

FACHINFORMATION

(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ARTISS – Lösungen für einen Gewebekleber
tiefgefroren

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Komponente 1: Kleberprotein-Lösung

Fibrinogen vom Menschen (als clottierbares Protein) hergestellt aus dem Plasma humaner Spender	91 mg ¹ /ml
Aprotinin (synthetisch)	3.000 KIE ² /ml

Komponente 2: Thrombin-Lösung

Thrombin vom Menschen hergestellt aus dem Plasma humaner Spender	4 I.E. ³ /ml
Calciumchlorid-Dihydrat	40 µmol/ml

1 Doppelkammer-Fertigspritze mit 1, 2 oder 5 ml tiefgefrorener Kleberprotein-Lösung (mit Aprotinin) in der einen Kammer und 1, 2 oder 5 ml tiefgefrorener Thrombin-Lösung (mit Calciumchlorid-Dihydrat) in der anderen Kammer ergeben 2, 4 oder 10 ml der gebrauchsfertigen Lösung.

Nach dem Mischen	1 ml	2 ml	4 ml	10 ml
Komponente 1: Kleberprotein-Lösung				
Fibrinogen vom Menschen (als clottierbares Protein)	45,5 mg	91 mg	182 mg	455 mg
Aprotinin (synthetisch)	1.500 KIE	3.000 KIE	6.000 KIE	15.000 KIE
Komponente 2: Thrombin-Lösung				
Thrombin vom Menschen	2 I.E.	4 I.E.	8 I.E.	20 I.E.
Calciumchlorid-Dihydrat	20 µmol	40 µmol	80 µmol	200 µmol

ARTISS enthält 0,6 – 5 I.E./ml Faktor XIII vom Menschen, der zusammen mit Fibrinogen vom Menschen aus dem Plasma isoliert wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

1 Enthalten in einer Gesamtproteinkonzentration von 96 - 125 mg/ml
2 1 EPU (Europäische Pharmakopoe Einheit) entspricht 1.800 KIE (Kallidinogenase Inaktivator Einheiten)
3 Die Thrombin Aktivität wurde unter Verwendung des aktuellen WHO-Standards für Thrombin bestimmt.

Lösungen für einen Gewebekleber, tiefgefroren

Farblose bis leicht gelbliche klare oder leicht trübe Lösungen.

Komponente 1, Kleberprotein-Lösung: pH 6,5 – 8,0

Komponente 2, Thrombin-Lösung: pH 6,0 – 8,0

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ARTISS wird in der plastischen, rekonstruktiven und Verbrennungschirurgie als Gewebekleber eingesetzt, um subkutanes Gewebe zu kleben/versiegeln als Ersatz oder zur Unterstützung von Nähten und Klammern (siehe Abschnitt 5.1). Zusätzlich dient ARTISS zur Verbesserung der Hämostase an subkutanen Gewebeerflächen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

ARTISS darf nur im Krankenhaus angewendet werden. ARTISS darf nur von erfahrenen Chirurgen angewendet werden, die in der Anwendung von ARTISS geschult wurden.

Dosierung

Die zu verabreichende Menge und Häufigkeit der Verabreichung von ARTISS richtet sich immer nach dem klinischen Bedarf des Patienten.

Die anzuwendende Menge unterliegt verschiedenen Einflussfaktoren, darunter die Art des chirurgischen Eingriffs, die Größe der betroffenen Fläche, die Art der beabsichtigten Applikation und die Anzahl der Verabreichungen.

Die Verabreichung des Produktes muss individuell durch den behandelnden Arzt festgelegt werden. Bei klinischen Studien wurden Einzeldosen von 0,2 bis 12 ml verabreicht. Bei einigen Eingriffen (z. B. Versiegelung großer Verbrennungsflächen) können größere Volumina benötigt werden.

Die zu Beginn der Behandlung eingesetzte Produktmenge sollte der anatomischen Struktur oder der Größe der zu behandelnden Fläche entsprechen und ausreichen, um den betreffenden Bereich vollständig abzudecken. Die Anwendung kann bei Bedarf auf kleinen, zuvor unbehandelten Flächen wiederholt werden. Eine Re-Applikation auf einer vorbestehenden polymerisierten ARTISS Schicht sollte vermieden werden, da ARTISS nicht auf einer polymerisierten Schicht haftet.

