

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Artiss roztoky pro tkáňové lepidlo
hluboce zmrazené

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Složka 1:

Roztok lepicího proteinu

Fibrinogenum humanum (jako srážlivý protein)

91 mg¹/ml (vyrobena z plazmy lidských dárců)

Aprotininum (syntetické)

3000 KIU²/ml

Složka 2:

Roztok thrombinu

Thrombinum humanum

4 IU³/ml (vyrobena z plazmy lidských dárců)

Calcii chloridum dihydricum

40 μmol/ml

Jedna předplněná dvoukomorová injekční stříkačka obsahující roztok lepicího proteinu (s aprotininem), hluboce zmrazený 1 ml, 2 ml nebo 5 ml v jedné komoře a roztok thrombinu (s dihydrátem chloridu vápenatého), hluboce zmrazený 1 ml, 2 ml nebo 5 ml v druhé komoře, což dohromady vytvoří celkový objem 2 ml, 4 ml nebo 10 ml přípravku připraveného k použití.

Po smíchání	1 ml	2 ml	4 ml	10 ml
<u>Složka 1: Roztok lepicího proteinu</u>				
Fibrinogenum humanum (jako srážlivý protein)	45,5 mg	91 mg	182 mg	455 mg
Aprotininum (syntetické)	1 500 KIU	3 000 KIU	6 000 KIU	15 000 KIU
<u>Složka 2: Roztok thrombinu</u>				
Thrombinum humanum	2 IU	4 IU	8 IU	20 IU
Calcii chloridum dihydricum	20 μmol	40 μmol	80 μmol	200 μmol

Přípravek Artiss obsahuje lidský koagulační faktor XIII ko-purifikovaný s lidským fibrinogenem v množství 0,6 – 5 IU/ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

1 Obsaženo v celkové koncentraci proteinu 96 - 125 mg/ml

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

3 Aktivita thrombinu je vypočítána pomocí aktuálního mezinárodního standardu WHO pro thrombin.

3. LÉKOVÁ FORMA

Roztoky pro tkáňové lepidlo

Hluboce zmrazené

Bezbarvé až bledě žluté a čiré až mírně zakalené roztoky.

Složka 1: Roztok lepicího proteinu: pH 6,5-8,0

Složka 2: Roztok thrombinu: pH 6,0-8,0

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Artiss je indikován jako tkáňové lepidlo k adhezi/lepení podkožních tkání v plastické, rekonstrukční a popáleninové chirurgii jako náhrada nebo doplněk sutur a svorek (viz bod 5.1). Přípravek Artiss je dále indikován k podpoře hemostázy na povrchu podkožních tkání.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Artiss je určen pouze pro použití v nemocničním zařízení.

Přípravek Artiss smějí používat pouze zkušení chirurgové, kteří byli k jeho použití vyškoleni.

Dávkování:

Množství přípravku Artiss, které je třeba aplikovat, a četnost aplikace mají být vždy přizpůsobeny zjištěným klinickým potřebám pacienta.

Dávka, kterou je třeba aplikovat, se řídí proměnnými faktory, které mimo jiné zahrnují typ chirurgického výkonu, velikost plochy, zamýšlený způsob aplikace a počet aplikací.

Podání přípravku musí být individualizováno ošetřujícím lékařem. V klinických studiích bylo individuální dávkování typicky v rozsahu 0,2 – 12 ml. Při některých procedurách (např. uzavírání rozsáhlých popálených povrchů) mohou být potřebné větší objemy.

Počáteční množství přípravku k aplikaci na zvolenou anatomickou oblast nebo cílový povrch má být dostatečné pro úplné pokrytí místa zamýšlené aplikace. Aplikaci lze v případě potřeby opakovat na všechny malé plochy, které nebyly dříve ošetřeny. Avšak vyhněte se opakovanému použití přípravku Artiss na již existující polymerizovanou vrstvu přípravku, protože přípravek Artiss nepřilne k polymerizované vrstvě.

Při prvním použití se doporučuje pokrýt celou zamýšlenou aplikační plochu.

Při aplikaci lepidla na povrchy je 1 balení přípravku Artiss 2 ml (tj. 1 ml roztoku lepicího proteinu plus 1 ml roztoku thrombinu) dostatečné pro pokrytí oblasti minimálně 10 cm².

Kožní štěp má být přiložen na ránu okamžitě po aplikaci přípravku Artiss. Chirurg má až 60 sekund na manipulaci a umístění štěpu, než dojde k polymerizaci. Po umístění kožní řasy nebo štěpu se přidržují jemným tlakem po dobu alespoň 3 minut v požadovaném místě, aby bylo zajištěno správné umístění přípravku Artiss a pevné přilnutí kožní řasy nebo štěpu k okolní tkáni.

Požadované množství přípravku Artiss závisí na velikosti plochy, která má být pokryta. Přibližné plochy povrchu, které pokryje každé balení přípravku Artiss aplikací sprejem jsou:

Přibližná plocha vyžadující tkáňovou adhezenci	Požadovaná velikost balení přípravku Artiss
100 cm ²	2 ml
200 cm ²	4 ml
500 cm ²	10 ml

Pro prevenci nadměrné tvorby granulační tkáně a pro zajištění postupné absorpce ztuhlého fibrinového lepidla je třeba aplikovat pouze tenkou vrstvu smíchaných roztoků lepicího proteinu a roztoku thrombinu.

