

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ARTISS, roztwory do sporządzania kleju do tkanek
Głęboko mrożone

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Składnik 1:

Roztwór białek klejących

Fibrynogen ludzki 91 mg¹/ml (jako białko wykrzepiające) wytwarzany z osocza ludzkiego od dawców

Aprotynina (syntetyczna) 3000 KIU²/ml

Składnik 2:

Roztwór trombiny

Trombina ludzka 4 j.m.³/ml wytwarzana z osocza ludzkiego od dawców

Wapnia chlorek dwuwodny 40 µmol/ml

1 dwukomorowa napełniona strzykawka, która zawiera <1 ml><2 ml><5 ml> roztworu białek klejących (z aprotyniną), głęboko mrożonego, w jednej komorze i <1 ml><2 ml><5 ml> roztworu trombiny (z wapnia chlorkiem dwuwodnym), głęboko mrożonego, w drugiej komorze dostarcza <2 ml><4 ml><10 ml> końcowego produktu gotowego do użycia.

<u>Po zmieszaniu</u>	<u>1 ml</u>	<u>2 ml</u>	<u>4 ml</u>	<u>10 ml</u>
Składnik 1: Roztwór białek klejących				
Fibrynogen ludzki (jako białko wykrzepiające)	45,5 mg	91 mg	182 mg	455 mg
Aprotynina (syntetyczna)	1500 KIU	3000 KIU	6000 KIU	15000 KIU
Składnik 2: Roztwór trombiny				
Trombina ludzka	2 j.m.	4 j.m.	8 j.m.	20 j.m.
Wapnia chlorek dwuwodny	20 µmol	40 µmol	80 µmol	200 µmol

ARTISS zawiera czynnik XIII ludzki, współczyszczony z fibrynogenem ludzkim, w ilościach 0,6 – 5 j.m./ml.

¹ Zawarte w całkowitym stężeniu białka 96 - 125 mg/ml

² 1 EPU (European Pharmacopoeia Unit, jednostka Farmakopei Europejskiej) odpowiada 1800 KIU (Kallidinogenase Inactivator Unit, jednostka inaktywatora kalidynogenazy)

³ Aktywność trombiny jest obliczana przy użyciu aktualnego międzynarodowego wzorca WHO dla trombiny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwory do sporządzania kleju do tkanek
Głęboko mrożone

Bezbarwne lub bladożółte i przejrzyste lub lekko mętne roztwory.

Składnik 1, Roztwór białek klejących: pH 6,5 – 8,0

Składnik 2, Roztwór trombiny: pH 6,0 – 8,0

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

ARTISS jest wskazany jako klej tkankowy do łączenia/uszczelniania tkanek podskórnych w chirurgii plastycznej, rekonstrukcyjnej i w leczeniu oparzeń, zamiast lub uzupełniająco w stosunku do szwów lub klamr chirurgicznych (patrz punkt 5.1) Ponadto, ARTISS jest wskazany dla poprawienia hemostazy na powierzchniach tkanki podskórnej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

ARTISS może być stosowany wyłącznie w lecznictwie zamkniętym. Produkt ARTISS może być stosowany wyłącznie przez doświadczonych chirurgów, którzy zostali w tym zakresie przeszkoleni.

Dawkowanie

Objętość oraz częstotliwość nakładania ARTISS należy zawsze dostosować do potrzeb wynikających ze stanu klinicznego pacjenta.

Dawka, której należy użyć, zależy od różnych zmiennych, w tym między innymi od rodzaju zabiegu chirurgicznego, wielkości klejonej powierzchni oraz wybranego sposobu nakładania kleju i ilości aplikacji.

Nakładanie produktu musi być ustalone indywidualnie przez lekarza prowadzącego. W badaniach klinicznych, indywidualnie dobierane dawki wynosiły zazwyczaj od 0,2 do 12 ml. W niektórych zabiegach (np. zaopatrywanie rozległych powierzchni oparzeń) konieczne może być zastosowanie większych objętości preparatu.

Wstępna dawka produktu nałożona na wybrane miejsce anatomiczne ciała lub na docelową powierzchnię powinna wystarczyć do całkowitego pokrycia zamierzonego obszaru aplikacji kleju. W razie konieczności, nakładanie produktu można powtórzyć na małe powierzchnie, które mogły nie zostać wcześniej pokryte. Należy jednak

uniknąć powtórnej aplikacji na istniejącą już warstwę spolimeryzowanego produktu ARTISS, ponieważ ARTISS nie będzie łączył się ze spolimeryzowaną warstwą.

Zaleca się, aby wstępna aplikacja obejmowała cały obszar przeznaczony do pokrycia zamierzonego obszaru aplikacji.

Jako wytyczną przy klejeniu powierzchni można przyjąć, że 1 opakowanie ARTISS 2ml (tj. 1 ml roztworu białek klejących plus 1 ml roztworu trombiny) wystarcza do pokrycia powierzchni co najmniej 10 cm².

Przeszczep skóry powinien zostać przymocowany do rany natychmiast po zaaplikowaniu ARTISS. Chirurg ma do 60 sekund na manewrowanie i umiejscowienie przeszczepu przed polimeryzacją. Po umiejscowieniu płatu lub przeszczepu, należy przytrzymać w pożądanej pozycji przez delikatne ściśnięcie przez co najmniej 3 minuty, aby zapewnić prawidłowe związanie się ARTISS i mocne przyleganie przeszczepu lub płatu do leżącej poniżej tkanki.

Wymagana ilość produktu ARTISS zależy od powierzchni jaką ma on pokryć. Przybliżona powierzchnia jaką pokrywa dana wielkość opakowania produktu ARTISS w aplikacji natryskowej jest następująca:

Przybliżona powierzchnia do przyklejenia tkanki	Wymagana wielkość opakowania ARTISS
100 cm ²	2 ml
200 cm ²	4 ml
500 cm ²	10 ml

Aby uniknąć nadmiernego ziarninowania tkanek i aby zapewnić stopniowe wchłanianie się zestalonego kleju do tkanek, należy nakładać jedynie bardzo cienkie warstwy mieszaniny roztworu białek klejących i trombiny.