Es wird empfohlen, mit der ersten Applikation den gesamten betroffenen Bereich vollständig zu bedecken.

Als Richtlinie zur Klebung von Flächen gilt: 1 Packung von ARTISS 2 ml (d. h. 1 ml Kleberprotein-Lösung plus 1 ml Thrombin-Lösung) reicht für eine Fläche von mindestens 10 cm².

Hauttransplantate sollen unmittelbar nach Auftragen von ARTISS auf das Wundbett geklebt werden. Vor der Polymerisierung hat der Arzt maximal 60 Sekunden für die richtige Positionierung des Transplantats Zeit. Nach Positionierung des Hautlappens oder des Transplantates sind diese für mindestens 3 Minuten mit sanftem Druck in der gewünschten Position zu halten, um sicherzustellen, dass sich ARTISS gut verfestigt und der Hautlappen oder das Transplantat fest am darunterliegenden Gewebe haftet.

Die benötigte Menge an ARTISS hängt von der Größe der zu bedeckenden Oberfläche ab. Die einzelnen Packungsgrößen von ARTISS können für annähernd folgende Oberflächen verwendet werden:

Ungefähre Größe der zu klebenden/versiegelnden Fläche	Benötigte Packungsgröße ARTISS
100 cm ²	2 ml
200 cm ²	4 ml
500 cm ²	10 ml

Es empfiehlt sich, eine möglichst dünne Schicht der gemischten Kleberprotein-Thrombin-Lösung aufzutragen, um eine übermäßige Bildung von Granulationsgewebe zu vermeiden und eine allmähliche Resorption des verfestigten Fibrinklebers sicherzustellen.

ARTISS wurde in klinischen Studien nicht an Patienten > 65 Jahre verabreicht.

Kinder und Jugendliche

Die derzeit verfügbaren Daten sind in Abschnitt 5.1 beschrieben; es können jedoch keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum Auftragen auf die Wunde (topische Anwendung). Nicht injizieren.

Nur für die subkutane Anwendung. ARTISS wird nicht für die Anwendung in der Laparoskopie empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Um optimale Sicherheit bei der Anwendung von ARTISS zu gewährleisten, soll beim Aufsprühen ein Druckregelgerät verwendet werden, dessen Maximaldruck höchstens 2,0 bar (28,5 psi) beträgt.

Vor dem Aufbringen von ARTISS muss die Wundoberfläche mittels Standardtechniken (z. B. intermittierende Anwendung von Kompressen, Tupfern, Anwendung von Saugern) getrocknet werden. Druckluft oder Druckgas darf nicht zur Trocknung der Oberfläche verwendet werden.

ARTISS darf nur auf sichtbare Applikationsstellen gesprüht werden.

ARTISS soll ausschließlich nach den Anweisungen und unter Verwendung der Produkte und Geräte rekonstituiert bzw. verabreicht werden, die für dieses Produkt empfohlen werden (siehe Abschnitt 6.6).

Für die Sprühapplikation siehe Abschnitte 4.4 und 6.6 mit besonderen Empfehlungen zum erforderlichen Druck und Gewebeabstand je nach Art des Eingriffs und zur Länge der Applikationshilfen.

4.3 Gegenanzeigen

ARTISS darf nicht als Ersatz von Hautnähten zum Verschluss chirurgischer Wunden eingesetzt werden.

Die alleinige Anwendung von ARTISS ist nicht für die Behandlung von massiven und starken arteriellen oder venösen Blutungen angezeigt.

ARTISS darf nicht intravasal angewendet werden .

ARTISS darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe auch Abschnitt 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Eine Sprühapplikation von ARTISS darf nicht bei endoskopischen Eingriffen angewendet werden.
Für Laparoskopie siehe Abschnitt 4.4.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nur zum Auftragen auf die Wunde. Nicht zur intravasalen Anwendung. Bei unbeabsichtigter intravasaler Verabreichung können lebensbedrohliche thromboembolische Komplikationen auftreten. Eine Injektion von ARTISS in Weichteilgewebe birgt das Risiko einer lokalen Gewebeschädigung.

Vorsicht bei der Druckluft- oder Druckgasanwendung von Fibrinklebern.