V klinických studiích nebyl přípravek Artiss podáván pacientům > 65 let.

Pediatrická populace

Současné dostupné informace jsou popsány v bodě 5.1, ale doporučení pro dávkování přípravku nejsou stanovena.

Způsob podání

Epilezionální (topické) podání. Neinjikujte.

Pouze pro subkutánní podání. Přípravek Artiss nemá být používán v laparoskopické chirurgii, viz také bod 4.4.

Aby bylo zajištěno optimální bezpečné použití přípravku Artiss, je třeba jej aplikovat sprejem pouze pomocí regulátoru tlaku, který dodává tlak maximálně 2,0 bar (28,5 psi).

Před aplikací přípravku Artiss je třeba standardním způsobem osušit povrch rány (např. aplikací intermitentní komprese, tampóny či použitím sacích zařízení). K vysoušení rány nepoužívejte stlačený vzduch nebo plyn.

Přípravek Artiss se smí sprejovat pouze na viditelná aplikační místa.

Přípravek Artiss má být rekonstituován a aplikován v souladu s příslušnými pokyny a zařízeními doporučenými pro tento přípravek (viz bod 6.6).

Specifická doporučení pro aplikaci spreje ohledně požadovaného tlaku a vzdálenosti od tkáně v závislosti na chirurgické proceduře a délce hrotů aplikátorů jsou uvedena v bodech 4.4 a 6.6.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Artiss není indikován k náhradě kožních stehů k uzavření chirurgické rány.

Přípravek Artiss samotný není určen k léčbě masivního a rychlého arteriálního nebo venózního krvácení.

Přípravek Artiss se nikdy nesmí aplikovat intravaskulárně.

Přípravek Artiss je kontraindikovaný v případě hypersenzitivity na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku uvedenou v bodu 6.1 (viz také bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Aplikace sprejování přípravku Artiss se nesmí používat u endoskopických zákroků. Pro laparoskopii viz bod 4.4.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pouze epilezionální podání. Neaplikujte intravaskulárně. V případě neúmyslné intravaskulární aplikace přípravku mohou nastat život ohrožující tromboembolické komplikace. Injekce přípravku Artiss do měkkých tkání s sebou nese riziko místního poškození tkáně.

Opatrnost je třeba při aplikaci fibrinového lepidla pomocí stlačeného vzduchu nebo plynu.

- Aplikace stlačeným vzduchem nebo plynem je spojena s potenciálním rizikem vzduchové nebo plynové embolie, protržení tkáně nebo zachycení plynu s kompresí, která může být život ohrožující nebo fatální.
- **Přípravek Artiss aplikujte v tenké vrstvě. Nadměrná tloušťka sraženiny může negativně ovlivnit účinnost přípravku i průběh léčebného procesu.**
- **Při použití sprejovacích zařízení, která k podávání fibrinových tkáňových lepidel využívají regulátor tlaku, se objevily život ohrožující / fatální případy vzduchové nebo plynové embolie. Tyto události zřejmě souvisely s použitím sprejovacího zařízení při vyšších než doporučených tlacích a/nebo v těsné blízkosti povrchu tkáně. Ve srovnání s použitím CO₂ se riziko při sprejování fibrinových tkáňových lepidel za použití vzduchu zdá být vyšší a z tohoto důvodu jej nelze při sprejování přípravku Artiss při chirurgickém zákroku na otevřené ráně vyloučit.**
- **Při aplikaci přípravku Artiss pomocí sprejovacího zařízení se ujistěte, že používáte tlak v rozmezí doporučeném výrobcem tohoto zařízení (tlaky a vzdálenosti viz tabulka v bodě 6.6).**
- **Aplikace přípravku Artiss sprejováním se má používat pouze v situacích, kdy lze přesně změřit sprejovací vzdálenost; ta musí být v souladu s doporučeními výrobce. Nesprejujte blíže než z doporučené vzdálenosti. Sprejovací vzdálenost od tkání a tlak musí být v rozmezích doporučených Držitelem tohoto přípravku (tlak a vzdálenost viz tabulka v bodě 6.6).**
- **Kvůli riziku výskytu vzduchové nebo plynové embolie je třeba během sprejování přípravku Artiss hlídat, zda u pacienta nedochází ke změnám krevního tlaku, pulzu, saturace kyslíkem nebo obsahu CO₂ ve vzduchu na konci výdechu (viz také bod 4.2).**
- Zdravotnický prostředek EasySpray / sprejovací zařízení se nesmí ze závažných bezpečnostních důvodů použít k aplikaci přípravku Artiss místech organismu, která jsou špatně přístupná.
- Přípravek Artiss se nedoporučuje pro laparoskopické použití
- Přípravek Artiss podávejte pouze zdravotnickými prostředky se značkou CE.
- Při používání doplňkového příslušenství k tomuto přípravku se musí dodržovat jejich pokyny k použití.

Přípravek Artiss není indikován k hemostáze nebo lepení v situacích, kdy je vyžadována rychlá koagulace lepidla. To platí zvláště při kardiovaskulárních operacích, kdy se uzavírání cévních anastomóz přípravkem Artiss nemá používat.

Přípravek Artiss není indikován pro použití v neurochirurgii a jako podpora sutur při gastrointestinálních nebo cévních anastomózách, protože nejsou k dispozici údaje podporující tyto indikace.