ARTISS nie był stosowany w badaniach klinicznych u osób powyżej 65 roku życia.

Dzieci i młodzież

Obecnie dostępne dane są opisane w punkcie 5.1, ale nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Na zmianę chorobową (miejscowo). Nie wstrzykiwać.

Wyłącznie do podania podskórnego. Produkt ARTISS nie jest zalecany do stosowania w zabiegach laparoskopowych, patrz także punkt 4.4.

W celu zapewnienia optymalnych warunków bezpieczeństwa podczas stosowania produktu ARTISS należy go nakładać za pomocą urządzenia wyposażonego w regulator ciśnienia, które wytwarza ciśnienie o maksymalnej wartości 2,0 bara (28,5 psi).

Przed naniesieniem produktu ARTISS powierzchnię rany należy osuszyć, stosując standardowe techniki (np. wymiana kompresów, gazików, stosowanie urządzeń odsysających). Do osuszania powierzchni nie wolno stosować sprężonego powietrza lub gazu.

ARTISS wolno rozpylać tylko na powierzchniach, które są widoczne.

Produkt ARTISS należy rozpuszczać i podawać zgodnie z instrukcjami oraz przy użyciu urządzeń zalecanych do stosowania z tym produktem (patrz punkt 6.6).

W przypadku nanoszenia produktu przez rozpylanie należy sprawdzić specjalne zalecenia zamieszczone w punktach 4.4 i 6.6 dotyczące wymaganego ciśnienia i odległości od tkanki w różnych zabiegach chirurgicznych, jak również długości końcówek aplikatora.

4.3 Przeciwwskazania

ARTISS nie jest wskazany do zastępowania szwów na skórze, w przypadku gdy ma to służyć zamknięciu ran chirurgicznych.

ARTISS nie jest wskazany do stosowania jako jedyny środek do leczenia masywnych i intensywnych krwawień tętniczych i żylnych.

ARTISS nie wolno nigdy podawać donaczyniowo.

ARTISS jest przeciwwskazany w przypadku nadwrażliwości na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (patrz także punkt 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Aplikacja natryskowa ARTISS nie powinna być stosowana w procedurach endoskopowych. Stosowanie w laparoskopii, patrz punkt 4.4.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jedynie na zmianę chorobową. Nie podawać donaczyniowo.

W przypadku nieumyślnego podania preparatu donaczyniowo mogą wystąpić zagrażające życiu powikłania zakrzepowo-zatorowe. Wstrzyknięcie preparatu ARTISS do tkanki miękkiej wiąże się z ryzykiem miejscowego uszkodzenia tkanki.

Należy zachować ostrożność podczas aplikacji kleju fibrynowego przy użyciu sprężonego powietrza lub gazu.

- Każde zastosowanie sprężonego powietrza lub gazu wiąże się z potencjalnym ryzykiem zatoru spowodowanego przez powietrze lub gaz, pęknięciem tkanki lub uwięzieniem sprężonego gazu, które mogą zagrażać życiu lub powodować zgon.
- **Produkt ARTISS należy nakładać w postaci cienkiej warstwy. Zbyt gruba warstwa produktu może niekorzystnie wpłynąć na skuteczność stosowania produktu oraz na proces gojenia rany.**
- **Podczas stosowania urządzeń rozpylających wyposażonych w regulator ciśnienia w celu nanoszenia fibrynowych klejów do tkanek odnotowano występowanie zagrażających życiu/powodujących zgon zatorów powietrznych i gazowych. Wydaje się, że to zdarzenie jest związane ze stosowaniem urządzenia rozpylającego przy ustawieniach ciśnienia większych niż zalecane i (lub) bardzo blisko powierzchni tkanki. Ryzyko wydaje się być większe, gdy fibrynowe kleje do tkanek są rozpylane z powietrzem, niż gdy są rozpylane z CO₂. Z tego powodu nie można wykluczyć wystąpienia takiego zdarzenia wskutek rozpylania produktu ARTISS na rany otwarte leczone chirurgicznie.**

- **Podczas nanoszenia produktu ARTISS za pomocą urządzenia rozpylającego koniecznie należy zastosować ciśnienie z zakresu zalecanego przez producenta urządzenia (wartości ciśnienia i odległości — patrz tabela w punkcie 6.6).**
- **Nanoszenie produktu ARTISS za pomocą urządzenia rozpylającego może być przeprowadzane tylko wtedy, gdy jest możliwa dokładna ocena odległości rozpylania zgodnie z zaleceniami producenta. Nie należy rozpylać produktu z odległości mniejszej niż zalecana. Odległość od tkanki i ciśnienie powinny być w zakresie zalecanym przez podmiot odpowiedzialny dla tego produktu (ciśnienie i odległość, patrz tabela w punkcie 6.6)**
- **Podczas rozpylania produktu ARTISS należy monitorować zmiany ciśnienia tętniczego, tętna, nasycenia krwi tętniczej tlenem i końcowo-wydechowego stężenia CO₂ ze względu na możliwość wystąpienia zatoru powietrznego lub gazowego (patrz również punkt 4.2).**
- Nie wolno stosować ARTISS z systemem Easy Spray/Spray Set w zamkniętych przestrzeniach ciała z poważnych względów bezpieczeństwa.
- ARTISS nie jest zalecany w zabiegach laparoskopowych.
- Do nakładania produktu ARTISS należy używać wyłącznie wyrobów oznakowanych znakiem CE.
- W przypadku stosowania z tym produktem końcówek pomocniczych, należy postępować zgodnie z instrukcjami używania końcówek.

ARTISS nie jest wskazany do wspomagania hemostazy i klejenia tkanek w przypadkach, gdy wymagane jest szybkie krzepnięcie kleju. ARTISS nie powinien być stosowany zwłaszcza w zabiegach kardiochirurgicznych, w których zamierza się użyć kleju do zespolenia naczyń.