- Jede Druckluft- oder Druckgasanwendung birgt das mögliche Risiko einer Luft- oder Gasembolie, Geweberuptur oder Gaseinschlüssen mit Kompressionsdruck, was lebensbedrohlich oder fatal sein kann.
- **ARTISS soll nur als dünne Schicht aufgetragen werden. Eine zu dicke Schicht kann die Wirksamkeit des Produkts und die Wundheilung negativ beeinflussen .**
- **Bei der Verwendung von Sprühgeräten mit Druckgasreglern zur Verabreichung von Fibrinklebern sind lebensbedrohliche/tödliche Luft- oder Gasembolien aufgetreten. Dies scheint auf die Verwendung von Sprühapplikatoren bei einem höheren als dem empfohlenen Druck und/oder in zu geringem Abstand zur Gewebeoberfläche zurückzuführen sein. Das Risiko scheint höher zu sein, wenn Fibrinkleber mit Luft aufgesprüht werden, als beim Sprühen mit CO₂ und ist daher beim Aufsprühen von ARTISS in offene Operationswunden nicht auszuschließen.**
- **Wird ARTISS mittels Sprühapplikation aufgetragen, muss sichergestellt werden, dass ein Druck verwendet wird, der im vom Hersteller des Sprühgeräts empfohlenen Druckbereich liegt (siehe Tabelle 6.6 für Drücke und Abstände).**
- **ARTISS soll nur per Sprühapplikation verabreicht werden, wenn der Sprühabstand exakt beurteilt werden kann wie vom Hersteller empfohlen. Nicht näher als im empfohlenen Abstand aufsprühen. Der Sprühabstand zum Gewebe und der Druck sollten im vom Hersteller des Produktes empfohlenen Bereich liegen (siehe Tabelle 6.6 für Drücke und Abstände).**
- **Beim Aufsprühen von ARTISS sollen Änderungen von Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung und endexpiratorischem CO₂ überwacht werden, da die Möglichkeit einer Luft- oder Gasembolie besteht (siehe auch Abschnitt 4.2).**
- Aus Sicherheitsgründen darf ARTISS nicht mit Easy Spray / Spray Set in umschlossenen Körperhöhlen angewendet werden.
- ARTISS wird nicht für den Einsatz in der Laparoskopie empfohlen.
- ARTISS soll nur mit CE-gekennzeichneten Applikatoren verabreicht werden.
- Bei Verwendung von zusätzlichen Applikationshilfen mit diesem Arzneimittel sorgfältig nach Gebrauchsinformation vorgehen.

ARTISS dient nicht zur Blutstillung und Klebung, wo eine rasche Verfestigung des Klebers benötigt wird. Insbesondere darf ARTISS nicht bei kardiovaskulären Eingriffen, in denen die Klebung von Gefäßanastomosen erforderlich ist, eingesetzt werden.

ARTISS darf nicht in der Neurochirurgie und zur Unterstützung der Naht bei gastrointestinalen oder Gefäßanastomosen verwendet werden, da keine Daten für diese Indikationen vorliegen.

Vor der Anwendung von ARTISS alle Körperteile außerhalb der zu behandelnden Fläche sorgfältig abdecken, um eine Gewebeadhäsion an einer unerwünschten Stelle zu vermeiden.

Produkte die oxidierte Zellulose enthalten, können die Wirksamkeit von ARTISS beeinträchtigen und sollten nicht als Trägermaterialien verwendet werden. (siehe Abschnitt 6.2).

Polysorbate können Hautreizungen hervorrufen (z.B. Hautausschlag, Juckreiz)

Wie bei allen Proteinprodukten sind allergische Überempfindlichkeitsreaktionen möglich. Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen können Nesselsucht, generalisierte Urtikaria, Engegefühl in der Brust, Stenoseatmung, Hypotonie und Anaphylaxie einschließen. Bei Auftreten eines dieser Symptome ist die Anwendung unverzüglich abzubrechen.

ARTISS enthält Aprotinin. Auch in Fällen einer strikt lokalen Anwendung besteht das Risiko einer anaphylaktischen Reaktion, die auf Aprotinin zurückzuführen ist. Das Risiko scheint bei Patienten mit einer vorangegangenen Exposition erhöht zu sein, selbst wenn es früher gut vertragen wurde. Deshalb soll jede Anwendung von Aprotinin oder aprotininhaltigen Produkten in der Krankengeschichte vermerkt werden.