Před podáním přípravku Artiss musí být části těla mimo místo aplikace dostatečně chráněny/zakryty, aby se předešlo tkáňové adhezi na nežádoucích místech.

Přípravky obsahující oxidovanou celulózu mohou snížit účinek přípravku Artiss a nemají být používány jako nosný materiál (viz bod 6.2).

Polysorbáty mohou způsobit kožní alergii (např. vyrážka, svědění).

Podobně jako u jiných přípravků obsahujících proteiny se může objevit hypersenzitivní reakce alergického typu. Příznaky hypersenzitivních reakcí mohou zahrnovat vyrážku, generalizovanou kopřivku, tlak na hrudi, sípání, hypotenzi a anafylaxi. Pokud se vyskytnou tyto příznaky, podávání přípravku musí být okamžitě přerušeno.

Přípravek Artiss obsahuje aprotinin. I v případě přísně lokální aplikace existuje riziko anafylaktické reakce spojené s přítomností aprotininu. Riziko se zdá být vyšší v případech, kdy došlo k předchozí expozici, i pokud byla dobře tolerována. Proto je nutné zaznamenat jakékoli použití aprotininu nebo přípravků obsahujících aprotinin do dokumentace pacienta.

Syntetický aprotinin je strukturálně identický s aprotininem hovězím, a proto by použití přípravku Artiss u pacientů alergických na hovězí proteiny mělo být pečlivě zváženo.

V případě anafylaktických/anafylaktoidních nebo závažných hypersenzitivních reakcí musí být podávání přerušeno. Pokud je to možné, již aplikovaný polymerovaný přípravek se má odstranit z operační rány. V případě anafylaktické reakce musí být přijato odpovídající lékařské ošetření a záchranná opatření.

V případě šoku musí být zahájena standardní protišoková léčba.

Standardní opatření zabraňující přenosu infekce v souvislosti s používáním léčivých přípravků vyrobených z lidské krve nebo plazmy zahrnují pečlivý výběr dárců, testování jednotlivých odběrů krve a plazmatických poolů na specifické ukazatele infekce a zařazení účinných výrobních postupů deaktivace/odstranění virů. Přesto nemůže být možnost přenosu infekce při podávání léčivých přípravků vyráběných z lidské krve nebo plazmy zcela vyloučena. To platí i pro jakékoli neznámé nebo vznikající viry nebo jiné patogeny.

Přijatá opatření jsou považována za účinná proti obaleným virům, jako je virus lidské imunodeficience HIV, virus hepatitidy typu B (HBV) a virus hepatitidy typu C (HCV) a proti neobalenému viru hepatitidy typu A (HAV).

Omezený účinek mohou mít tato opatření u neobalených virů, jako je parvovirus B19. Infekce parvovirem B19 může být závažná pro těhotné ženy (infekce plodu) a pro jedince s imunodeficiencí nebo se zvýšenou erytropoézou (např. hemolytická anémie).

Při každém podání přípravku Artiss pacientovi se důrazně doporučuje zaznamenat název a číslo šarže přípravku, aby bylo možné zpětně dohledat údaje o použité šarži.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Formální studie interakcí nebyly provedeny.

Stejně jako podobné přípravky nebo roztoky thrombinu může být přípravek denaturován po expozici s roztoky obsahujícími alkohol, jód nebo těžké kovy (např. antiseptické roztoky). Před aplikací přípravku je třeba tyto látky odstranit v maximální možné míře.

Látky, které mohou ovlivňovat účinnost přípravku, viz bod 4.4 nebo 6.2.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Bezpečnost použití fibrinových lepidel/hemostatik během těhotenství a kojení nebyla ověřena v kontrolovaných klinických studiích. Studie u zvířat rovněž nebyly prováděny.

Proto má být přípravek podáván těhotným a kojícím ženám, jen pokud je to jednoznačně potřebné.

Informace o infekci parvovirem B19 viz bod 4.4.

Účinky přípravku Artiss na fertilitu nebyly stanoveny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Intravaskulární podání může vést k tromboembolickým příhodám a diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC) a existuje také riziko anafylaktické reakce (viz bod 4.4).

U pacientů léčených fibrinovými lepidly/hemostatiky může vzácně dojít ke vzniku hypersenzitivních nebo alergických reakcí (které mohou zahrnovat angioedém, pálení a podráždění v místě aplikace, bradykardii, bronchospasmus, třesavku, dušnost, zrudnutí, generalizovanou kopřivku, bolest hlavy, vyrážku, hypotenzi, letargii, nauzeu, svědění, neklid, tachykardii, tlak na hrudi, brnění, zvracení, sípání).

V ojedinělých případech mohou tyto reakce progredovat až v těžkou anafylaxi. Takové reakce se mohou objevit zvláště v případech, je-li přípravek použit opakovaně nebo při podání pacientům se známou přecitlivělostí na aprotinin (viz bod 4.4) nebo na jakoukoli další složku přípravku.

I když byla první léčba přípravkem Artiss dobře tolerována, následné podání přípravku Artiss nebo systémové podání aprotininu může vyústit v závažné anafylaktické reakce.

Vzácně se mohou vytvořit protilátky proti složkám fibrinového lepidla.

Informace o bezpečnosti vzhledem k přenosným agens viz bod 4.4.

