

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ARTISS, oplossingen voor weefsellijm

Diepgevroren

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLINGComponent 1:

Oplossing van adhesieproteïnen	
humaan fibrinogeen	91 mg ¹ /ml (als stolbare proteïne) bereid uit plasma van
menselijke donoren	
aprotinine (synthetisch)	3000 KIE ² /ml

Component 2:

Trombineoplossing	
humane trombine	4 IE ³ /ml bereid uit plasma van menselijke donoren
calciumchloridedihydraat	40 µmol/ml

Eén voorgevulde dubbele cilinderspuit bevat in de ene cilinder 1 ml/2 ml/5 ml diepgevroren oplossing van adhesieproteïnen (met aprotinine) en in de andere cilinder 1 ml/2 ml/5 ml diepgevroren trombineoplossing (met calciumchloridedihydraat), wat samen een totaalvolume van 2 ml/4 ml/10 ml gebruiksklaar product oplevert.

Na menging	1 ml	2 ml	4 ml	10 ml
Component 1: oplossing van adhesieproteïnen				
humaan fibrinogeen (als stolbare proteïne)	45,5 mg	91 mg	182 mg	455 mg
aprotinine (synthetisch)	1500 KIE	3000 KIE	6000 KIE	15 000 KIE
Component 2: trombineoplossing				
humane trombine	2 IE	4 IE	8 IE	20 IE
calciumchloridedihydraat	20 µmol	40 µmol	80 µmol	200 µmol

ARTISS bevat humane factor XIII die samen met humaan fibrinogeen gezuiverd is tot 0,6 – 5 IE/ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossingen voor weefsellijm

Diepgevroren

Kleurloze tot lichtgele en heldere tot lichttroebele oplossingen.

Component 1, oplossing van adhesieproteïnen: pH 6,5 - 8,0

Component 2, trombineoplossing: pH 6,0 - 8,0

¹ Hoeveelheid in een totale proteïneconcentratie van 96 – 125 mg/ml.

² Eén EFE (Europese farmacopee-eenheid) komt overeen met 1800 KIE (kallidinogenase-inactivatoreenheid).

³ De trombineactiviteit wordt berekend met de huidige internationale WGO-standaard voor trombine.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

ARTISS is geïndiceerd als weefsellijm om subcutaan weefsel te hechten/dichten tijdens plastische en reconstructieve chirurgie alsook brandwondenchirurgie, als vervangingsmiddel voor of als hulpmiddel bij hechtingen of staples (zie rubriek 5.1.). Bovendien is ARTISS geïndiceerd als hulpmiddel bij hemostase op subcutane weefseloppervlakken.

4.2. Dosering en wijze van toediening

ARTISS is uitsluitend bestemd voor ziekenhuisgebruik. ARTISS mag alleen worden gebruikt door ervaren chirurgen met een opleiding in het gebruik van ARTISS.

Dosering

De hoeveelheid aan te brengen ARTISS en de frequentie van applicatie moeten altijd worden bepaald op basis van de onderliggende klinische behoeften van de patiënt.

De aan te brengen dosis wordt bepaald door variabelen zoals de aard van chirurgische ingreep, de grootte van het oppervlak, de wijze van beoogde applicatie en het aantal applicaties.

Applicatie van het product moet per patiënt worden aangepast door de behandelende arts. In klinische onderzoeken lagen de individuele doses doorgaans tussen 0,2 en 12 ml. Bij sommige procedures (zoals het dichten van grote brandwondoppervlakken) kunnen grotere hoeveelheden vereist zijn.

De eerste hoeveelheid aan te brengen product op een gekozen anatomische plaats of doeloppervlak moet voldoende zijn om de beoogde plaats van applicatie volledig te bedekken. De applicatie kan, indien nodig, worden herhaald op ieder klein oppervlak dat tevoren nog niet is behandeld. Vermijd echter om ARTISS opnieuw aan te brengen op een reeds bestaand gepolymeriseerd laagje ARTISS; ARTISS hecht zich niet aan een gepolymeriseerd laagje.

Het wordt aanbevolen dat de eerste applicatie de volledige, beoogde plaats van applicatie bedekt.

Als richtlijn voor het dichten van oppervlakken volstaat één verpakking ARTISS van 2 ml (d.w.z. 1 ml oplossing van adhesieproteïnen plus 1 ml trombineoplossing) voor een oppervlak van ten minste 10 cm².

Onmiddellijk nadat ARTISS is aangebracht, moet het huidtransplantaat aan het wondbed gehecht worden. De chirurg heeft 60 seconden om het transplantaat te hanteren en op zijn plaats te brengen voor er polymerisatie optreedt. Nadat de huidflap of het huidtransplantaat op zijn plaats gebracht is, houd u het met lichte druk gedurende ten minste 3 minuten in de gewenste positie om te garanderen dat ARTISS goed stolt en het transplantaat of de flap zich stevig aan het onderliggende weefsel hecht.