Da synthetisches Aprotinin eine idente Struktur wie bovines Aprotinin hat, soll die Anwendung von ARTISS bei Patienten mit Allergien gegen bovines Protein sorgfältig abgewogen werden.

Bei anaphylaktischen/anaphylaktoiden oder schweren Überempfindlichkeitsreaktionen ist die Anwendung sofort abzubrechen. Falls möglich ist bereits aufgetragenes, polymerisiertes Produkt vom Operationsgebiet zu entfernen. Für den Fall einer anaphylaktischen Reaktion müssen geeignete medizinischen Behandlungs- und Überwachungsmöglichkeiten bereitstehen. Notfallmaßnahmen nach dem aktuellen Stand des Wissens sind anzuwenden.

Bei Schock sind die Standardmaßnahmen für eine Schockbehandlung durchzuführen.

Standardmaßnahmen zur Verhinderung von Infektionen, die durch aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln übertragen werden können, schließen die Auswahl der Spender, die Testung der Einzelspenden und der Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker und die Durchführung effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung/Abtrennung von Viren mit ein. Trotzdem sind bei der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln Infektionskrankheiten durch Übertragung von Erregern - auch bislang unbekannter Natur - nicht völlig auszuschließen.

Diese Maßnahmen werden für umhüllte Viren wie z.B. das Humane Immundefizienz-Virus (HIV), das Hepatitis-B-Virus (HBV) und das Hepatitis-C-Virus (HCV) sowie für das nicht umhüllte Hepatitis-A-Virus (HAV) für wirksam erachtet.

Diese Maßnahmen können gegebenenfalls bei manchen nicht umhüllten Viren, wie z.B. Parvovirus B19, eingeschränkt wirksam sein. Parvovirus B19 Infektionen können bei Schwangeren (foetale Infektion) und Personen mit Immundefekten oder gesteigerter Erythropoese (z.B. haemolytische Anämie) schwerwiegende Folgen haben.

Im Interesse des Patienten wird empfohlen, bei jeder Verabreichung von ARTISS den Produktnamen und die Chargennummer zu dokumentieren um die Verbindung zwischen Patient und Produkt herstellen zu können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Wie auch vergleichbare Produkte oder Thrombinlösungen kann das Produkt durch den Kontakt mit Lösungen, die Alkohol, Jod oder Schwermetalle enthalten (z. B. antiseptische Lösungen), denaturiert werden. Solche Substanzen sollten vor der Anwendung des Produkts weitestgehend entfernt werden.

Zu Substanzen, die die Wirkung des Produkts beeinträchtigen können, siehe Abschnitt 4.4 und 6.2.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Unbedenklichkeit von Fibrinklebern/Hämostatika während der Schwangerschaft und Stillzeit wurde nicht in kontrollierten klinischen Studien untersucht. Tierversuche wurden auch nicht

durchgeführt.

Daher darf das Präparat während der Schwangerschaft und Stillzeit nur bei klarer Indikation verabreicht werden.

Informationen zu Parvovirus B19 Infektionen siehe Abschnitt 4.4.

Die Auswirkungen von ARTISS auf die Fertilität wurden nicht untersucht.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend

4.8 Nebenwirkungen

Eine intravasale Injektion kann zu thromboembolischen Ereignissen und disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC) führen. Zudem besteht das Risiko einer anaphylaktischen Reaktion (siehe Abschnitt 4.4).

In seltenen Fällen können bei Patienten, die mit Fibrinkleber/Hämostatika behandelt werden, Überempfindlichkeits- oder allergische Reaktionen auftreten (z. B. Angioödeme, Brennen und Stechen an der Applikationsstelle, Bradykardie, Bronchospasmus, Schüttelfrost, Atembeschwerden, flüchtige Hautrötungen ("Flush"), generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Juckreiz, Ruhelosigkeit, Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Kribbeln, Erbrechen und Stenoseatmung).

In Einzelfällen können diese Reaktionen bis zur schweren Anaphylaxie fortschreiten. Solche Reaktionen können besonders dann beobachtet werden, wenn das Präparat wiederholt oder bei Patienten angewendet wird, bei denen bereits früher eine Überempfindlichkeit gegenüber Aprotinin (siehe Abschnitt 4.4.) oder einen anderen Bestandteil des Produkts aufgetreten ist.