K život ohrožující vzduchové nebo plynové embolii došlo při použití sprejovacího zařízení s regulátorem tlaku pro podávání tkáňového lepidla / hemostatických přípravků. Zdá se, že tato příhoda zřejmě souvisí s používáním sprejovacího zařízení ve vyšších než doporučených tlacích anebo z těsné blízkosti od povrchu tkáně.

Níže jsou shrnuty nežádoucí účinky hlášené z klinických studií s přípravkem Artiss a z post-marketingové zkušenosti s fibrinovými lepidly společnosti Baxter (označené symbolem ^p v tabulce nežádoucích účinků). Známé četnosti výskytu těchto nežádoucích účinků jsou založeny na kontrolované klinické studii u 138 pacientů, u nichž byl přípravek Artiss použit k fixaci kožních štěpů na excidované popáleninové rány. Žádná z reakcí pozorovaných v průběhu klinické studie nebyla klasifikována jako závažná.

Nežádoucí účinky a jejich četnosti jsou shrnuty níže:

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($> 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Tabulka 1 Nežádoucí účinky		
Třídy orgánových systémů (TOS)	Preferovaný termín dle MedDRA	Četnost
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Dermální cysta	Méně časté
	Pruritus	Časté
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Odhojení kožního štěpu	Časté
Cévní poruchy	Vzduchová embolie ^p při nevhodném použití sprejovacího zařízení (viz bod 4.4)	Není známo

^p Nežádoucí reakce pozorované v průběhu post marketingové zkušenosti s fibrinovými lepidly společnosti Baxter.

Reakce třídy

Následující nežádoucí účinky spojené s podáním přípravků třídy fibrinových lepidel/hemostatik zahrnují: hypersenzitivitní reakce, které se mohou projevit jako podráždění v místě aplikace, hrudní diskomfort, třesavku, bolest hlavy, letargii, neklid a zvracení.

Další reakce třídy jsou: anafylaktická reakce, bradykardie, tachykardie, hypotenze, hematom, dyspnoe, nauzea, kopřivka, zrudnutí, porucha hojení, edém, pyrexie a seróm.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9. Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: lokální hemostatika, kombinace ATC kód: B02BC30; tkáňová lepidla, ATC kód: V03AK

Přípravek Artiss může nahradit sutury nebo svorky při fixaci kožních štěpů na popáleninové nebo jiné rány. Přípravek Artiss může být používán jako doplněk sutur nebo svorek k adhezi kožních implantátů v případech, kdy se předpokládá dosažení neuspokojivých výsledků sutur/svorek z hlediska pooperačního hematomu nebo tvorby seromu.

Systém adheze fibrinu zahajuje poslední fázi fyziologického srážení krve. K přeměně fibrinogenu na fibrin dochází rozštěpením fibrinogenu na fibrinové monomery a fibrinopeptidy. Fibrinové monomery agregují a vytvářejí fibrinovou sraženinu. Faktor XIIIa, který vzniká aktivací faktoru XIII thrombinem, zesítovává fibrin. K přeměně fibrinogenu a k zesíťování fibrinu jsou zapotřebí kalciové ionty.

V dalším průběhu hojení rány zvyšuje plazmin fibrinolytickou aktivitu a je zahájen rozklad fibrinu na fibrinové degradační produkty. Proteolytická degradace fibrinu je inhibována antifibrinolytiky. Aprotinin je přítomen v přípravku Artiss (zmrazeném) jako antifibrinolytikum k prevenci předčasné degradace sraženiny.

K hodnocení účinnosti byly použity studie *in vivo* na zvířecích modelech imitující situaci u pacientů. Přípravek Artiss (zmrazená a lyofilizovaná forma) prokázal účinnost při lepení autologních listových kožních štěpů a síťových štěpů.

U přípravku Artiss (zmrazeného) byla studována fixace oddělených listových kožních štěpů u pacientů s popáleninami v prospektivní randomizované kontrolované multicentrické klinické studii. U každého ze 138 pacientů byla zvolena dvě porovnatelná testovací místa. Na jednom testovaném místě byl kožní štěp fixován pomocí přípravku Artiss a na druhém místě byl fixován pomocí svorek (kontrolní skupina). U přípravku Artiss bylo prokázáno, že nemá horší vlastnosti než svorky z hlediska primárního cíle účinnosti, tj. úplného uzavření rány po 28 dnech hodnoceného zaslepeným panelem hodnotitelů dle fotografií. Toho bylo dosaženo u 55/127 pacientů (43%) léčených přípravkem ARTISS (zmrazeným) a 47/127 pacientů (37%) ošetřených svorkami.

Z hlediska sekundárních cílů prokázal přípravek Artiss výrazně nižší výskyt a velikost hematomu/seromu ve dni 1 ($p < 0,0001$ pro výskyt a rovněž pro velikost). Výskyt a oblast pokrytí štěpem 5. den a uzavření rány 14. den, stejně jako oblast uzavření rány 28. den, nebyly odlišné. Přípravek Artiss byl rovněž lepší než svorky z pohledu spokojenosti pacienta ($p < 0,0001$), pacienti také pociťovali výrazně menší strach z bolesti při použití přípravku Artiss než při použití svorek ($p < 0,0001$). Navíc byl přípravek Artiss výrazně lepší než svorky z pohledu zkoušejícího při hodnocení kvality přilnavosti, preferované metody fixace a spokojenosti s fixací štěpu, celkové kvality hojení a celkové rychlosti hojení ($p < 0,0001$).