De benodigde hoeveelheid ARTISS is afhankelijk van de grootte van het oppervlak dat bedekt moet worden. De oppervlakten die per verpakkingsgrootte ARTISS als spraytoepassing ongeveer bedekt kunnen worden, zijn:

Oppervlakte waarvoor weefseladhesie nodig is	Benodigde verpakkingsgrootte van ARTISS
100 cm ²	2 ml
200 cm ²	4 ml

500 cm ²	10 ml
---------------------	-------

Om overmatige vorming van granulatieweefsel te voorkomen en geleidelijke absorptie van uitgeharde fibrineweefsellijm te verzekeren, mag slechts een dun laagje van het mengsel (oplossing van adhesieproteïnen en trombineoplossing) worden aangebracht.

In klinische onderzoeken is ARTISS niet gebruikt bij personen ouder dan 65 jaar.

Pediatrische populatie

De gegevens die momenteel beschikbaar zijn, worden beschreven in rubriek 5.1. Er kunnen echter geen aanbevelingen over een dosering worden gedaan.

Wijze van toediening

Epileesiaal (plaatselijk) gebruik. Niet injecteren.

Uitsluitend voor subcutaan gebruik. ARTISS wordt niet aanbevolen voor laparoscopische chirurgie, zie ook rubriek 4.4.

Voor optimaal veilig gebruik van ARTISS, dient het product te worden verstoven met een drukregelaar die een maximumdruk van 2,0 bar (29,0 psi) levert.

Voordat ARTISS wordt aangebracht, dient het oppervlak van de wond met standaardtechnieken te worden gedroogd (zoals intermitterende applicatie van kompressen, wattenstaafjes, gebruik van een zuigapparaat). Gebruik geen lucht of gas onder druk om de plaats te drogen.

ARTISS mag uitsluitend gesprayd worden op applicatieplaatsen die zichtbaar zijn.

ARTISS mag alleen worden gereconstitueerd en aangebracht volgens de instructies en met de voor dit product aanbevolen apparatuur (zie rubriek 6.6).

Zie bij aanbrengen via verstuiven de rubrieken 4.4 en 6.6 voor specifieke aanbevelingen voor de vereiste druk en afstand tot het weefsel per chirurgische procedure en lengte van de applicatortips.

4.3. Contra-indicaties

ARTISS is niet geïndiceerd ter vervanging van huidhechtingen die bedoeld zijn om een chirurgische wond te dichten.

ARTISS alleen is niet geïndiceerd voor de behandeling van uitgebreide en hevige arteriële of veneuze bloedingen.

ARTISS mag nooit intravasculair worden aangebracht.

ARTISS is gecontra-indiceerd in geval van overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen (zie ook rubriek '4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik').

De spraytoepassing van ARTISS mag niet worden gebruikt in endoscopische ingrepen. Voor laparoscopie, zie rubriek 4.4.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Uitsluitend voor epileesiaal gebruik. Niet intravasculair aanbrengen.

Er kunnen levensbedreigende trombo-embolische complicaties optreden als het preparaat onbedoeld intravasculair aangebracht is. Injectie van ARTISS in weke delen heeft het risico op lokale weefselbeschadiging tot gevolg.

Voorzichtigheid is geboden wanneer fibrineweefslijm wordt aangebracht met behulp van gas onder druk.

- Een toepassing van lucht of gas onder druk kan een potentieel risico inhouden van lucht- of gasembolie, ruptuur van weefsels, of ingesloten luchtbellen met compressie wat levensbedreigend of fataal kan zijn.
- **ARTISS dient in een dunne laag te worden aangebracht. Overmatige stollingsdikte kan de werkzaamheid van het product en het wondgenezingsproces negatief beïnvloeden.**
- **Gevallen van levensbedreigende/fatale lucht- of gasembolie hebben zich voorgedaan bij gebruik van spraytoestellen met drukregelaar voor het aanbrengen van fibrineweefslijmen. Dit blijkt gerelateerd te zijn aan gebruik van het spraytoestel bij een hogere dan de aanbevolen druk en/of te weinig afstand tot het weefseloppervlak. Het risico blijkt hoger te zijn wanneer weefslijmen worden verstoven met lucht in plaats van met CO₂, en kan daarom niet worden uitgesloten bij ARTISS wanneer het tijdens een operatie in een open wond wordt gesprayd.**
- **Wanneer ARTISS wordt aangebracht met een spraytoestel, dient u een drukwaarde in te stellen die valt in het drukwaardenbereik aanbevolen door de fabrikant van het spraytoestel (zie de tabel in rubriek 6.6 voor drukken en afstanden).**
- **Gebruik ARTISS als spraytoepassing alleen als u nauwkeurig de sprayafstand kunt beoordelen die door de fabrikant wordt aanbevolen. Voorkom verstuiven op kortere dan de aanbevolen afstand. De afstand van de spray tot het weefsel en de druk moeten binnen het bereik liggen dat wordt aanbevolen door de houder van de vergunning voor het op de markt brengen van dit product (zie de tabel in rubriek 6.6 voor druk en afstand).**
- **Bij verstuiwing van ARTISS moeten wijzigingen in bloeddruk, polsslag, zuurstofsaturatie en end tidal CO₂ nauwgezet worden gecontroleerd vanwege het mogelijk optreden van lucht- of gasembolie (zie ook rubriek 4.2).**
- ARTISS mag niet worden gebruikt met het Easy Spray / Spray Set systeem in gesloten lichaamsruimten omwille van ernstige veiligheidsredenen.
- ARTISS wordt niet aanbevolen voor laparoscopisch gebruik.
- Gebruik uitsluitend aanbreng hulpmiddelen met CE-markering voor de toediening van ARTISS.
- Wanneer u tips als accessoire gebruikt bij dit product, moet de gebruikshandleiding van de tips worden gevolgd.