Selbst wenn die erste Behandlung mit ARTISS gut vertragen wurde, kann eine weitere Applikation von ARTISS oder eine systemische Verabreichung von Aprotinin schwere anaphylaktische Reaktionen zur Folge haben.

In seltenen Fällen können Antikörper gegen Bestandteile des Fibrinklebers auftreten.

Hinweise zur Sicherheit in Bezug auf übertragbare Erreger siehe Abschnitt 4.4.

Bei der Verwendung von Sprühgeräten mit Druckgasreglern zur Verabreichung von Fibrinklebern sind lebensbedrohliche/tödliche Luft- oder Gasembolien aufgetreten. Das scheint auf die Verwendung von Sprühapplikatoren bei einem höheren als dem empfohlenen Druck und/oder in zu geringem Abstand zur Geweboberfläche zurückzuführen zu sein.

Nebenwirkungen aufgelistet in unten stehender Tabelle wurden aus klinischen Studien und Post-Marketing Untersuchungen mit Baxter Gewebeklebern (markiert mit einem ^P in der Tabelle) zusammengefasst. Die Häufigkeitsangaben dieser Nebenwirkungen basieren auf einer kontrollierten klinischen Studie mit 138 Patienten, bei denen ARTISS zur Fixierung von Hauttransplantaten auf exzidierten Verbrennungswunden verwendet wurde. Keines dieser in der klinischen Studie beobachteten Ereignisse wurde als schwerwiegend eingestuft.

Die Nebenwirkungen werden mit folgenden Häufigkeiten angegeben:

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

	Tabelle 1	
--	------------------	--

	Nebenwirkungen aus Klinischen Prüfungen	
System-Organ-Klassen (SOC)	bevorzugte MedDRA-Terminologie	Häufigkeiten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautzysten	gelegentlich
	Juckreiz	häufig
Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Transplantatversagen	häufig
Gefäßerkrankungen	Gasembolien ^p aufgrund einer unangemessenen Verwendung des Spray-Sets (siehe Abschnitt 4.4)	Nicht bekannt

^p Nebenwirkungen, die in Post-Marketing Untersuchungen mit Baxter Gewebeklebern beobachtet wurden.

Klassenreaktionen

Andere Nebenwirkungen, die bei der Produktklasse Fibrinkleber/Hämostatika auftreten, schließen Überempfindlichkeitsreaktionen mit ein, die sich als Irritationen an der Anwendungsstelle, Engegefühl in der Brust, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Lethargie, Unruhe und Übelkeit manifestieren.

Weitere Klassenreaktionen sind: Anaphylaktische Reaktionen, Bradykardie, Tachykardie, Hypotonie, Hämatome, Dyspnoe, Nausea, Urtikaria, Flush, verzögerte Wundheilung, Ödeme, Fieber und Serome.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Österreich:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 A-1200 Wien
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lokale Hämostatika Kombinationen, ATC-Code: B02BC30;
 Gewebekleber, ATC-Code: V03AK

Wird ARTISS zur Fixierung von Hauttransplantaten auf verbrannten oder anderwertig verletzten Wundoberflächen verwendet, kann es Nähte oder Klammern ersetzen. In Fällen in denen mit Nähten oder Klammern aufgrund postoperativer Hämatom- oder Serombildung ein unzufriedenstellendes Ergebnis erwartet wird, kann ARTISS zur Fixierung und Klebung von Hauttransplantaten als Ergänzung zu Nähten/Klammern eingesetzt werden.

Die Fibrinklebung entspricht der letzten Phase der physiologischen Blutgerinnung. Fibrinogen wird durch Aufspaltung in Fibrinmonomere und Fibrinpeptide in Fibrin umgewandelt. Die Fibrinmonomere bilden durch Aggregation ein Fibringerinnsel. Faktor XIII wird durch Thrombin zu Faktor XIIIa aktiviert und quervernetzt die Fibrinfasern. Calciumionen werden für die Umwandlung von Fibrinogen und die Quervernetzung von Fibrin benötigt.

Bei fortschreitender Wundheilung wird durch Plasmin eine erhöhte fibrinolytische Aktivität induziert, sowie der Abbau von Fibrin zu Fibrinabbauprodukten initiiert. Dieser proteolytische Abbau von Fibrin wird durch Antifibrinolytika gehemmt. Aprotinin ist als Antifibrinolytikum in ARTISS (tiefgefroren) enthalten, um einen vorzeitigen Abbau des Gerinnsels zu verhindern.