ARTISS nie jest wskazany do stosowania w neurochirurgii ani do wspomagania szwów w zespoleniach żołądkowo-jelitowych i zespoleniach naczyń, ponieważ brak jest danych na poparcie tych wskazań.

Przed zastosowaniem ARTISS należy zwrócić uwagę, czy okolice ciała leżące poza docelowym miejscem nałożenia produktu są dostatecznie zabezpieczone/osłonięte, tak aby uniknąć złączenia tkanek w niepożądanych miejscach.

Preparaty zawierające oksycelulozę mogą zmniejszać skuteczność produktu ARTISS i nie powinny być stosowane jako materiały nośne (patrz punkt 6.2).

Polisorбаты mogą powodować alergię skórą (np. wysypka, swędzenie).

Tak jak w przypadku każdego produktu zawierającego białko, mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości typu alergicznego. Do objawów nadwrażliwości należą między innymi pokrzywka, pokrzywka uogólniona, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi oraz anafilaksja. W przypadku wystąpienia powyższych objawów należy natychmiast przerwać podawanie preparatu.

ARTISS zawiera aprotyninę. Z uwagi na zawartość aprotyniny, istnieje ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej, nawet przy ściśle miejscowym stosowaniu preparatu. Ryzyko to wydaje się być większe u pacjentów, u których stosowano wcześniej preparat z aprotyniną, nawet jeśli uprzednio było to dobrze tolerowane. Z tego względu należy odnotować w historii choroby pacjenta stosowanie aprotyniny lub produktów zawierających aprotyninę.

Ze względu na to, że syntetyczna aprotynina jest strukturalnie identyczna z aprotyniną pochodzenia bydłęcego, stosowanie preparatu ARTISS u pacjentów z alergią na białka bydłace należy rozważyć z ostrożnością.

W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej/anafilaktoidalnej lub ciężkiej reakcji nadwrażliwości, należy przerwać podawanie. Jeśli to możliwe, nałożony, spolimeryzowany produkt należy usunąć z miejsca podania. Odpowiednie postępowanie medyczne i wyposażenie powinny być dostępne do natychmiastowego zastosowania na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznej. Należy podjąć działania ratunkowe zgodne z obowiązującymi standardami medycznymi.

W przypadku wstrząsu, należy zastosować standardowe zasady leczenia wstrząsu.

Standardowe środki zapobiegania zakażeniom związanym z zastosowaniem produktów leczniczych otrzymywanych z ludzkiej krwi lub osocza obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe poszczególnych donacji i całych pul osocza w kierunku swoistych markerów zakażenia i włączenie do procesu produkcji etapów skutecznej inaktywacji/usuwania wirusów. Pomimo tego, nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych podczas podawania produktów leczniczych otrzymanych z ludzkiej krwi lub osocza. Dotyczy to także wirusów nieznanymi i nowo odkrytych oraz innych patogenów.

Podejmowane środki uznawane są za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak ludzki wirus niedoboru odporności (HIV), wirus zapalenia wątroby typu B (HBV) oraz wirus zapalenia wątroby typu C (HCV), a także bezotoczkowego wirusa zapalenia wątroby typu A (HAV).

Podejmowane środki mogą mieć ograniczoną wartość wobec bezotoczkowych wirusów, takich jak parwovirus B19. Zakażenie parwovirusem B19 może być poważne w skutkach u kobiet w ciąży (zakażenie płodu) i dla osób z niedoborem odporności lub zwiększoną erytropoezą (np. niedokrwistość hemolityczna).

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdorazowym podaniu pacjentowi dawki ARTISS odnotowywać nazwę i numeru serii produktu w celu udokumentowania związku między pacjentem a daną serią produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono oficjalnych badań interakcji.

Podobnie jak inne porównywalne preparaty lub roztwory trombiny, produkt może ulegać denaturacji pod wpływem roztworów zawierających alkohol, jodynę lub metale ciężkie (np. roztwory odkażające). Przed nałożeniem produktu należy jak najdokładniej usunąć tego rodzaju substancje.

Patrz punkt 4.4. lub 6.2, gdzie podano substancje, które mogą wchodzić w interakcje z tym produktem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Bezpieczeństwo stosowania klejów fibrynowych/środków hemostatycznych u kobiet w ciąży lub

karmiących piersią nie zostało ustalone w kontrolowanych badaniach klinicznych. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach.

Z tego względu produkt może być stosowany u kobiet w ciąży lub karmiących piersią wyłącznie, gdy jest to wyraźnie konieczne.

Informacje dotyczące zakażenia parwowirusem B19, patrz punkt 4.4

Nie ustalono wpływu ARTISS na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy

4.8 Działania niepożądane

Podanie donacyniowe może prowadzić do stanów zakrzepowo-zatorowych i rozlanego wykrzepiania śródnaczyniowego (DIC), ponadto istnieje ryzyko reakcji anafilaktycznej (patrz punkt 4.4).

U pacjentów, u których zastosowano kleje fibrynowe/środki hemostatyczne, w rzadkich przypadkach mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i uczucie klucia w miejscu nałożenia, bradykardia, skurcz oskrzeli, dreszcze, duszność, uderzenia gorąca, uogólniona pokrzywka, ból głowy, pokrzywka, niedociśnienie, senność, nudności, świąd, niepokój, tachykardia, ucisk w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech).

W pojedynczych przypadkach reakcje te nasilały się aż do ciężkich reakcji anafilaktycznych. Reakcje takie mogą być obserwowane szczególnie przy powtarzonym użyciu preparatu lub przy stosowaniu go u pacjentów uczulonych na aptotyninę (patrz punkt 4.4) bądź na pozostałe składniki produktu.

Nawet jeśli ARTISS był dobrze tolerowany podczas pierwszego podania, kolejne zastosowanie ARTISS lub ogólne podanie aptotyniny może wywołać ciężkie reakcje anafilaktyczne.

Rzadko mogą pojawiać się przeciwciała przeciwko składnikom kleju fibrynowego.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa w zakresie przenoszenia czynników zakaźnych, patrz punkt 4.4.

