

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

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.

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

ARTISS is geïndiceerd als weefsellijm om subcutaan weefsel te hechten/dichten tijdens plastische en reconstructieve chirurgie alsmede 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 gepolymeriseerde laag.

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

Voor 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 (28,5 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 fibrineweefselliïm wordt aangebracht met behulp van lucht of 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 fibrineweefselliïmen. 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 weefselliïmen 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 gesprayed.**
- **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 verstuiving 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 wefselfliïm vereist is. Vooral bij cardio-vasculaire 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 moeten niet als draagstof gebruikt worden (zie rubriek 6.2).

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

Zoals bij alle proteïnehoudende producten, kunnen overgevoelighedsreacties van het allergische type optreden. Mogelijke tekenen van overgevoelighedsreacties 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.

Aangezien 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-gekapselde hepatitis A-virus (HAV).

Deze maatregelen kunnen van geringe waarde zijn tegen niet-gekapselde virussen zoals parvovirus B19. Een parvovirus B19-infectie kan ernstig zijn voor zwangere vrouwen (foetale infectie) en personen met immuundeficiëntie of een verhoogde erytropoëse (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 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. Er is ook geen onderzoek bij dieren verricht.

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 fibrineweefsellijmen/hemostatica, kunnen in zeldzame gevallen overgevoelighedsreacties 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 fibrineweefselijm 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 fibrineweefsellijmen/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 geëxcideerde 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 worden bepaald)

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 fibrineweefsellijmen.

Klasse-reacties

Andere bijwerkingen gerelateerd aan fibrineweefsellijmen/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 :

Nederland

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

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; weefsellijmen, 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 (diepgevroren en gelyofiliseerde vorm) bleek werkzaam te zijn bij het dichten van autologe splitskinhuidtransplantaten en gemeshte huidtransplantaten.

In een prospectief, gerandomiseerd, gecontroleerd, multicentrisch, klinisch onderzoek is ARTISS (diepgevroren) 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) pediatrie 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 pediatrie 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

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel 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

Inhoud van de verpakking met PRIMA-spuit:

1 ml, 2 ml of 5 ml oplossing van adhesieproteïnen en 1 ml, 2 ml of 5 ml trombineoplossing in een voorgevulde dubbele cilinderspuit (polypropyleen) voor eenmalig gebruik afgesloten met bescherm dopje verpakt in twee zakken, en één instrumentenset, met name twee koppelstukken en vier applicatiecanules.

of

Inhoud van de verpakking met AST-spuit:

1 ml, 2 ml of 5 ml oplossing van adhesieproteïnen en 1 ml, 2 ml of 5 ml trombineoplossing in een voorgevulde dubbele cilinderspuit (polypropyleen) voor eenmalig gebruik met afgesloten bescherm dopje verpakt in twee zakken, en één instrumentenset, met name één dubbele plunjer, twee koppelstukken en vier applicatiecanules.

Verpakkingsgrootte: 1 (1 x 1 ml + 1 ml, 1 x 2 ml + 2 ml, 1 x 5 ml + 5 ml).

De oplossing van adhesieproteïnen en de trombineoplossing zijn beide afgevuld in een voorgevulde dubbele polypropyleen cilinderspuit voor eenmalig gebruik.

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

- Vóór de applicatie van ARTISS moeten alle lichaamsdelen buiten de beoogde applicatiezone voldoende worden afgedekt om weefseladhesie op ongewenste plaatsen te voorkomen.
- Om te voorkomen dat ARTISS aan handschoenen en instrumenten blijft kleven, moeten die vóór contact worden bevochtigd met een natriumchlorideoplossing.
- 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.
- De vereiste dosis ARTISS is afhankelijk van de grootte van het te bedekken oppervlak.
- Breng de twee componenten van ARTISS NIET apart aan. Beide componenten moeten samen worden aangebracht.
- Stel ARTISS NIET bloot aan temperaturen boven 37°C. NIET opwarmen in de magnetron.
- Het product NIET ontdooien door het in de handen te houden.
- ARTISS mag NIET worden gebruikt als het niet volledig ontdooid is en opgewarmd is tot 33°C – 37°C.
- Verwijder de bescherm dop van de spuit pas nadat het ontdooien en opwarmen is voltooid. Voor PRIMA-spuit: 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 bescherm dop van de spuit.
- Ontlucht de spuit volledig en bevestig vervolgens het koppelstuk en de applicatiecanule.