Třicet sedm (37) pediatrických pacientů ve věku 1,1–18 let byly hodnoceny v této studii. Z nich osmnáct (18) pacientů bylo ve věku 6 let a mladší.

Dávkování používané v průběhu klinické studie bylo stejné pro pediatrické i dospělé pacienty.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Přípravek Artiss se používá výhradně epilezionálně. Intravaskulární podání je kontraindikováno. Intravaskulární farmakokinetické studie nebyly proto u lidí prováděny.

Farmakokinetické studie u různých druhů laboratorních zvířat nebyly prováděny.

Fibrinová lepidla/hemostatika jsou metabolizována stejným způsobem jako endogenní fibrin, tedy fibrinolýzou a fagocytózou.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nejsou k dispozici předklinické údaje o bezpečnosti přípravku ARTISS (thrombin 4 IU/ml). Studie toxicity byly prováděny s fibrinovými lepidly obsahující thrombin v koncentraci 500 IU/ml, které jsou reprezentativní pro přípravky obsahující thrombin v koncentraci 4 IU/ml. Studie toxicity jedné dávky u potkanů a králíků neprokázaly akutní toxicitu fibrinového lepidla VH S/D (500 IU/ml). Dobrá snášenlivost fibrinového lepidla VH S/D (500 IU/ml) byla prokázána na modelech hojení ran u potkanů a králíků a *in vitro* na kulturách lidských fibroblastů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Složka 1: Roztok lepicího proteinu

Lidský albumin
Histidin
Nikotinamid
Polysorbát 80
Dihydrát natrium-citrátu
Voda pro injekci

Složka 2: Roztok thrombinu

Lidský albumin
Chlorid sodný
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky. Přípravky obsahující jako nosný materiál hyetelosu mohou snížit účinek přípravku Artiss a nemají být používány.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte a převázejte zmrazené (při ≤ -20 °C) bez přerušení až do přípravy k použití.

Uchovávejte injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Neotevřená balení, rozmrazená při pokojové teplotě, je možné uchovávat až po dobu 14 dní při kontrolované pokojové teplotě (nepřesahující +25 °C). Po rozmrazení znovu nezmrazujte a nevracejte do chladničky.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Obsah balení s PRIMA injekční stříkačkou:

1 ml, 2 ml nebo 5 ml roztoku lepicího proteinu a 1 ml, 2 ml nebo 5 ml roztoku thrombinu v předplněné jednorázové dvoukomorové injekční stříkačce (polypropylen), uzavřené krytem, balené do dvou vaků a jedno příslušenství sestávající se ze 2 spojovacích částí a 4 aplikačních kanyl.

nebo

Obsah balení s AST injekční stříkačkou:

1 ml, 2 ml nebo 5 ml roztoku lepicího proteinu a 1 ml, 2 ml nebo 5 ml roztoku thrombinu v předplněné jednorázové dvoukomorové injekční stříkačce (polypropylen), uzavřené krytem, balené do dvou vaků a jedno příslušenství sestávající se z jednoho dvojitého pístu injekční stříkačky, 2 spojovacích částí a 4 aplikačních kanyl.

Velikost balení 1 kus (1 x 1 ml + 1 ml, 1 x 2 ml + 2 ml, 1 x 5 ml + 5 ml).

Roztok lepicího proteinu a roztok thrombinu jsou obsaženy v předplněné jednorázové dvoukomorové injekční stříkačce z polypropylenu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Další příslušenství pro aplikaci přípravku je možné získat od společnosti BAXTER.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Návod k použití je také popsán v příbalové informaci v části informací určených pro zdravotnický personál.

Obecné

- Před podáním přípravku Artiss zakryjte všechny části těla, které se nenacházejí v požadované oblasti aplikace, aby nedošlo k přilnutí ke tkáni na nežádoucích místech.
- K prevenci přilnutí přípravku ARTISS na rukavice a nástroje tyto před kontaktem navlhčete roztokem chloridu sodného.
- Návod pro aplikaci tkáňového lepidla na povrchy: 1 balení přípravku Artiss 2 ml (tj. 1 ml roztoku lepicího proteinu plus 1 ml roztoku thrombinu) je dostatečné pro pokrytí oblasti minimálně 10 cm².
- Potřebná dávka závisí na velikosti povrchu, který je třeba pokrýt.
- Jednotlivé komponenty přípravku Artiss NEAPLIKUJTE odděleně. Obě komponenty se musí aplikovat společně.
- NEVYSTAVUJTE přípravek Artiss teplotám nad 37 °C. NEVKLÁDEJTE přípravek do mikrovlnné trouby.
- NEROZMRAZUJTE přípravek držení v ruce.
- Přípravek Artiss použijte až po úplném rozmrazení a zahřátí na 33 °C – 37 °C.

- Ochranný kryt injekční stříkačky sejměte až po úplném dokončení rozmrazování a zahřívání. Pro PRIMA injekční stříkačku: Kryt z injekční stříkačky snáze sejmete, když jím budete střídavě pohybovat vpřed a vzad a poté ochranný kryt z injekční stříkačky stáhnete.
- Vytlačte z injekční stříkačky veškerý vzduch, poté na spojovací část nasadíte aplikační kanylu.