Zum Nachweis der Wirksamkeit wurden *in vivo* Studien an Tiermodellen, die die Patientensituation möglichst genau imitierten, durchgeführt. Die Wirksamkeit von ARTISS (tiefgefrorene und lyophilisierte Darreichungsform) wurde bei der Klebung von autologen Spalthauttransplantaten und Mesh-Grafts nachgewiesen.

Eine prospektive, randomisierte, kontrollierte, klinische Multizenterstudie zum Nachweis der Fixierung von Spalthaut-Transplantaten bei Verbrennungsoptern wurde mit ARTISS (tiefgefroren) durchgeführt. Bei jedem der 138 Patienten wurden zwei vergleichbare Stellen behandelt. An einer Stelle wurde das Hauttransplantat mit ARTISS fixiert, an der anderen Stelle wurde das Transplantat mit Klammern (Kontrolle) befestigt. ARTISS erwies sich hinsichtlich des primären Wirksamkeits-Endpunktes „vollständiger Wundverschluss am Tag 28“ gegenüber den Klammern als nicht unterlegen, was verblindet, anhand von Fotoaufnahmen bewertet wurde. Der Wundverschluss wurde bei 55/127 (43,3%) der mit ARTISS (tiefgefroren) behandelten Patienten und 47/127 (37%) der mit Klammern behandelten Patienten erreicht.

Hinsichtlich der sekundären Endpunkte zeigte ARTISS am ersten Tag eine signifikant geringere Inzidenz und Größe von Hämatomen/Seromen ($p < 0,0001$ für Inzidenz und Größe). In Bezug auf die Inzidenz und den Bereich des Engraftments am Tag 5 und den Wundverschluss am Tag 14, sowie den Wundverschlussbereich am Tag 28 zeigte sich kein Unterschied. Auch hinsichtlich der Patientenzufriedenheit war ARTISS der Verwendung von Klammern überlegen ($p < 0,0001$) und die Patienten hatten bei ARTISS signifikant weniger Angst vor Schmerzen als bei der Verwendung von Klammern ($p < 0,0001$). Darüber hinaus war ARTISS auch in der Bewertung des Prüfarztes hinsichtlich der Qualität der Transplantathaftung, die Präferenz für die Fixierungsmethode und die Zufriedenheit mit der Fixierung sowie der Gesamtqualität und der Gesamtrate der Heilung den Klammern signifikant überlegen ($p < 0,0001$).

In dieser Studie wurden siebenunddreißig (37) Kinder und Jugendliche im Alter von 1,1 bis 18 Jahren bewertet. Achtzehn (18) dieser Patienten waren 6 Jahre alt oder jünger.

Kinder und Erwachsene erhielten in den klinischen Studien die gleiche Dosierung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

ARTISS ist nur zum Auftragen auf die Wunde bestimmt.

Eine intravasale Verabreichung ist kontraindiziert. Folglich wurden keine pharmakokinetischen Studien zur intravasalen Anwendung beim Menschen durchgeführt.

Pharmakokinetikstudien an verschiedenen Spezies von Versuchstieren wurden nicht durchgeführt.

Fibrinkleber/Hämostatika werden genau wie körpereigenes Fibrin mittels Fibrinolyse und Phagozytose verstoffwechselt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es liegen keine präklinischen Daten mit ARTISS (4 I.E./ml Thrombin) vor. Die Toxizitätsstudien wurden mit Fibrinklebern, die 500 I.E./ml Thrombin, als Vertreter für Produkte, die 4 I.E./ml enthalten, durchgeführt.

Untersuchungen zur Toxizität nach einmaliger Verabreichung an Ratten und Kaninchen haben keine Hinweise auf eine akute Toxizität des VH/SD behandelten Fibrinklebers (500 I.E./ml Thrombin) ergeben. Die gute Verträglichkeit des VH/SD behandelten Fibrinklebers (500 I.E./ml Thrombin) bei der Wundheilung wurde bei Ratten und Kaninchen nachgewiesen. Sie zeigte sich auch *in vitro* bei humanen Fibroblasten-Kulturen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Komponente 1: Kleberprotein-Lösung: Humanalbumin
L-Histidin
Nicotinamid
Polysorbat 80 (Tween 80)
Natriumcitrat-Dihydrat
Wasser für Injektionszwecke