ARTISS is niet geïndiceerd voor hemostase en dichting in situaties waarin een snelle stolling van de weefslijm vereist is. Vooral bij cardiovasculaire procedures waarbij dichting van vasculaire anastomosen beoogd wordt, mag ARTISS niet worden gebruikt.

ARTISS is niet geïndiceerd voor gebruik in neurochirurgie en als hechtingsmiddel voor maag-darmanastomosen of vasculaire anastomosen omdat er geen gegevens beschikbaar zijn die deze indicaties ondersteunen.

Vóór de applicatie van ARTISS moet erop worden toegezien dat delen van het lichaam buiten de aangegeven plaats van applicatie voldoende beschermd/afgedekt zijn om weefseladhesie op ongewenste plaatsen te voorkomen.

Oxycellulosebevattende preparaten kunnen de werkzaamheid van ARTISS verminderen en mogen niet als draagstof gebruikt worden (zie rubriek 6.2).

Polysorbaten kunnen huidallergieën veroorzaken (bijv. uitslag, jeuk).

Zoals bij alle proteïnehoudende producten, kunnen overgevoeligheidsreacties van het allergische type optreden. Mogelijke tekenen van overgevoeligheidsreacties zijn onder meer plaatselijke urticaria, gegeneraliseerde urticaria, gevoel van beklemming op de borst, piepende ademhaling, hypotensie en anafylaxie. Als deze symptomen optreden, moet de applicatie onmiddellijk worden stopgezet.

ARTISS bevat aprotinine. Zelfs bij strikt lokale applicatie bestaat het risico op een anafylactische reactie die gerelateerd is aan de aanwezigheid van aprotinine. Het risico lijkt groter te zijn bij patiënten die reeds eerder hieraan blootgesteld waren, ook al hebben zij het product toen goed verdragen. Daarom moet elk gebruik van aprotinine of aprotininehoudende producten worden geregistreerd in het dossier van de patiënt.

Gezien de structuur van synthetisch aprotinine identiek is aan het boviene aprotinine dient het gebruik van ARTISS bij patiënten met allergieën voor boviene proteïnen met voorzichtigheid geëvalueerd te worden.

In geval van een anafylactische/anafylactoïde reactie of ernstige overgevoeligheidsreactie moet de applicatie worden stopgezet. Verwijder indien mogelijk reeds aangebracht, gepolymeriseerd product van de operatieplaats. Een adequate medische behandeling en voorzieningen dienen aanwezig te zijn voor onmiddellijk gebruik in geval van een anafylactische reactie. Er moeten geavanceerde noodmaatregelen worden genomen. Bij shock moet de medische standaardbehandeling voor shock worden ingesteld.

Selectie van donoren, screening van individuele donaties en plasmapools op specifieke infectiemarkers, en doeltreffende virusinactivatie-/virusverwijderingsstappen in het productieproces behoren tot de standaardmaatregelen om infecties te voorkomen als gevolg van het gebruik van geneesmiddelen bereid uit humaan bloed of plasma. Ondanks deze maatregelen kan het risico op overdracht van ziekteverwekkers niet helemaal worden uitgesloten wanneer geneesmiddelen bereid uit humaan bloed of plasma toegediend worden. Dat geldt tevens voor onbekende of opkomende virussen of andere ziekteverwekkers.

Deze maatregelen worden beschouwd als doeltreffend tegen ingekapselde virussen zoals het humaan immuundeficiëntievirus (hiv), het hepatitis B-virus (HBV) en het hepatitis C-virus (HCV), en tegen het niet-ingekapselde hepatitis-A virus (HAV).

Deze maatregelen kunnen van geringe waarde zijn tegen niet-ingekapselde virussen zoals parvovirus B19. Een parvovirus B19-infectie kan ernstig zijn voor zwangere vrouwen (foetale infectie) en personen met immuundeficiëntie of een verhoogde erythrocytose (zoals hemolytische anemie).

Het wordt ten zeerste aanbevolen de naam en het partijnummer (lot) van het product te noteren, telkens wanneer ARTISS aangebracht wordt bij de patiënt, om zo het verband tussen de patiënt en het partijnummer van het product te behouden.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen formeel onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Zoals vergelijkbare producten of trombineoplossingen kan het product worden gedenatureerd na blootstelling aan oplossingen die alcohol, jood of zware metalen bevatten (zoals antiseptische oplossingen). Dergelijke stoffen moeten zo veel mogelijk worden verwijderd voordat het product aangebracht wordt.