Przy stosowaniu urządzeń rozpylających do nakładania klejów tkankowych/ produktów hemostatycznych wyposażonych w regulator ciśnienia występowały zagrażające życiu przypadki zatoru spowodowanego powietrzem lub gazem. Wydaje się, że jest to związane z użyciem urządzenia rozpylającego przy wyższym niż zalecane ciśnieniu oraz w bliższej niż zalecana odległości od powierzchni tkanki.

Działania niepożądane zestawione w poniższej tabeli były zgłaszane w trakcie badań klinicznych produktu leczniczego ARTISS oraz po wprowadzeniu do obrotu klejów fibrynowych firmy Baxter (oznaczone w tabeli działań niepożądanych symbolem^P).

Podane częstości działań niepożądanych oparte są na danych z kontrolowanego badania klinicznego przeprowadzonego na 138 pacjentach, w którym za pomocą produktu ARTISS przytwierdzano

przeszczepy skóry w miejsce wyciętych ran oparzeniowych. Żadne z działań obserwowanych w badaniu klinicznym nie zostało zakwalifikowane jako ciężkie.

Działania niepożądane i częstości ich występowania są zestawione poniżej:

Często ($\geq 1/100$ – $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ – $< 1/100$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Tabela 1		
Działania niepożądane		
Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Określenie wg MedDRA	Częstość
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Torbiel skórna	Niezbyt często
	Świąd	Często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niepowodzenie przeszczepu skóry	Często
Zaburzenia naczyniowe	Zator spowodowany powietrzem ^p z powodu nieprawidłowego zastosowania urządzenia rozpylającego (patrz punkt 4.4)	Nieznana

^p działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu do obrotu klejów fibrynowych Baxter

Działania klasy

Inne działania niepożądane związane z klejami fibrynowymi /produktami hemostatycznymi obejmują: reakcje nadwrażliwości, które mogą objawiać się podrażnieniem w miejscu podania, dyskomfortem w klatce piersiowej, dreszczami, bólem głowy, ospałością, niepokojem i wymiotami.

Pozostałymi reakcjami klasy są: reakcja anafilaktyczna, bradykardia, tachykardia, niedociśnienie, krwihak, duszność, nudności, pokrzywka, nagłe zaczerwienienie, zaburzenie gojenia, obrzęk, gorączka i miejscowe nagromadzenie płynu surowiczego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki hemostatyczne do stosowania miejscowego: połączenia, kod ATC: B02BC30; kleje tkankowe; kod ATC: V03AK

ARTISS może zastępować szwy lub klamry chirurgiczne podczas użycia do umocowania przeszczepów skóry w miejscu oparzenia lub rany powstałej na skutek innego urazu. ARTISS może być stosowany jako uzupełnienie szwów lub klamr chirurgicznych przy łączeniu i sklejanu płatów skóry w przypadkach, gdy zastosowanie szwów/klamr może nie dać zadowalającego wyniku z uwagi na powstanie krwiaków lub miejscowego nagromadzenia płynu surowiczego.

Działanie układu fibrynowego zapoczątkowuje ostatnią fazę fizjologicznego procesu krzepnięcia krwi. Przemiana fibrynogenu w fibrynę (włóknik) następuje w wyniku rozkładu fibrynogenu do monomerów fibryny i fibrynopeptydów. Monomery fibryny ulegają agregacji, tworząc skrzep fibrynowy. Czynniki XIIIa, który powstaje z czynnika XIII w wyniku aktywacji przez trombinę, tworzy wiązania krzyżowe pomiędzy cząsteczkami fibryny. Jony wapnia są potrzebne do przekształcenia fibrynogenu i powstawania wiązań krzyżowych fibryny.

W czasie procesu gojenia się rany plazmina indukuje zwiększoną aktywność fibrynolityczną, co zapoczątkowuje rozpad fibryny do produktów degradacji fibryny. Proteolityczny rozkład fibryny hamowany jest przez substancje antyfibrynolityczne. W zestawie ARTISS znajduje się aprotynina, jako substancja antyfibrynolityczna, aby zapobiec przedwczesnej degradacji skrzepu.

Dla zbadania efektywności, przeprowadzono badania *in vivo* w modelach zwierzęcych dokładnie imitujących sytuację u pacjentów. ARTISS (preparat mrożony i liofilizowany) wykazywały skuteczność w sklejanu autologicznych przeszczepów skóry i przeszczepów siatkowych.

ARTISS (preparat mrożony) badany był w utrwalaniu przeszczepów skóry niepełnej grubości u pacjentów z oparzeniami w prospektywnym, randomizowanym, kontrolowanym, wielośrodkowym badaniu klinicznym. U każdego ze 138 pacjentów określano 2 porównywalne miejsca, na których przeprowadzano badanie. W jednym miejscu przeszczep skóry był mocowany z użyciem ARTISS, w drugim przeszczep był mocowany za pomocą spinania klamrami chirurgicznymi (kontrola). ARTISS okazał się być nie gorszy niż klamry chirurgiczne w odniesieniu do głównego celu końcowego w ocenie efektywności, czyli całkowitego zamknięcia rany w dniu 28,

oceniającego przy zastosowaniu zasady ślepej próby na podstawie zdjęć. Efekt ten osiągnięty był u 55/127 pacjentów (43,3%) leczonych ARTISS (preparat mrożony) i u 47/127 pacjentów (37%), u których zastosowano klamry chirurgiczne.