Návod k manipulaci a přípravě

Vnitřní vak a jeho obsah jsou sterilní, pokud nedošlo k porušení integrity vnějšího obalu. Za použití sterilní metody přeneste sterilní vnitřní sáček a obsah do sterilního pole.

Injekční stříkačka připravená k použití může být rozmrazena a zahřáta jedním z následujících způsobů:

1. **Rychlé rozmrazování/zahřívání (sterilní vodní lázeň) – Doporučená metoda**
2. Rozmrazování/zahřívání v nesterilní vodní lázni
3. Rozmrazování/zahřívání v inkubátoru
4. Injekční stříkačka připravená k použití může být také rozmrazena a uchovávána při pokojové teplotě (nepřesahující 25 °C) až po dobu 14 dní. Před použitím je nutné přípravek zahřát.

1) **Rychlé rozmrazování/zahřívání (sterilní vodní lázeň) – Doporučená metoda:**

Doporučuje se rozmrazit a zahřát obě složky lepidla za použití sterilní vodní lázně při teplotě 33 – 37 °C.

- Teplota vodní lázně nesmí přesáhnout 37 °C. Ke kontrole rozmezí teplot vodní lázně použijte teploměr a v případě potřeby vodu vyměňte.
- Pokud používáte k rozmrazení a zahřátí sterilní vodní lázeň, má být předplněná injekční stříkačka vyňata z vaků předtím, než ji vložíte do sterilní vodní lázně.

Pokyny:

Přeneste vnitřní vak do sterilního pole, vyjměte injekční stříkačku připravenou k použití z vnitřního vaku a umístěte ji přímo do sterilní vodní lázně. Ujistěte se, že obsah injekční stříkačky připravené k použití je zcela ponořen ve vodě.

Tabulka 1: Minimální časy rozmrazování a zahřívání pomocí sterilní vodní lázně

Velikost balení	Minimální časy rozmrazování/zahřívání 33 °C až 37 °C, sterilní vodní lázeň Přípravek bez vaků	
	PRIMA injekční stříkačka	AST injekční stříkačka
2 ml	5 minut	5 minut
4 ml	5 minut	5 minut
10 ml	10 minut	12 minut

2) **Rozmrazování / zahřívání v nesterilní vodní lázni**

Pokyny:

Ponechte injekční stříkačku připravenou k použití v obou vacích a umístěte ji na příslušnou dobu do vodní lázně mimo sterilní pole (viz tabulka 2). Zajistěte, aby vaky zůstaly po celou dobu rozmrazování ponořené ve vodě. Po rozmrazení vyjměte vaky z vodní lázně, osušte vnější vak a přeneste vnitřní vak s injekční stříkačkou připravenou k použití do sterilního pole.

Tabulka 2: Minimální časy rozmrazování a zahřívání pomocí nesterilní vodní lázně

Velikost balení	Minimální časy rozmrazování/zahřívání 33 °C až 37 °C, nesterilní vodní lázeň Přípravek ve vacích	
	PRIMA injekční stříkačka	AST injekční stříkačka
2 ml	15 minut	30 minut
4 ml	20 minut	40 minut
10 ml	35 minut	80 minut

3) Rozmrazování/zahřívání v inkubátoru:**Pokyny:**

Ponechte injekční stříkačku připravenou k použití v obou vacích a umístěte ji na příslušnou dobu do inkubátoru mimo sterilní pole (viz tabulka 3). Po rozmrazení / zahřátí vyjměte vaky z inkubátoru, sejměte vnější vak a přeneste vnitřní vak s injekční stříkačkou připravenou k použití do sterilního pole.

Tabulka 3: Minimální časy rozmrazování a zahřívání v inkubátoru

<u>Velikost balení</u>	Minimální časy rozmrazování/ zahřívání 33 °C až 37 °C, inkubátor Přípravek ve vacích	
	PRIMA injekční stříkačka	AST injekční stříkačka
2 ml	40 minut	40 minut
4 ml	50 minut	85 minut
10 ml	90 minut	105 minut

4) Rozmrazování při pokojové teplotě (nepřesahující 25 °C) PŘED zahříváním:

Pokyny:

Ponechte injekční stříkačku připravenou k použití v obou vracích a rozmrazujte ji při pokojové teplotě po příslušnou dobu mimo sterilní pole (viz tabulka 4). Po rozmrazení ji ve vnějším vaku zahřejte v inkubátoru, aby byl přípravek připraven k použití.

Po rozmrazení při pokojové teplotě je maximální doba, po kterou může být přípravek uchováván (v obou vracích) při pokojové teplotě 14 dní.

Tabulka 4: Minimální časy rozmrazování při pokojové teplotě mimo sterilní pole a časy následného zahřívání v inkubátoru při teplotě 33 °C až 37 °C

Velikost balení	Minimální časy rozmrazování přípravku při pokojové teplotě (do 25 °C) následované dodatečným zahříváním před použitím v inkubátoru při teplotě 33 °C až maximálně 37 °C			
	Přípravek v e vracích			
	PRIMA injekční stříkačka		AST injekční stříkačka	
	Rozmrazování při pokojové teplotě (do 25 °C)	Zahřívání v inkubátoru (33 – 37 °C)	Rozmrazování při pokojové teplotě (do 25 °C)	Zahřívání v inkubátoru (33– 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

Stabilita po rozmrazení

Po **rozmrazení a zahřátí** (při teplotách mezi 33 °C a 37 °C, metody 1, 2 a 3) byla chemická a fyzikální stabilita přípravku prokázána po dobu 4 hodin při 33 °C až 37°C.