Zie rubriek 4.4 of 6.2 voor stoffen die een invloed kunnen hebben op de prestatie van het product.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

De veiligheid van fibrineweefslijmen/hemostatica voor gebruik tijdens zwangerschap of borstvoeding bij de mens is niet vastgesteld in gecontroleerd klinisch onderzoek.

Experimentele onderzoeken bij dieren zijn niet voldoende om de veiligheid met betrekking tot de voortplanting, de ontwikkeling van het embryo of de foetus, het verloop van de zwangerschap en de peri- en postnatale ontwikkeling te beoordelen.

Daarom mag het product niet worden gebruikt bij vrouwen die zwanger zijn en borstvoeding geven, tenzij strikt noodzakelijk.

Zie rubriek 4.4. voor informatie over besmetting met het parvovirus B19.

De effecten van ARTISS op de vruchtbaarheid zijn niet vastgesteld.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8. Bijwerkingen

Intravasculaire injectie kan leiden tot trombo-embolische incidenten en diffuse intravasale stolling (DIS), en er bestaat ook een risico op anafylactische reacties (zie rubriek 4.4.).

Bij patiënten die behandeld zijn met fibrineweefslijmen/hemostatica, kunnen in zeldzame gevallen overgevoeligheidsreacties of allergische reacties optreden (zoals mogelijk angio-oedeem, branderig en stekend gevoel op de plaats van applicatie, bradycardie, bronchospasme, koude rillingen, dyspneu, blozen, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, plaatselijke urticaria, hypotensie, lusteloosheid, misselijkheid, jeuk, rusteloosheid, tachycardie, gevoel van beklemming op de borst, tintelingen, braken, piepende ademhaling). In geïsoleerde gevallen hebben deze reacties zich verder ontwikkeld tot ernstige anafylaxie. Dergelijke reacties kunnen vooral worden waargenomen wanneer het preparaat herhaaldelijk aangebracht wordt, of gebruikt wordt bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor aprotinine (zie rubriek 4.4.) of een van de andere bestanddelen van het product.

Zelfs als een eerste behandeling met ARTISS goed verdragen is, kan een volgende applicatie van ARTISS of systemische toediening van aprotinine leiden tot ernstige anafylactische reacties.

In zeldzame gevallen kunnen er zich antistoffen tegen componenten van fibrineweefsel ontwikkelen.

Voor veiligheid met betrekking tot overdraagbare ziekteverwekkers, zie rubriek 4.4.

Gevallen van levensbedreigende lucht- of gasembolie hebben zich voorgedaan met het gebruik van spraytoestellen met drukregelaar voor het aanbrengen van fibrineweefslijmen/hemostatische producten. Dit blijkt gerelateerd te zijn aan het gebruik van het spraytoestel met een hogere dan de aanbevolen druk en/of in dichte nabijheid van het weefseloppervlak.

De in de onderstaande tabel samengevatte bijwerkingen zijn gemeld tijdens klinische onderzoeken naar ARTISS en na het in de handel brengen van Baxter fibrineweefselijm (in de bijwerkingentabel aangegeven met een ^p). Bekende frequenties van deze bijwerkingen zijn gebaseerd op een gecontroleerd klinisch onderzoek bij 138 patiënten bij wie huidtransplantaten met ARTISS gefixeerd zijn op geëxideerde brandwonden. Geen van de bijwerkingen die werden waargenomen in het klinische onderzoek is als ernstig geclassificeerd.

De bijwerkingen en hun frequenties zijn hieronder samengevat:

vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet bepaald worden)

Tabel 1 Bijwerkingen		
Systeemorgaanklasse (SOC)	MedDRA-voorkeursterm	Frequentie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huidcyste	soms
	Pruritus	vaak
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Falen van huidtransplantaat	vaak
Vasculaire aandoeningen	Luchtembolie ^P als gevolg van onjuist gebruik van het spraytoestel (zie rubriek 4.4)	niet bekend

^P Bijwerkingen waargenomen na het in de handel brengen van Baxter fibrineweefselijmen.

Klasse-reacties

Andere bijwerkingen gerelateerd aan fibrineweefselijmen/hemostatica zijn onder meer: overgevoeligheidsreacties die zich kunnen uiten als irritatie op de plaats van applicatie, ongemakkelijk gevoel op de borst, rillingen, hoofdpijn, lethargie, rusteloosheid en braken.

Verdere klasse-reacties zijn: Anafylactische reacties, bradycardie, tachycardie, hypotensie, hematoom, dyspneu, misselijkheid, urticaria, blozen, verstoorde genezing, oedeem, pyrexie en seroom.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via :

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9. Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: lokale hemostatica; (combinaties), ATC-code: B02BC30; weefselijmen, ATC-code: V03AK.