Przy ocenie drugorzędowych punktów końcowych badania, po zastosowaniu ARTISS obserwowano znacząco niższą częstość i mniejszy rozmiar krwiaków/nagromadzenia płynu surowiczego w dniu 1 ($p < 0,0001$ dla częstości jak i dla rozmiaru). Częstość i obszar wszczepienia w dniu 5 i zamknięcie rany w dniu 14, a także zamknięcie rany w dniu 28 nie różniły się. ARTISS wykazywał wyższą w porównaniu do klamr chirurgicznych pod względem zadowolenia pacjenta ($p < 0,0001$), pacjenci odczuwali znacząco mniejszy niepokój związany z bólem po zastosowaniu ARTISS niż przy zastosowaniu klamr chirurgicznych ($p < 0,0001$). Ponadto, ARTISS był znacząco lepszy niż klamry chirurgiczne w ocenie badacza dotyczącej jakości przylegania przeszczepu, preferowanego sposobu mocowania i zadowolenia z umocowania przeszczepu, ogólnej jakości gojenia i ogólnej szybkości gojenia ($p < 0,0001$).

W tym badaniu oceniono trzydziestu siedmiu (37) pacjentów pediatrycznych w wieku 1,1 do 18 lat. Osiemnaście (18) spośród tych pacjentów było w wieku 6 lat lub młodszych.

Dawkowanie stosowane w badaniach klinicznych było jednakowe dla pacjentów pediatrycznych i dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

ARTISS jest wskazany wyłącznie do stosowania miejscowego. Przeciwwskazane jest podawanie preparatu donaczyniowo. Z tego powodu nie przeprowadzono u ludzi badań farmakokinetycznych po podaniu dożylnym.

Nie przeprowadzano badań farmakokinetycznych u różnych gatunków zwierząt doświadczalnych.

Kleje fibrynowe/środki hemostatyczne metabolizowane są w taki sam sposób jak endogenna fibryna – w procesie fibrynolizy i fagocytozy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak jest dostępnych danych przedklinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania ARTISS (z 4 j.m./ml trombiny). Badania toksyczności przeprowadzono z klejami fibrynowymi zawierającymi 500 j.m./ml trombiny, co jest w pełni reprezentatywne dla produktów zawierających 4 j.m./ml trombiny. Badania toksyczności pojedynczej dawki u szczurów i królików nie wykazały toksyczności ostrej kleju fibrynowego VH S/D (500 j.m./ml). Wykazano, że klej fibrynowy VH S/D (500 j.m./ml) był także dobrze tolerowany w modelach gojenia się ran u szczurów i królików oraz w hodowlach ludzkich fibroblastów in vitro.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Składnik 1 – Roztwór białek klejących

Albumina ludzka, roztwór
L-Histydyna
Amid kwasu nikotynowego
Polisorbat 80 (Tween 80)
Sodu cytrynian dwuwodny
Woda do wstrzykiwań

Składnik 2 – Roztwór trombiny

Albumina ludzka, roztwór
Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z uwagi na brak badań zgodności, tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi. Preparaty zawierające oksycelulozę mogą zmniejszać skuteczność produktu ARTISS i nie powinny być stosowane jako materiały nośne.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać i transportować w stanie zamrożonym (w temperaturze $\leq -20^{\circ}\text{C}$), w warunkach niezmienionych, aż do momentu przygotowania do użycia.

Strzykawkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym kartonowym w celu ochrony przed światłem.

Produkt w nieotwartych workach ochronnych, rozmrożony w temperaturze pokojowej, może być przechowywany do 14 dni w kontrolowanej temperaturze pokojowej (nieprzekraczającej $+25^{\circ}\text{C}$).

Po rozmrożeniu nie zamrażać ponownie ani nie umieszczać w lodówce.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Zawartość opakowania ze strzykawką PRIMA:

1 ml, 2 ml lub 5 ml roztworu białek klejących i 1 ml, 2 ml lub 5 ml roztworu trombiny w wypełnionej dwukomorowej strzykawce jednorazowego użycia (z polipropylenu) z zatyczką i pakowanej w dwa worki wraz z jednym zestawem zawierającym 2 łączniki i 4 igły aplikacyjne.

Lub

Zawartość opakowania ze strzykawką AST:

1 ml, 2 ml lub 5 ml roztworu białek klejących i 1 ml, 2 ml lub 5 ml roztworu trombiny w wypełnionej dwukomorowej strzykawce jednorazowego użycia (z polipropylenu) z zatyczką i pakowanej w dwa worki wraz z jednym zestawem zawierającym 1 podwójny tłok strzykawkowy, 2 łączniki i 4 igły aplikacyjne.

Wielkość opakowania 1 sztuka (1 x 1 ml + 1 ml, 1 x 2 ml + 2 ml, 1 x 5 ml + 5 ml).

Roztwór białek klejących i roztwór trombiny zawarte są w wypełnionej dwukomorowej strzykawce jednorazowego użycia wykonanej z polipropylenu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Firma BAXTER oferuje również inne akcesoria przeznaczone do aplikacji produktu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja użycia jest także opisana w Ulotce dołączonej do opakowania, w części przeznaczonej wyłącznie dla fachowego personelu medycznego.

Informacje ogólne

- Przed nałożeniem ARTISS należy osłonić okolice ciała leżące poza docelowym miejscem nałożenia preparatu, tak aby uniknąć złączenia tkanek w niepożądanych miejscach.
- Aby zapobiec przywarciu ARTISS do rękawiczek oraz narzędzi, należy przed zetknięciem z klejem zwilżyć je roztworem soli fizjologicznej.
- Jako wytyczną przy klejeniu powierzchni można przyjąć, że 1 opakowanie ARTISS 2 ml (tj. 1 ml roztworu białek klejących plus 1 ml roztworu trombiny) wystarcza do pokrycia powierzchni co najmniej 10 cm².
- Wymagana dawka zależy od wielkości powierzchni, która ma zostać pokryta.
- NIE stosować dwóch składników produktu ARTISS oddzielnie. Oba składniki muszą być stosowane razem.
- Nie wystawiać produktu ARTISS na działanie temperatury powyżej 37°C. NIE poddawać działaniu mikrofal.
- NIE rozmrażać produktu poprzez trzymanie w dłoniach.
- NIE stosować produktu ARTISS do czasu całkowitego rozmrożenia i ogrzania do temperatury 33°C – 37°C.
- Zdjąć ochronną nasadkę ze strzykawki dopiero po zakończeniu rozmrażania i ogrzewania.