Komponente 2: Thrombin-Lösung: Humanalbumin
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Produkte die oxidierte Zellulose enthalten, können die Wirksamkeit von ARTISS beeinträchtigen und sollten nicht als Trägermaterialien verwendet werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Tiefgekühlt (bei -20 °C oder kälter) lagern und transportieren, ohne die Kühlkette bis zur Vorbereitung für die Anwendung zu unterbrechen.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Das ungeöffnete, bei Raumtemperatur aufgetaute Produkt kann bis zu 14 Tage bei kontrollierter Raumtemperatur (nicht über 25°C) gelagert werden. Nach dem Auftauen nicht wieder einfrieren oder kühlen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungsinhalt mit PRIMA-Spritze:

1 ml, 2 ml oder 5 ml Kleberprotein-Lösung und 1 ml, 2 ml oder 5 ml Thrombin-Lösung in einer vorgefüllten Doppelkammer – Fertigspritze aus Polypropylen mit Schutzkappe, verpackt in 2 Beuteln mit einem Gerätesatz bestehend aus 2 Anschluss-Stücken und 4 Applikationskanülen.

oder

Packungsinhalt mit AST-Spritze:

1 ml, 2 ml oder 5 ml Kleberprotein-Lösung und 1 ml, 2 ml oder 5 ml Thrombin-Lösung in einer vorgefüllten Doppelkammer – Fertigspritze aus Polypropylen mit Schutzkappe, verpackt in 2 Beuteln mit einem Gerätesatz bestehend aus 2 Anschluss-Stücken, 4 Applikationskanülen und 1 Spritzenkolben.

Packungsgrößen: 1 Stück [1 x (1 ml+1 ml), 1 x (2 ml+2 ml), 1 x (5 ml+5 ml)]

Sowohl die Kleberprotein-Lösung als auch die Thrombin-Lösung befinden sich in einer vorgefüllten Doppelkammer-Fertigspritze zum Einmalgebrauch aus Polypropylen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Weiteres Zubehör für die Applikation des Produkts kann über BAXTER bezogen werden.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Hinweise zur Handhabung sind auch im Beipackzettel im Abschnitt „die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt“ beschrieben.

Allgemeines

- Vor der Verabreichung von ARTISS alle Körperteile außerhalb der zu behandelnden Fläche abdecken, um eine Gewebeadhäsion an einer unerwünschten Stelle zu vermeiden.
- Um zu verhindern, dass ARTISS an OP-Handschuhen oder Instrumenten anhaftet, diese vor dem Kontakt mit Kochsalzlösung befeuchten.
- Als Richtlinie zur Klebung von Flächen gilt: 1 Packung von ARTISS 2 ml (d. h. 1 ml Kleberprotein-Lösung plus 1 ml Thrombin-Lösung) reicht für eine Fläche von mindestens 10 cm².
- Die benötigte Dosis hängt von der Größe der zu klebenden Oberfläche ab.
- Die beiden Komponenten von ARTISS NICHT separat anwenden. Beide Komponenten müssen zusammen angewendet werden.
- ARTISS eine Temperatur von 37 °C NICHT überschreiten lassen. NICHT in der Mikrowelle erwärmen.
- Das Produkt NICHT in den Händen haltend auftauen.
- ARTISS NICHT verwenden, bevor es vollständig aufgetaut ist und sich auf 33 °C bis 37 °C erwärmt hat.
- Die Schutzkappe der Spritze nur entfernen, wenn es vollständig aufgetaut und aufgewärmt ist. Für die PRIMA Spritze: um das Entfernen des Nadelschutzes von der Spritze zu erleichtern, den Nadelschutz vor- und zurückbewegen und die Schutzkappe dann von der Spritze ziehen.
- Die gesamte Luft aus der Spritze drücken und die Anschluss-Stücke und die Applikationskanülen verbinden.

Hinweise für die Handhabung und Vorbereitung

Der innere Beutel und dessen Inhalt sind steril, solange die äußere Verpackung unbeschädigt ist. Unter Anwendung eines sterilen Verfahrens den sterilen inneren Beutel und den Inhalt in den sterilen Bereich bringen.