ARTISS kan hechtingen of staples vervangen wanneer het gebruikt wordt voor de fixatie van huidtransplantaten op wondoppervlakken die verbrand zijn of op een andere manier beschadigd zijn. ARTISS kan als hulpmiddel worden gebruikt bij hechtingen of staples om huidflappen te hechten en te dichten in gevallen waar ontoereikende resultaten verwacht worden met het gebruik van hechtingen/staples bij postoperatieve hematoom- of seroomvorming.

Het fibrineadhesiesysteem start de laatste fase van fysiologische bloedstolling. Conversie van fibrinogeen in fibrine vindt plaats door splitsing van fibrinogeen in fibrinemonomeren en fibrinopeptiden. De fibrinemonomeren klonteren samen en vormen een fibrinestolsel. Factor XIIIa, die door trombine geactiveerd is uit factor XIII, hecht fibrinedraden vast aan elkaar. Calciumionen zijn vereist voor de conversie van fibrinogeen en het aan elkaar vasthechten van fibrinedraden.

Naarmate de wondgenezing vordert, wordt verhoogde fibrinolytische activiteit geïnduceerd door plasmine en komt de afbraak van fibrine tot fibrineafbraakproducten op gang. Proteolytische afbraak van fibrine wordt geremd door antifibrinolytica. In ARTISS (diepgevroren) is aprotinine aanwezig als antifibrinolyticum om voortijdige afbraak van het stolsel te voorkomen.

Voor de werkzaamheid zijn in-vivo-onderzoeken uitgevoerd met een diemodel dat de situatie bij patiënten sterk benadert. ARTISS bleek werkzaam te zijn bij het dichten van autologe splitskinhuidtransplantaten en gemeshte huidtransplantaten.

In een prospectief, gerandomiseerd, gecontroleerd, multicentrisch, klinisch onderzoek is ARTISS onderzocht voor fixatie van splitskinhuidtransplantaten bij brandwondenpatiënten. Bij elk van de 138 patiënten zijn twee vergelijkbare testplaatsen vastgesteld. Op de ene testplaats is het huidtransplantaat gefixeerd met ARTISS en op de andere testplaats met staples (controle). ARTISS bleek niet inferieur te zijn aan staples voor het primaire werkzaamheidseindpunt; volledige wondsluiting op dag 28 was geëvalueerd door een geblindeerd evaluatorpanel aan de hand van foto's. Dit was bereikt bij 55/127 patiënten (43,3 %) die behandeld zijn met ARTISS (diepgevroren), en bij 47/127 patiënten (37 %) die behandeld zijn met staples.

Voor secundaire eindpunten vertoonde ARTISS op dag 1 een significant lagere incidentie en grootte van hematoom/seroom ($p < 0,0001$ voor zowel incidentie als grootte). Incidentie en oppervlak van transplantaatintegratie op dag 5 en wondsluiting op dag 14 alsook oppervlak van wondsluiting op dag 28 waren niet verschillend. ARTISS was ook superieur aan staples voor patiënttevredenheid ($p < 0,0001$), en patiënten ervaarden met ARTISS significant minder angst voor pijn dan met staples ($p < 0,0001$). Bovendien was ARTISS significant superieur aan staples voor de beoordeling door de onderzoeker van de kwaliteit van transplantaatadhesie, de voorkeur van fixatiemethode en tevredenheid met transplantaatfixatie, en de algemene kwaliteit en snelheid van wondgenezing ($p < 0,0001$).

Zevenendertig (37) pediatrische patiënten tussen 1,1 en 18 jaar oud zijn in dit onderzoek geëvalueerd. Achttien (18) van die patiënten waren 6 jaar of jonger.

In de klinische onderzoeken werd voor pediatrische en volwassen patiënten dezelfde dosering gebruikt.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

ARTISS is uitsluitend bestemd voor epileSIONAAL gebruik. Intravasculaire toediening is gecontra-indiceerd. Daarom zijn er geen intravasculaire farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd bij de mens.

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd met verschillende soorten proefdieren.

Fibrineweefslijmen/hemostatica worden op dezelfde wijze gemetaboliseerd als endogeen fibrine, met name via fibrinolyse en fagocytose.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Voor ARTISS (4 IE trombine/ml) zijn er geen gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek beschikbaar. Er zijn onderzoeken naar toxiciteit uitgevoerd met fibrineweefslijmen die 500 IE trombine/ml bevatten, zoals die representatief zijn voor producten met 4 IE trombine/ml. Onderzoeken naar toxiciteit bij enkelvoudige dosering bij ratten en konijnen hebben niet gewezen op acute toxiciteit van fibrineweefslijm VH S/D (500 IE/ml). Wondgenezingsmodellen bij ratten en konijnen en in-vitroculturen van humane fibroblasten hebben ook aangetoond dat fibrineweefslijm VH S/D (500 IE/ml) goed verdragen wordt.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Component 1: oplossing van adhesieproteïnen

- humanealbumineoplossing;
- L-histidine;
- niacinamide;
- polysorbaat 80 (Tween 80);
- natriumcitraatdihydraat;
- water voor injecties.