Instructies voor hantering en bereiding

De binnenste zak en inhoud zijn steriel, behalve als de integriteit van de buitenste zak is aangetast. Plaats, aan de hand van steriele technieken, de steriele binnenzak met inhoud in een steriele ruimte.

De voorgevulde spuit kan met één van de volgende methoden worden ontdooid EN opgewarmd:

1) Snel ontdooien/opwarmen (steriel waterbad) – *aanbevolen manier*

2) Ontdooien/opwarmen in een niet-steriel waterbad

3) Ontdooien/opwarmen in warmte kast

4) De voorgevulde spuit mag ook worden ontdooid en op kamertemperatuur worden bewaard (niet boven 25°C) gedurende maximaal 14 dagen. Opwarming is vereist voorafgaand aan gebruik.

1) Snel ontdooien/opwarmen (steriel waterbad) – *aanbevolen manier*

Het wordt aanbevolen beide weefsellijmcomponenten te ontdooien en op te warmen in een steriel waterbad bij een temperatuur van 33°C – 37°C.

- De temperatuur van het waterbad mag niet meer dan 37°C bedragen. Om het gespecificeerde temperatuurbereik te controleren, moet de watertemperatuur worden gecontroleerd met een thermometer. Indien nodig, moet het water worden verversd.
- Wanneer voor het ontdooien en opwarmen een steriel waterbad wordt gebruikt, moet de voorgevulde spuit uit de zakken worden genomen vóór deze in het steriel waterbad wordt gelegd.

Instructies:

Leg de binnenste zak in de steriele ruimte, haal de voorgevulde spuit uit de binnenste zak en leg deze onmiddellijk in het steriele waterbad. Let erop dat de inhoud van de voorgevulde spuit volledig is ondergedompeld in het water.

Tabel 1: Minimale ontdooi- en opwarmtijden in een steriel waterbad

Verpakkingsgrootte	Minimale ontdooi- en opwarmtijden 33°C – 37°C steriel waterbad Product uit de zakken	
	PRIMA-spuit	AST-spuit
2 ml	5 minuten	5 minuten
4 ml	5 minuten	5 minuten
10 ml	10 minuten	12 minuten

2) Ontdooien/opwarmen in een niet-steriel waterbad

Instructies:

Laat de voorgevulde spuit in beide plastic zakken en plaats deze gedurende de juiste tijd in een waterbad buiten de steriele ruimte (zie tabel 2). Let erop dat de zakken volledig zijn ondergedompeld in het water gedurende de hele ontdooingstijd. Haal de zakken na ontdooing uit het waterbad, droog de buitenzak en plaats de binnenste zak met de voorgevulde spuit in de steriele ruimte.

Tabel 2: Minimale ontdooi- en opwarmtijden bij gebruik van een niet-steriel waterbad

Verpakkingsgrootte	Minimale ontdooi- en opwarmtijden Niet-steriel waterbad, tussen 33 en 37 °C Product in de zakken	
	PRIMA-spuit	AST-spuit
2 ml	15 minuten	30 minuten
4 ml	20 minuten	40 minuten
10 ml	35 minuten	80 minuten

3) Ontdooien/opwarmen in warmtekast

Instructies:

Laat de voorgevulde spuit in beide plastic zakken en plaats deze gedurende de juiste tijd (zie tabel 3) in een warmtekast buiten de steriele ruimte.

Verwijder na het ontdooien/opwarmen de zakken uit de warmtekast, verwijder de buitenzak en plaats de binnenzak met de voorgevulde spuit in een steriele ruimte.

