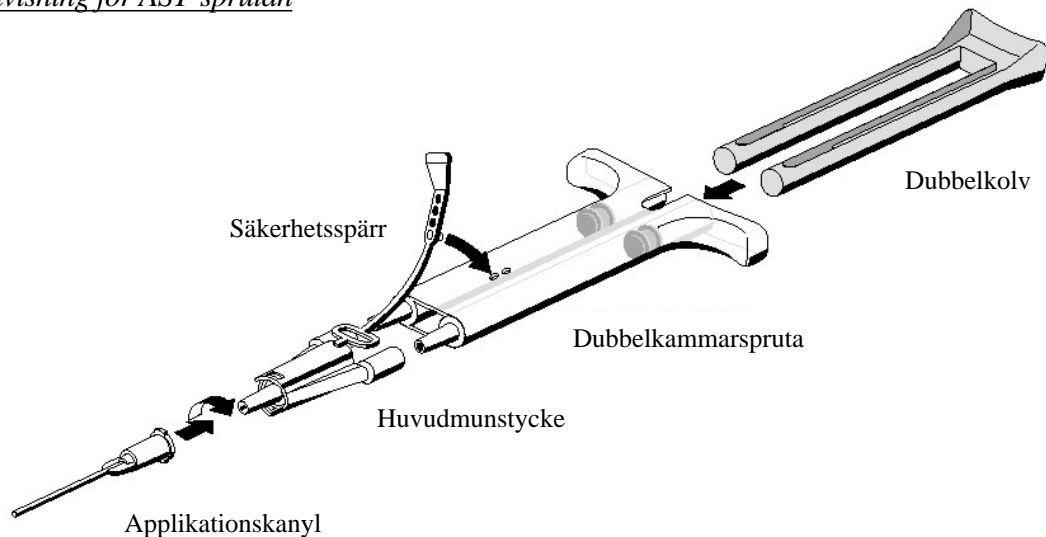
Eller

Icke-sprayministrering med AST-sprutan

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

applikationskanylen, där de blandas för att sedan appliceras.

Bruksanvisning för AST-sprutan



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

Administrering

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

- Applicera den blandade protein- och trombinlösningen på mottagarytan eller ytorna på de områden som ska behandlas genom att långsamt trycka ned den gemensamma kolven.
- Vid kirurgiska ingrepp där minsta möjliga volym av fibrinvävnadslim ska användas bör de första dropparna av produkten kasseras.
- När Artiss har applicerats, låt minst 3 minuter passera för att uppnå tillräcklig polymerisering.

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

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

För ytterligare beredningsinstruktioner prata med ansvarig sköterska eller läkare.

Applicering genom sprayning

Tryckregulatorn ska användas i enlighet med tillverkarens instruktioner.

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

Rekommenderat tryck, avstånd och anordning för sprayning av Artiss					
	Sprayset som ska användas	Applikatorspe tsar som ska användas	Tryckregula tor som ska användas	Rekommend erat avstånd från målvävnaden	Rekommend erat spraytryck
Öppet kirurgis kt ingrepp på subkuta n vävnad	Tisseel/Artiss sprayset	inte tillämpligt	EasySpray	10 – 15 cm	1,5-2,0 bar (21,5-28,5 ps i)
	Tisseel/Artiss sprayset 10-p ack	inte tillämpligt	EasySpray		

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

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

Kassering

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Baxter Medical AB
Box 63
164 94 Kista

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25732

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24 April 2009
Datum för den senaste förnyelsen: 23 December 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-12-07