Component 2: trombineoplossing

- humanealbumineoplossing;
- natriumchloride;
- water voor injecties.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet met andere geneesmiddelen gemengd worden. Oxylellulosebevattende preparaten kunnen de werkzaamheid van ARTISS verminderen en mogen niet als draagstof gebruikt worden.

6.3. Houdbaarheid

2 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de vriezer en bevroren transporteren (bij $\leq -20^{\circ}\text{C}$). De koudeketen mag vóór bereiding niet worden verbroken.

De spuit bewaren in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Ongeopende, bij kamertemperatuur ontdooide, verpakkingen mogen maximaal 14 dagen bij gecontroleerde kamertemperatuur (niet meer dan $+25^{\circ}\text{C}$) worden bewaard. Niet in de koelkast of opnieuw in de vriezer bewaren na het ontdooien.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

ARTISS wordt geleverd in een voorgevulde dubbele cilinderspuit (polypropyleen) voor eenmalig gebruik afgesloten met beschermdopje verpakt in twee zakken (buiten- en binnenzak), en één instrumentenset, met name twee koppelstukken en vier applicatiecanules.

ARTISS is verkrijgbaar in de volgende verpakkingsgrootten van 1 spuit:

- 2 ml (1 ml humaan fibrinogeen en 1 ml humane trombine)
- 4 ml (2 ml humaan fibrinogeen en 2 ml humane trombine)
- 10 ml (5 ml humaan fibrinogeen en 5 ml humane trombine)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Andere accessoires voor de applicatie van het product zijn verkrijgbaar bij Baxter.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De instructies voor gebruik worden ook beschreven in het gedeelte van de patiëntenbijsluiters bestemd voor artsen en beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Algemeen

- De binnenste zak en inhoud zijn steriel, behalve als de integriteit van de buitenste zak is aangetast.
- De oplossing van adhesieproteïnen en trombineoplossing moeten helder of licht opaalachtig zijn.
- Oplossingen die troebel zijn, verkleurd zijn, neerslag bevatten of andere uiterlijke veranderingen vertonen zoals een niet-vloeibare gel na ontdooiing, mogen niet gebruikt worden.
- Vóór de applicatie van ARTISS moet ervoor worden gezorgd dat alle lichaamsdelen buiten de beoogde applicatiezone voldoende afgedekt zijn om weefseladhesie op ongewenste plaatsen te voorkomen.

Ontdooien van de bevroren vorm

- ARTISS mag niet worden gebruikt tenzij het volledig ontdooid en opgewarmd is (vloeibare tot licht viskeuze consistentie).
- ARTISS mag niet worden blootgesteld aan temperaturen boven 37 °C en mag niet worden opgewarmd in de microgolf.
- De beschermdop van de spuit mag niet worden verwijderd tot het ontdooien en opwarmen is voltooid en de applicatiepunt klaar is om te worden aangebracht.
- Om het verwijderen van de dop van de punt van de spuit te vergemakkelijken, beweegt u de dop voor- en achterwaarts en trekt u dan de beschermdop van de spuit.

Ontdooi en verwarm de voorgevulde spuiten met een van de volgende opties:

Optie 1-Methoden voor snel ontdooien/opwarmen (bereiding in één stap)

- Steriel waterbad*
- Niet-steriel waterbad*
- Warmtekast*

Optie 2-Ontdooien op kamertemperatuur (niet hoger dan 25 °C), gevolgd door opwarmen in een warmtekast (mogelijkheid om tijdelijk te bewaren gedurende maximaal 14 dagen bij temperaturen niet hoger dan +25°C)

1- Methoden voor snel ontdooien/opwarmen

Tabel 2 bevat een overzicht van de snelle ontdooi-/opwarmmethoden.

Tabel 2: methode voor snel ontdooien/opwarmen bij 33 °C – 37 °C

Verpakkingsgrootte	Minimale ontdooi- en opwarmtijden		
	Steriel waterbad (zakken verwijderd)	Niet-steriel waterbad (in zakken)	Warmtekast (in zakken)
2 ml	5 min	15 min	40 min
4 ml	5 min	20 min	50 min
10 ml	10 min	35 min	90 min

Opmerking: Als een waterbad wordt gebruikt, mag de temperatuur niet hoger zijn dan +37°C.

a) Steriel waterbad (aanbevolen manier)

- Verwijder de buitenste zak en breng de voorgevulde spuit verpakt in de binnenzak in de steriele ruimte.
- Verwijder de voorgevulde spuit uit de binnenzak en plaats de spuit onmiddellijk in het steriel water dat is verwarmd tot 33 °C-37 °C en zorg ervoor dat de spuit volledig is ondergedompeld in het water (zie tabel 2 voor de minimale ontdooi- en opwarmtijden).
- Om het gespecificeerde temperatuurbereik te controleren, moet de watertemperatuur worden gecontroleerd met een thermometer. Indien nodig moet het water worden ververs.