Pro přípravek **rozmrazený** při pokojové teplotě v neotevřeném vaku (metoda 4) byla chemická a fyzikální stabilita přípravku prokázána po dobu 14 dní při teplotách do 25 °C. Těsně před použitím zahřejte na 33 °C až 37 °C.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření/rozmrazení vylučuje riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě po zahřátí na 33 °C až 37 °C.

Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání při použití jsou v odpovědnosti uživatele.

Po zahájení rozmrazování znovu nezmrazujte ani nevracejte do chladničky.

Zacházení po rozmrazení/před aplikací

Pro usnadnění optimálního smísení obou roztoků a optimálního tuhnutí tkáňového lepidla **je nutné obě složky tkáňového lepidla udržovat při 33 °C – 37 °C až do jejich použití.**

Roztoky lepicího proteinu a thrombinu mají být čiré nebo lehce opalescentní. Nepoužívejte roztoky, které jsou zakalené nebo obsahují usazeniny. Rozmrazený přípravek je třeba před použitím vizuálně zkontrolovat s ohledem na obsah částic, změnu barvy nebo jiné změny vzhledu. Pokud dojde k čemukoli z výše uvedeného, roztoky zlikvidujte.

Rozmrazený roztok lepicího proteinu má být mírně viskózní tekutina. Má-li roztok konzistenci ztuhlého gelu, je nutné předpokládat, že byl denaturován (např. kvůli přerušení chladového řetězce nebo kvůli přehřátí během zahřívání). V takovém případě NEPOUŽÍVEJTE přípravek Artiss za žádnou cenu.

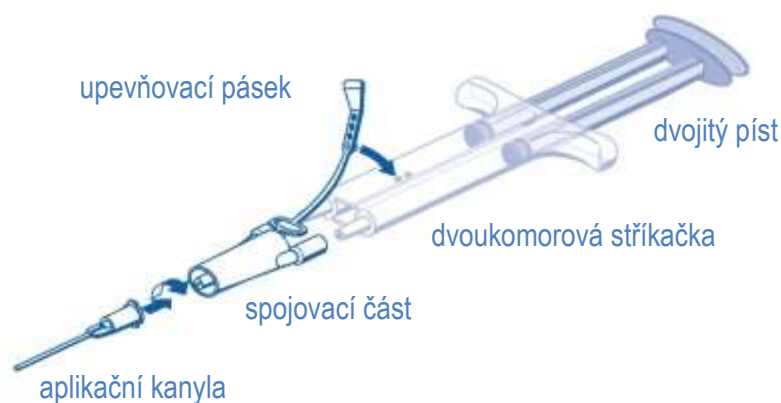
- Vyjměte injekční stříkačku z vaku těsně před použitím.
- Přípravek Artiss použijte pouze pokud je zcela rozmrazený a zahřátý (kapalná konzistence).
- Ochranný kryt injekční stříkačky sejměte těsně před podáním.

Pro PRIMA injekční stříkačku: Kryt z injekční stříkačky snáze sejmete, když jím budete střídavě pohybovat vpřed a vzad a poté ochranný kryt z injekční stříkačky stáhnete.

Nesprejované podávání s PRIMA injekční stříkačkou:

Pro aplikaci připojte dvoukomorovou injekční stříkačku připravenou k použití s roztokem lepicího proteinu a roztokem thrombinu ke spojovací části a k aplikační kanyle – obojí je součástí dodávaného příslušenství. Společný píst dvoukomorové injekční stříkačky připravené k použití zajišťuje, že je spojovací část plněna stejnými objemy obou složek lepidla před vstupem do aplikační kanyly, kde se míchají a následně aplikují.

Návod k použití pro PRIMA injekční stříkačku:



- Před nasazením jakékoli aplikační pomůcky vytlačte z injekční stříkačky veškerý vzduch.
- Vyrovnajte spojovací část s upevňovacím páskem na té straně injekční stříkačky, kde se nachází otvor pro upevňovací pásek.

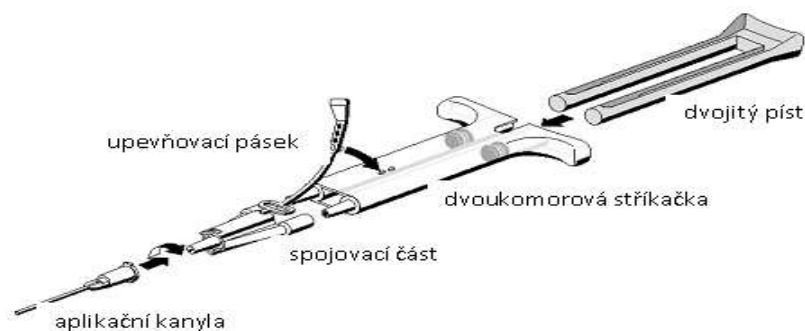
- Připojte ústí dvoukomorové injekční stříkačky připravené k použití ke spojovací části a zajistěte jejich pevné připojení.
 - Zajistěte spojovací část utažením upevňovacího pásku ke dvoukomorové injekční stříkačce připravené k použití.
 - Jestliže se upevňovací pásek roztrhne, použijte náhradní spojovací část, která je součástí poskytované sady.
 - Nemáte-li náhradní spojovací část k dispozici, je stále možné další použití, ale je nutné zajistit pevnost spojení pro prevenci rizika úniku.
 - NEVYTLAČUJTE vzduch, který zbývá uvnitř spojovací části.
- Na spojovací část nasad'te aplikační kanylu.
 - NEVYTLAČUJTE vzduch, který zbývá uvnitř spojovací části a uvnitř aplikační kanyly, dokud skutečně nezačnete aplikaci, protože může dojít k ucpání aplikační kanyly.