Tabel 3: Minimale ontdooi- en opwarmtijden in een warmtekast

Verpakkingsgrootte	Minimale ontdooi- en opwarmtijden Warmtekast, tussen 33 en 37 °C Product in de zakken	
	PRIMA-spuit	AST-spuit
2 ml	40 minuten	40 minuten
4 ml	50 minuten	85 minuten
10 ml	90 minuten	105 minuten

4) Ontdooien op kamertemperatuur (niet hoger dan 25 °C) VÓÓR opwarmen

Instructies:

Laat de voorgevulde spuit in beide plastic zakken en ontdooi deze gedurende de juiste tijd (zie tabel 4) op kamertemperatuur buiten de steriele ruimte.

Zodra de spuit is ontdooid, warmt u de spuit op in de buitenzak in een warmtekuist om het product op te warmen voor gebruik. Na het ontdooien op kamertemperatuur kan het product (in beide zakken) bij kamertemperatuur maximaal 14 dagen worden bewaard.

Tabel 4: Minimale ontdooitijden bij kamertemperatuur buiten de steriele ruimte en verder opwarmen in een warmtekuist bij 33°C tot 37°C

Verpakkings-grootte	Minimale ontdooitijden bij kamertemperatuur (niet hoger dan 25 °C), gevolgd door aanvullende opwarming, vóór gebruik, in een warmtekuist op 33 °C tot maximaal 37 °C			
	Product in de zakken		Product in de zakken	
	PRIMA-spuit		AST-spuit	
	Ontdooitijden bij kamertemperatuur (niet hoger dan 25 °C)	Opwarmtijden in warmtekuist (33 °C tot 37 °C)	Ontdooitijden bij kamertemperatuur (niet hoger dan 25 °C)	Opwarmtijden in warmtekuist (33 °C tot 37 °C)
2 ml	80 minuten	+ 11 minuten	60 minuten	+ 15 minuten
4 ml	90 minuten	+ 13 minuten	110 minuten	+ 25 minuten
10 ml	160 minuten	+ 25 minuten	160 minuten	+ 35 minuten

Stabiliteit na ontdooien:

Na het **ontdooien en opwarmen** (op temperaturen tussen 33°C en 37°C, via methoden 1, 2 en 3), is de chemische en fysische stabiliteit van het product aangetoond gedurende 4 uur op temperatuur tussen 33°C en 37°C.

Als het product is **ontdooit** bij kamertemperatuur in de ongeopende zak (methode 4), is de chemische en fysische stabiliteit van het product aangetoond gedurende 14 dagen bij temperaturen niet hoger dan 25 °C. Opwarmen tot een temperatuur tussen 33°C en 37°C direct voorafgaand aan het gebruik.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt nadat het is opgewarmd tot een temperatuur tussen 33°C en 37°C, tenzij de methode voor het openen/ontdooien het risico op microbiële contaminatie uitsluit.

Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en bewaarcondities tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

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

Hantering na ontdooien, voor applicatie

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

De oplossing van adhesieproteïnen en trombineoplossing moeten helder of licht opaalachtig zijn. Oplossingen die troebel zijn of neerslag bevatten, mogen niet gebruikt worden. Ontdooide producten moeten vóór gebruik visueel gecontroleerd worden op deeltjes, verkleuring of andere uiterlijke veranderingen. Als een van de bovenstaande kenmerken optreedt, moet u de oplossingen weggooien.