b) Niet-steriel waterbad

- Plaats de voorgevulde spuit, verpakt in beide zakken, in een waterbad dat is verwarmd tot 33 °C-37 °C buiten de steriele ruimte en zorg ervoor dat de zakken ondergedompeld blijven in het water (zie tabel 2 voor de minimale ontdooi- en opwarmtijden).
- Verwijder de zakken uit het waterbad na het ontdooien en opwarmen.
- Droog en verwijder de buitenzak af en breng de voorgevulde spuit in de binnenzak over naar de steriele ruimte.

c) Warmtekast

- Plaats de voorgevulde spuit, verpakt in beide zakken, in een warmtekast buiten de steriele ruimte (zie tabel 2 voor de minimale ontdooi- en opwarmtijden).
- Verwijder de buitenzak na het ontdooien/opwarmen in de warmtekast en breng de voorgevulde spuit, in de binnenzak, over naar de steriele ruimte.

2- Ontdooien op kamertemperatuur (niet hoger dan 25 °C), gevolgd door opwarmen in een warmtekast

- Ontdooi de voorgevulde spuit, verpakt in beide zakken, op kamertemperatuur buiten de steriele ruimte (zie tabel 3 voor de minimale ontdooitijden).
- Warm de voorgevulde spuit, verpakt in beide zakken, op in een warmtekast bij 33 °C-37 °C buiten de steriele ruimte (zie tabel 3 voor de minimale ontdooitijden).
- Verwijder de buitenzak na het ontdooien/opwarmen in de warmtekast en breng de voorgevulde spuit, in de binnenzak, over naar de steriele ruimte.

Tabel 3: ontdooien op kamertemperatuur en opwarmen in een warmtekast

Verpakkings-grootte	Minimale ontdooi-/opwarmtijden		
	Ontdooitijden bij kamer-temperatuur (Niet hoger dan 25 °C)	Opwarmtijden in warmtecast (33 °C tot 37 °C)	
2 ml	80 minuten	11 minuten	
4 ml	90 minuten	13 minuten	
10 ml	160 minuten	25 minuten	

Stabiliteit na ontdooien:

Na het **ontdooien en opwarmen op 33 °C - 37 °C** (Opties 1 en 2): het product moet binnen 4 uur worden gebruikt.

Na het **ontdooien bij kamertemperatuur** (Optie 2), mag het product tot 14 dagen wordt bewaard bij temperaturen niet hoger dan 25 °C, op voorwaarde dat het verzegeld blijft in de originele verpakking (beide zakken).

Niet opnieuw in de vriezer of in de koelkast bewaren nadat begonnen is met ontdooien.

Hantering na ontdooien, voor applicatie

Het product moet voor gebruik worden verwarmd tot 33°C - 37°C.

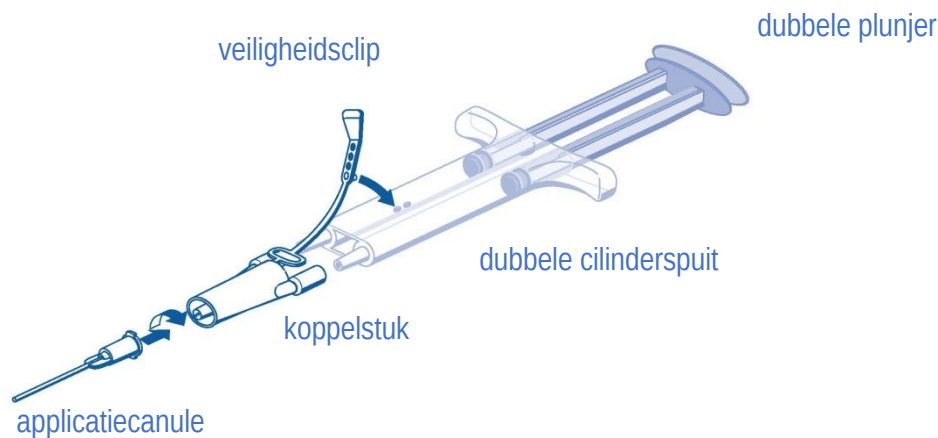
Om de twee oplossingen optimaal te kunnen mengen en optimale polymerisatie van de fibrineweefselijm te bereiken, **dienen beide weefselijmcomponenten op een temperatuur worden gehouden van 33°C – 37°C tot de applicatie.**

De ontdooide oplossing van adhesieproteïnen moet vloeibaar maar enigszins viskeus zijn. Als de oplossing de consistentie heeft van uitgeharde gel, moet de oplossing worden beschouwd als gedenatureerd (mogelijk vanwege een onderbreking van de koudeketen of oververhitting tijdens het opwarmen). In dat geval mag ARTISS NIET worden gebruikt, onder geen enkel beding.

Applicatie zonder sprayen:

Voor de applicatie moet de voorgevulde dubbele cilinderspuit met oplossing van adhesieproteïnen en trombine-oplossing worden bevestigd op een koppelstuk en een applicatiecanule. Beide worden in de set met applicatie-instrumenten geleverd. Dankzij de gemeenschappelijke plunjer van de voorgevulde dubbele cilinderspuit worden gelijke hoeveelheden van beide weefselijmcomponenten door het koppelstuk geleid voordat ze in de applicatiecanule gemengd worden en vervolgens aangebracht worden.