Strzykawka PRIMA: Aby ułatwić zdejmowanie nasadki ochronnej ze strzykawki, przesuwając nasadkę ochronną do przodu i do tyłu, a następnie zdjąć nasadkę ochronną ze strzykawki.

- Usunąć całe powietrze ze strzykawki, a następnie zamocować łącznik i igłę aplikacyjną.

Przygotowanie do stosowania

Wewnętrzny worek i jego zawartość są jałowe, chyba że została naruszona integralność zewnętrznej części opakowania. Z użyciem jałowej techniki, należy przenieść jałowy wewnętrzny worek i jego zawartość na obszar sterylny.

Gotową do użycia strzykawkę można rozmrażać ORAZ ogrzewać jedną z poniższych metod:

1. **Rozmrażanie/ogrzewanie szybkie (sterylna łaźnia wodna) – zalecana metoda**
2. Rozmrażanie/ogrzewanie w niesterylnej łaźni wodnej
3. Rozmrażanie/ogrzewanie w inkubatorze
4. Gotową do użycia strzykawkę można także rozmrażać i przechowywać w temperaturze pokojowej (nieprzekraczającej 25°C) do 14 dni. Przed użyciem wymagane jest ogrzanie.

1. Rozmrażanie/ogrzewanie szybkie (sterylna łaźnia wodna) – zalecana metoda:

Zaleca się, aby rozmrażać i ogrzewać oba składniki kleju stosując sterylną łaźnię wodną w temperaturze 33°C – 37°C.

- Temperatura łaźni wodnej nie może przekroczyć 37°C. Aby kontrolować określony przedział temperatur, konieczna jest kontrola temperatury wody za pomocą termometru oraz wymieniana wody w razie konieczności.
- Jeżeli do rozmrażania i ogrzewania stosuje się sterylną łaźnię wodną, należy wyjąć wypełnioną strzykawkę z worka przed umieszczeniem jej w sterylnej łaźni wodnej.

Instrukcja:

Przenieść wewnętrzny worek do warunków sterylnych, wyjąć gotową do użycia strzykawkę z worka wewnętrznego i umieścić bezpośrednio w sterylnej łaźni wodnej. Upewnić się, że zawartość gotowej do użycia strzykawki jest całkowicie zanurzona w wodzie.

Tabela 1: Minimalny czas rozmrażania i ogrzewania w sterylnej łaźni wodnej

Wielkość opakowania	Minimalny czas rozmrażania/ogrzewania 33°C do 37°C, sterylna łaźnia wodna produkt wyjęty z worków	
	Strzykawka PRIMA	Strzykawka AST
2 ml	5 minut	5 minut
4 ml	5 minut	5 minut
10 ml	10 minut	12 minut

2. Rozmrażanie/ogrzewanie w niesterylnej łaźni wodnej

Instrukcja:

Gotową do użycia strzykawkę w obu workach ochronnych umieścić w łaźni wodnej poza obszarem sterylnym na odpowiedni czas (patrz Tabela 2). Należy upewnić się, że worki pozostają zanurzone w wodzie podczas całego czasu rozmrażania. Po rozmrożeniu wyjąć worki z łaźni wodnej, osuszyć zewnętrzny worek i przenieść wewnętrzny worek z gotową do użycia strzykawką do obszaru sterylnego.

Tabela 2: Minimalny czas rozmrażania i ogrzewania w niesterylnej łaźni wodnej

Wielkość opakowania	Minimalny czas rozmrażania/ogrzewania 33°C do 37°C, niesterylna łaźnia wodna produkt w workach	
	Strzykawka PRIMA	Strzykawka AST
2 ml	15 minut	30 minut
4 ml	20 minut	40 minut
10 ml	35 minut	80 minut

3. Rozmrażanie/ogrzewanie w inkubatorze

Instrukcja:

Gotową do użycia strzykawkę w obu workach ochronnych umieścić w inkubatorze poza obszarem sterylnym na odpowiedni czas (patrz Tabela 3). Po rozmrożeniu/ogrzaniu wyjąć worki z inkubatora, zdjąć zewnętrzny worek i przenieść wewnętrzny worek z gotową do użycia strzykawką do obszaru sterylnego.

Tabela 3: Minimalny czas rozmrażania i ogrzewania w inkubatorze

Wielkość opakowania	Minimalny czas rozmrażania/ogrzewania 33°C do 37°C, inkubator produkt w workach	
	Strzykawka PRIMA	Strzykawka AST
2 ml	40 minut	40 minut
4 ml	50 minut	85 minut
10 ml	90 minut	105 minut

4. Rozmrażanie w temperaturze pokojowej (nieprzekraczającej 25°C) PRZED ogrzaniem

Instrukcja:

Gotową do użycia strzykawkę w obu workach ochronnych rozmrozić w temperaturze pokojowej poza obszarem sterylnym przez odpowiedni czas (patrz Tabela 4). Po rozmrożeniu, w celu ogrzania produktu do użycia, ogrzać go w worku zewnętrznym w inkubatorze. Po rozmrożeniu w temperaturze pokojowej, maksymalny czas przechowywania produktu (w obu workach) w temperaturze pokojowej wynosi 14 dni.

Tabela 4: Minimalny czas rozmrażania w temperaturze pokojowej poza obszarem sterylnym i czas dodatkowego ogrzewania, w inkubatorze do temperatury od 33°C do 37°C

Wielkość opakowania	Minimalny czas rozmrażania produktu w temperaturze pokojowej (nieprzekraczającej 25°C) i czas ogrzewania w inkubatorze, przed użyciem, do temperatury od 33°C do maksimum 37°C Produkt w workach			
	Strzykawka PRIMA		Strzykawka AST	
	Rozmrażanie w temperaturze pokojowej (nieprzekraczającej 25°C)	Ogrzewanie w inkubatorze (33°C-37°C)	Rozmrażanie w temperaturze pokojowej (nieprzekraczającej 25°C)	Ogrzewanie w inkubatorze (33°C-37°C)
2 ml	80 minut	+ 11 minut	60 minut	+ 15 minut
4 ml	90 minut	+ 13 minut	110 minut	+ 25 minut
10 ml	160 minut	+ 25 minut	160 minut	+ 35 minut

Stabilność po rozmrożeniu

Po **rozmrożeniu i ogrzaniu** (w temperaturze od 33°C do 37°C, metody 1, 2 i 3), wykazano stabilność chemiczną i fizyczną produktu przez 4 godziny w temperaturze od 33°C do 37°C.