Nebo

Nesprejované podávání s AST injekční stříkačkou:

Pro aplikaci připojte dvoukomorovou injekční stříkačku připravenou k použití s roztokem lepicího proteinu a roztokem thrombinu ke spojovací části a k aplikační kanyle – obojí je součástí dodávaného příslušenství. Společný píst dvoukomorové injekční stříkačky připravené k použití, který je rovněž součástí dodávaného příslušenství, zajišťuje, že je spojovací část plněna stejnými objemy obou složek lepidla před vstupem do aplikační kanyly, kde se míchají a následně aplikují.

Návod k použití pro AST injekční stříkačku:



- Před nasazením jakékoli aplikační pomůcky vytlačte z injekční stříkačky veškerý vzduch.
- Vyrovnajte spojovací část s upevňovacím páskem na té straně injekční stříkačky, kde se nachází otvor pro upevňovací pásek.

- Připojte ústí dvoukomorové injekční stříkačky připravené k použití ke spojovací části a zajistěte jejich pevné připojení.
 - Zajistěte spojovací část utažením upevňovacího pásku ke dvoukomorové injekční stříkačce připravené k použití.
 - Jestliže se upevňovací pásek roztrhne, použijte náhradní spojovací část, která je součástí poskytované sady.
 - Nemáte-li náhradní spojovací část k dispozici, je stále možné další použití, ale je nutné zajistit pevnost spojení pro prevenci rizika úniku.
 - NEVYTLAČUJTE vzduch, který zbývá uvnitř spojovací části.
- Na spojovací část nasad'te aplikační kanylu.
 - NEVYTLAČUJTE vzduch, který zbývá uvnitř spojovací části a uvnitř aplikační kanyly, dokud skutečně nezahájíte aplikaci, protože může dojít k ucpání aplikační kanyly.

Podávání

Před aplikací přípravku Artiss je třeba standardním způsobem osušit povrch rány (např. aplikací intermitentní komprese, tampóny či použitím sacích zařízení). K vysoušení rány nepoužívejte stlačený vzduch nebo plyn.

- Aplikujte směs roztoku lepicího proteinu a thrombinu na povrch příjemce nebo na povrchy, které chcete spojit, pomalým tlakem na zadní část společného pístu.
- Při chirurgických výkonech, u nichž se používá minimální objem fibrinového lepidla, se doporučuje vytlačit a zlikvidovat prvních několik kapek přípravku.
- Po aplikaci přípravku Artiss ponechte alespoň 3 minuty, aby se dosáhla dostatečná polymerizace.

Poznámka:

Dojde-li k přerušení aplikace složek tkáňového lepidla, může dojít k ucpání kanyly. V tomto případě, aplikační kanylu vyměňte za novou až těsně před obnovením aplikace. Dojde-li k ucpání otvorů spojovací části, použijte náhradní spojovací část, která je součástí balení.

Aplikace je rovněž možná pomocí dalšího příslušenství, které dodává společnost BAXTER, a které je zvláště vhodné pro např. aplikaci na rozsáhlé nebo obtížně přístupné oblasti. Při použití těchto aplikačních pomůcek přesně dodržujte pokyny pro jejich použití.

Pro další pokyny k přípravě se obraťte na odpovědnou zdravotní sestru nebo lékaře.

Aplikace sprejem

Regulátor tlaku má být používán v souladu s pokyny výrobce.

Při aplikaci přípravku Artiss pomocí sprejovacího zařízení se ujistěte, že používáte tlak a vzdálenost od tkáně v rozmezích doporučených výrobcem dle následujícího:

Doporučovaný tlak, vzdálenost a zařízení k aplikaci sprejem přípravku Artiss					
	Vhodná sprejovací souprava	Vhodné hroty aplikátorů	Vhodný regulátor tlaku	Doporučená vzdálenost od cílové tkáně	Doporučený tlak spreje
Operace otevřené rány podkožní tkáně	Sprejovací souprava Tisseel/Artiss	-	EasySpray	10–15 cm	1,5–2,0 bar (21,5–28,5 psi)
	Sprejovací souprava Tisseel/Artiss, balení po 10 kusech	-	EasySpray		

Kvůli riziku výskytu vzduchové nebo plynové embolie je třeba během sprejování přípravku Artiss monitorovat, zda u pacienta nedochází ke změnám krevního tlaku, pulzu, saturace kyslíkem nebo obsahu CO₂ ve vzduchu na konci výdechu (viz body 4.2 a 4.4).

Při použití doplňkového příslušenství k tomuto přípravku je třeba postupovat podle pokynů pro použití těchto příslušenství.

Likvidace

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpadní materiál musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BAXTER CZECH spol. s r.o.
Karla Engliše 3201/6
150 00 Praha 5
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

87/380/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13.5.2009
Datum posledního prodloužení registrace: 9.11.2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 4. 2021