Instructies voor gebruik:



- Ontlucht de spuit volledig vooraleer een applicatieonderdeel te bevestigen.
- Breng het koppelstuk en de veiligheidsclip aan de zijkant van de spuit in lijn met de clipopening.
- Bevestig de conische uiteinden van de dubbele cilinderspuit op het koppelstuk en zorg ervoor dat het geheel stevig vastzit.
 - Zet het koppelstuk vast door de veiligheidsclip aan de voorgevulde dubbele cilinderspuit vast te maken.
 - Als de veiligheidsclip scheurt, gebruikt u het reservekoppelstuk uit de kit.
 - Als dat niet voorhanden is, kunt u de spuit wel nog verder gebruiken maar moet de stevigheid van de verbinding gewaarborgd zijn om het risico op lekkage te voorkomen.
 - Ontlucht het koppelstuk NIET.
- Maak een applicatiecanule vast op het koppelstuk.
 - Ontlucht het koppelstuk of de applicatiecanule NIET voordat u de eigenlijke applicatie start, omdat anders de opening van de canule verstopt kan raken.

Applicatie

Voordat ARTISS wordt aangebracht, dient het oppervlak van de wond met standaardtechnieken gedroogd te worden (zoals intermitterende applicatie van kompressen, wattenstaafjes, gebruik van een zuigapparaat). Gebruik geen perslucht of gas onder druk om het applicatiegebied te drogen.

- Breng het mengsel (oplossing van adhesieproteïnen en trombineoplossing) bij de patiënt aan op de oppervlakken van de te dichten delen van het lichaam door langzaam op de achterkant van de dubbele plunjer te drukken.
- Bij chirurgische ingrepen die een minimale hoeveelheid fibrineweefsel vereisen, wordt het aanbevolen de eerste enkele druppeltjes van het product te verwijderen en te vernietigen.
- Na de applicatie van ARTISS moet u voor een toereikende polymerisatie op minstens 3 minuten rekenen.

Opmerking:

- Als de applicatie van de fibrineweefselcomponenten onderbroken wordt, kan de canule verstopt raken. Vervang in dat geval de applicatiecanule onmiddellijk door een nieuwe voordat u de applicatie hervat. Als de openingen van het verbindingsstuk verstopt zijn, gebruikt u het bijgevoegde reserveverbindingsstuk.

- Applicatie is ook mogelijk met andere door BAXTER geleverde accessoires die vooral geschikt zijn voor bijvoorbeeld applicatie op grote of moeilijk bereikbare oppervlakken. Bij gebruik van deze applicatie-instrumenten moet de gebruiksaanwijzing ervan strikt worden gevolgd.

Raadpleeg de verantwoordelijke verpleegkundige of arts voor meer bereidingsinstructies.

Applicatie met een spraytoestel

De drukregelaar moet worden gebruikt in overeenstemming met de aanbevelingen van de fabrikant.

Wanneer ARTISS wordt aangebracht met een spraytoestel, moet u een drukwaarde en afstand tot het weefsel gebruiken binnen het bereik dat wordt aanbevolen door de fabrikant:

Tabel 4: aanbevolen druk, afstand en toestellen voor verstuiwing van ARTISS						
Chirurgie	Te gebruiken sprayset		Te gebruiken drukregelaa r	Gas	Aanbevolen sprayafstand tot weefsel	Aanbevolen druk voor verstuiwen
Open-wond chirurgie van subcutaan weefsel	Tisseel / Artiss Spray Set		EasySpray	Medische CO ₂ *, perslucht of stikstof	10-15 cm	1,5-2,0 bar (21,8-29,0 psi)
	Tisseel / Artiss Spray Set 10 stuks		EasySpray			

* CO₂ van medische kwaliteit is het voorkeursgas voor applicatie, maar perslucht of stikstof zijn ook aanvaardbare gassen voor toediening van ARTISS bij open chirurgie.

Equivalenten spraytoestellen, bedoeld voor specifiek gebruik met ARTISS, kunnen ook worden gebruikt. Volg bij gebruik van andere spraytoestellen spraytoestellen de gebruikshandleiding die bij het toestel zijn geleverd.

Bij verstuiwing van ARTISS moeten wijzigingen in bloeddruk, polsslag, zuurstofsaturatie en end tidal CO₂ nauwgezet worden gecontroleerd vanwege het mogelijk optreden van lucht- of gasembolie (zie ook rubrieken 4.2 en 4.4).

Wanneer u tips als accessoire gebruikt bij dit product, moet de gebruikshandleiding van de tips worden gevolgd.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Baxter S.A., Bd René Branquart 80, 7860 Lessines, België

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE340961: ARTISS 2 ml.
BE340977: ARTISS 4 ml.
BE340986: ARTISS 10 ml.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 mei 2009.

Datum van laatste verlenging: 23 december 2013.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

08/2025