Dla produktu **rozmrożonego** w temperaturze pokojowej, w nieotwartym worku (metoda 4), wykazano stabilność chemiczną i fizyczną produktu przez 14 dni w temperaturze nieprzekraczającej 25°C. Ogrzać do temperatury 33°C do 37°C bezpośrednio przed użyciem.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast po ogrzaniu do temperatury 33°C do 37°C, chyba że metoda otwierania/rozmrażania wyklucza ryzyko zakażenia mikrobiologicznego.

Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

Nie wolno ponownie zamrażać ani umieszczać w lodówce po rozpoczęciu rozmrażania.

Obchodzenie się z produktem po rozmrożeniu/przed podaniem

Aby uzyskać optymalne zmieszanie dwóch roztworów i optymalne zestalenie kleju fibrynowego, **należy utrzymywać temperaturę obu składników kleju na poziomie 33°C - 37°C do czasu nałożenia.**

Roztwór białek klejących i roztwór trombiny powinny być przezroczyste lub lekko opalizujące. Nie wolno stosować roztworów mętnych lub zawierających osad. Rozmrożone produkty należy przed zastosowaniem poddać ocenie wzrokowej pod kątem obecności nierozpuszczalnych cząstek oraz zmiany barwy lub jakiegokolwiek zmiany w wyglądzie fizycznym. W przypadku wystąpienia jednej z powyższych sytuacji, roztwór należy wyrzucić.

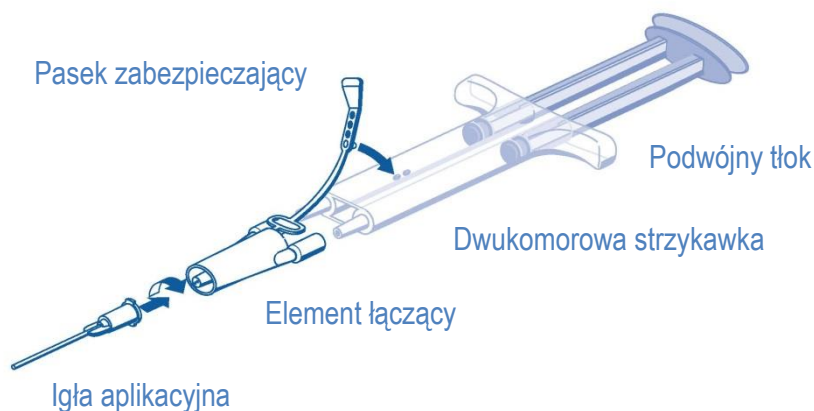
Rozmrożony roztwór białek klejących powinien być lekko lepkim płynem. Jeżeli roztwór ma postać zestalonego żelu, należy przypuszczać, że uległ on denaturacji (prawdopodobnie na skutek przerwania zimnego łańcucha przechowywania lub przegrzania podczas ogrzewania). W takim przypadku NIE wolno pod żadnym warunkiem zastosować ARTISS.

- Wyjąć strzykawkę z worków bezpośrednio przed użyciem.
- ARTISS stosować tylko po całkowitym rozmrożeniu i ogrzaniu (płynna konsystencja).
- Nasadkę ochronną usunąć ze strzykawki dopiero bezpośrednio przed nakładaniem.
Strzykawka PRIMA: Aby ułatwić zdejmowanie nasadki ochronnej ze strzykawki, przesuwając nasadkę ochronną do przodu i do tyłu, a następnie zdjęć nasadkę ochronną ze strzykawki.

Podawanie nienatryskowe przy pomocy strzykawki PRIMA:

W celu nałożenia kleju, połączyć dwukomorową gotową do użycia strzykawkę wypełnioną roztworem białek klejących i roztworem trombiny z łącznikiem i igłą aplikacyjną, dostarczonymi w załączonym zestawie przyrządów. Wspólny tłok dwukomorowej gotowej do użycia strzykawki zapewnia podawanie do łącznika jednakowych objętości obu składników kleju, które następnie zostają zmieszane w igle aplikacyjnej i następnie nałożone.

Instrukcja obsługi strzykawkii PRIMA:



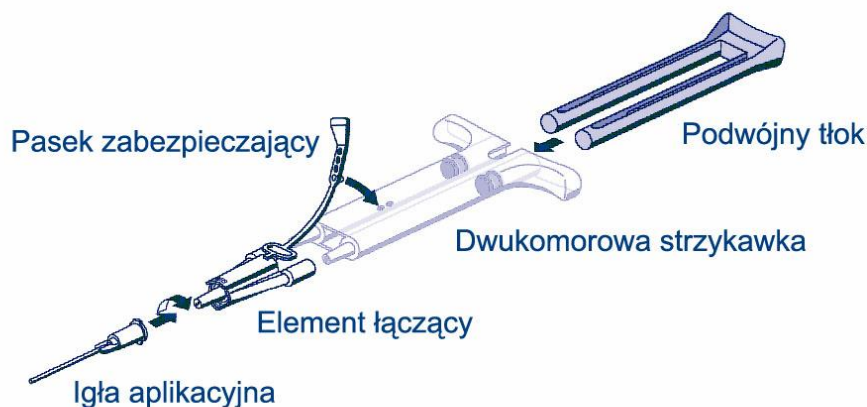
- Usunąć całe powietrze ze strzykawkii przed podłączeniem do urządzenia podającego
- Podłączyć łącznik i pasek do boku strzykawkii z otworem na pasek zabezpieczający.
- Połączyć wyloty dwukomorowej gotowej do użycia strzykawkii z łącznikiem, upewniając się, że są odpowiednio zamocowane.
 - Zabezpieczyć łącznik, mocując pasek zabezpieczający do gotowej do użycia dwukomorowej strzykawkii.
 - W razie rozerwania paska zabezpieczającego wykorzystać dodatkowy łącznik zawarty w zestawie.
 - Jeśli nie ma już dodatkowego łącznika, zestaw może być w dalszym ciągu stosowany, jeśli zwróci się uwagę, żeby połączenie było trwałe i szczelne.
 - NIE usuwać powietrza pozostałego w łączniku.
- Zamocować igłę aplikacyjną do łącznika.
 - NIE usuwać powietrza z łącznika ani z igły aplikacyjnej przed rozpoczęciem właściwego nakładania kleju, gdyż w przeciwnym razie mogłoby to spowodować zatkanie igły.