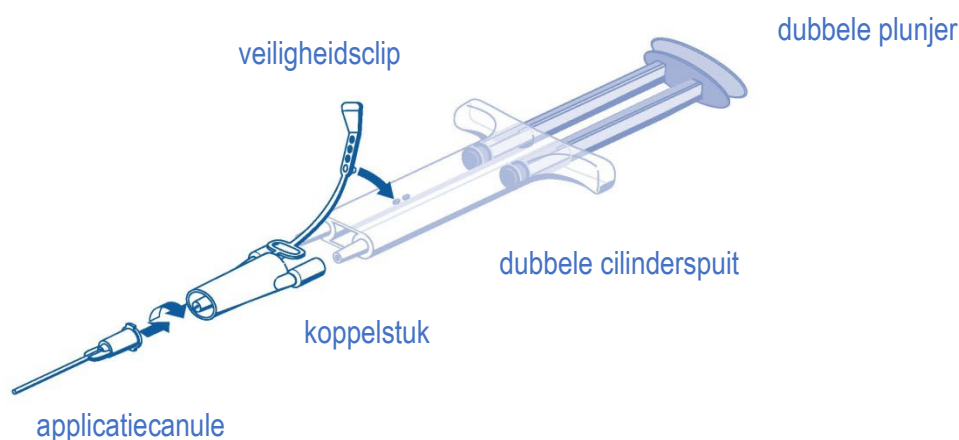
De ontdooide oplossing van adhesieproteïnen moet vloeibaar maar enigszins viskeus zijn. Als de oplossing de consistentie heeft van uitgeharde gel, moet de oplossing worden beschouwd als gedenatureerd (mogelijk vanwege een onderbreking van de koudeketen of oververhitting tijdens het opwarmen). In dat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

- Verwijder kort voor gebruik de spuit uit de zakken.
- ARTISS mag uitsluitend worden gebruikt als het volledig ontdooid en volledig opgewarmd is (vloeibare consistentie).
- Verwijder direct voor applicatie het beschermdopje van de spuit.
Voor de PRIMA-spuit: 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

Applicatie zonder spraven met de PRIMA-spuit:

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 weefsellijmcomponenten door het koppelstuk geleid voordat ze in de applicatiecanule gemengd worden en vervolgens aangebracht worden.

Instructies voor gebruik van de PRIMA-spuit:



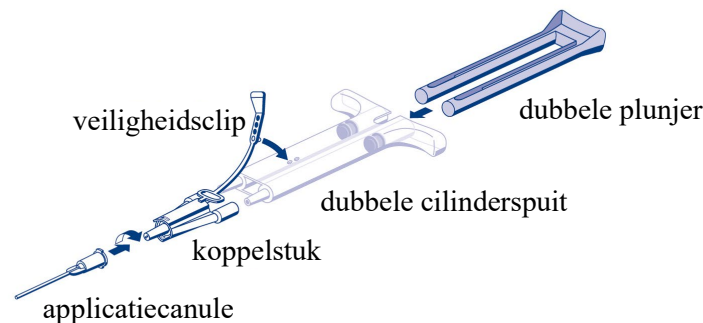
- Ontlucht de spuit volledig vooraleer een applicatieonderdeel te bevestigen.
- Breng het koppelstuk en de veiligheidsclip aan de zijkant van de spuit in lijn met de clipopening.
- Bevestig de conische uiteinden van de dubbele cilinderspuit op het koppelstuk en zorg ervoor dat het geheel stevig vastzit.
 - 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.

of

Applicatie zonder sprayen met de AST-spuit:

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 weefsellijmcomponenten door het koppelstuk geleid voordat ze in de applicatiecanule gemengd worden en vervolgens aangebracht worden.

Instructies voor gebruik van de AST-spuit



- 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 fibrineweefsellijm 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 fibrineweefslijmcomponenten 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 verbindingstuk verstopt zijn, gebruikt u het bijgevoegde reserveverbindingstuk.
- 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.

Verstuiving

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:

Aanbevolen druk, afstand en toestellen voor verstuiving van ARTISS					
	Te gebruiken sprayset	Te gebruiken applicatortips	Te gebruiken drukregelaar	Aanbevolen sprayafstand tot weefsel	Aanbevolen druk voor verstuiven
Open-wond chirurgie van subcutaan weefsel	Tisseel / Artiss Spray Set	n.v.t.	EasySpray	10-15 cm	1,5-2,0 bar (21,5-28,5 psi)
	Tisseel / Artiss Spray Set 10 stuks	n.v.t.	EasySpray		

Bij verstuiving 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 in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd .

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

Baxter B.V., Kobaltweg 49, NL-3542 CE Utrecht, Nederland

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

RVG 100631

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 juni 2010

Datum van laatste verlenging: 23 december 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.8, 6.4, 6.5 en 6.6: 14 april 2021.