Lub

Podawanie nienatryskowe przy użyciu strzykawkii AST:

W celu nałożenia kleju, połączyć dwukomorową gotową do użycia strzykawkę wypełnioną roztworem białek klejących i roztworem trombiny z łącznikiem i igłą aplikacyjną, dostarczonymi w załączonym zestawie przyrządów. Wspólny tłok dwukomorowej gotowej do użycia strzykawkii, dostarczony w zestawie z urządzeniami aplikacyjnymi, zapewnia podawanie do łącznika jednakowych objętości obu składników, które następnie zostają zmieszane w igle aplikacyjnej i następnie nałożone.

Instrukcja obsługi strzykawki AST:



- Usunąć całe powietrze ze strzykawki przed podłączeniem do urządzenia podającego
- Podłączyć łącznik i pasek do boku strzykawki z otworem na pasek zabezpieczający.
- Połączyć wyloty dwukomorowej gotowej do użycia strzykawki z łącznikiem, upewniając się, że są odpowiednio zamocowane.
 - Zabezpieczyć łącznik, mocując pasek zabezpieczający do gotowej do użycia dwukomorowej strzykawki.
 - W razie rozerwania paska zabezpieczającego wykorzystać dodatkowy łącznik zawarty w zestawie.
 - Jeśli nie ma już dodatkowego łącznika, zestaw może być w dalszym ciągu stosowany, jeśli zwróci się uwagę, żeby połączenie było trwałe i szczelne.
 - NIE usuwać powietrza pozostałego w łączniku.
- Zamocować igłę aplikacyjną do łącznika.
 - NIE usuwać powietrza z łącznika ani z igły aplikacyjnej przed rozpoczęciem właściwego nakładania kleju, gdyż w przeciwnym razie mogłoby to spowodować zatkanie igły.

Podawanie

Przed naniesieniem produktu ARTISS powierzchnię rany należy osuszyć, stosując standardowe techniki (np. wymiana kompresów, gazików, stosowanie urządzeń odsysających). Do osuszania powierzchni nie wolno stosować sprężonego powietrza lub gazu.

- Nałożyć zmieszany roztwór białka klejące - trombina na powierzchnię docelową lub powierzchnie, które mają być sklejone, wolno uciskając tylną część wspólnego tłoka.
- W zabiegach chirurgicznych, które wymagają stosowania minimalnych objętości kleju fibrynowego, zaleca się wyciśnięcie i usunięcie pierwszych kilku kropel produktu.

- Po nałożeniu ARTISS, odczekać co najmniej 3 minuty do osiągnięcia dostatecznej polimeryzacji.

Uwaga: Jeżeli nakładanie składników kleju fibrynowego zostanie przerwane, igła może ulec zatkanie. W takim przypadku igłę aplikacyjną należy wymienić na nową bezpośrednio przed ponownym nałożeniem kleju. Jeśli niedrożne są ujścia łącznika, należy wykorzystać dodatkowy łącznik znajdujący się w opakowaniu.

Aplikacja jest także możliwa przy użyciu innych przyrządów dostarczanych przez BAXTER, które są specjalnie dostosowane do np. nakładania na duże lub trudno dostępne powierzchnie. Stosując tego rodzaju przyrządy do aplikacji, należy dokładnie przestrzegać ich Instrukcji używania.

W celu uzyskania dalszych instrukcji dotyczących przygotowania należy zwrócić się do odpowiedzialnej pielęgniarki lub lekarza.

Nanoszenie produktu za pomocą urządzenia rozpylającego

Regulator ciśnienia powinien być stosowany zgodnie z instrukcją producenta.

Podczas nanoszenia produktu ARTISS za pomocą urządzenia rozpylającego należy przestrzegać ciśnienia oraz odległości od tkanki zgodnie z zaleceniami producenta, jak poniżej:

Zalecane wartości ciśnienia, odległości od tkanki oraz urządzenia rozpylające służące do nanoszenia produktu ARTISS					
	Zestaw rozpylający, który ma być zastosowany	Końcówki aplikatora, które mają być zastosowane	Regulator ciśnienia, który ma być zastosowany	Zalecana odległość od tkanki docelowej	Zalecane ciśnienie rozpylania
Leczenie chirurgiczne rany otwartej tkanki podskórnej	Zestaw rozpylający Tisseel/Artiss	nd.	EasySpray	10–15 cm	1,5–2,0 barów (21,5–28,5 psi)
	Zestaw rozpylający Tisseel/Artiss — opakowanie 10 szt.	nd.	EasySpray		

Podczas rozpylania produktu ARTISS należy monitorować zmiany ciśnienia tętniczego, tętna, nasycenia krwi tętniczej tlenem i końcowo-wydechowego stężenia CO₂ ze względu na możliwość wystąpienia zatoru powietrznego lub gazowego (patrz punkty 4.2 i 4.4).

W przypadku stosowania końcówek pomocniczych z tym produktem, należy postępować zgodnie z instrukcjami używania końcówek.

Usuwanie pozostałości

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Baxter Polska Sp. z o.o.
ul. Kruczkowskiego 8
00-380 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 16281

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.12.2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.04.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

kwiecień 2021