Das Auftauen UND Erwärmen der Fertigspritze kann nach einer der folgenden Methoden vorgenommen werden:

1. **Schnelles Auftauen/Erwärmen (steriles Wasserbad) – Empfohlene Methode**
2. Auftauen/Erwärmen in einem nicht-sterilen Wasserbad

3. Auftauen/Erwärmen im Inkubator
4. Die Fertigspritze kann auch bei Raumtemperatur (nicht mehr als 25 °C) aufgetaut und über einen Zeitraum bis zu 14 Tagen aufbewahrt werden. Sie muss vor der Anwendung erwärmt werden.

1) Schnelles Auftauen/Erwärmen (steriles Wasserbad) – Empfohlene Methode

Es wird empfohlen, die beiden Kleberkomponenten in einem sterilen Wasserbad bei 33 °C - 37 °C aufzutauen und zu erwärmen.

- Das Wasserbad darf eine Temperatur von 37 °C nicht überschreiten. Um den vorgegebenen Temperaturbereich zu überwachen, die Wassertemperatur mit einem Thermometer kontrollieren und gegebenenfalls das Wasser wechseln.
- Wird ein steriles Wasserbad für das Auftauen und Erwärmen verwendet, die Fertigspritze aus den Beuteln nehmen, bevor sie in das sterile Wasserbad gelegt wird.

Anweisungen:

Den inneren Beutel in den sterilen Bereich bringen, die Fertigspritze aus dem inneren Beutel nehmen und direkt in das sterile Wasserbad legen. Sicherstellen, dass der Inhalt der Fertigspritze vollständig in das Wasser eingetaucht ist.

Tabelle 1: Mindestauftau- und Mindesterwärmungszeiten bei Verwendung eines sterilen Wasserbads

Packungsgröße	Mindestauftau- und Mindesterwärmungszeiten 33 °C bis 37 °C, steriles Wasserbad Produkt ohne Beutel	
	PRIMA SPRITZE	AST SPRITZE
2 ml	5 Minuten	5 Minuten
4 ml	5 Minuten	5 Minuten
10 ml	10 Minuten	12 Minuten

2) Auftauen/Erwärmen in einem nicht-sterilen Wasserbad

Anweisungen:

Die Fertigspritze in beiden Beuteln belassen und für die entsprechende Dauer in ein Wasserbad außerhalb des sterilen Bereichs legen (siehe Tabelle 2). Sicherstellen, dass die Beutel während der gesamten Auftaudauer in dem Wasser untergetaucht bleiben. Nach dem Auftauen aus dem Wasserbad nehmen, den äußeren Beutel abtrocknen und den inneren Beutel mit der Fertigspritze und dem Kolben in den sterilen Bereich bringen.

Tabelle 2: Mindestauftau- und Mindesterwärmungszeiten bei Verwendung eines nicht-sterilen Wasserbads

Packungsgröße	Mindestauftau- und Mindesterwärmungszeiten 33 °C bis 37 °C, nicht steriles Wasserbad Produkt in Beuteln	
	PRIMA SPRITZE	AST SPRITZE
2 ml	15 Minuten	30 Minuten
4 ml	20 Minuten	40 Minuten
10 ml	35 Minuten	80 Minuten

3) Auftauen/Erwärmen im Inkubator

Anweisungen:

Die Fertigspritze in beiden Beuteln belassen und für die entsprechende Dauer in einen Inkubator außerhalb des sterilen Bereichs legen (siehe Tabelle 3). Nach dem Auftauen/Erwärmen die Beutel aus dem Inkubator nehmen, den äußeren Beutel entfernen und den inneren Beutel mit der Fertigspritze in den sterilen Bereich bringen.

Tabelle 3: Mindestauftau- und Mindesterwärmungszeiten im Inkubator

Packungsgröße	Mindestauftau- und Mindesterwärmungszeiten im Inkubator 33 °C bis 37 °C, Inkubator Produkt in Beuteln	
	PRIMA SPRITZE	AST SPRITZE
2 ml	40 Minuten	40 Minuten
4 ml	50 Minuten	85 Minuten
10 ml	90 Minuten	105 Minuten

4) Auftauen bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) VOR dem Erwärmen

Anweisungen:

Die Fertigspritze in beiden Beuteln belassen und für die entsprechende Dauer bei Raumtemperatur außerhalb des sterilen Bereichs auftauen (siehe Tabelle 4). Nach dem Auftauen das Produkt zum Erwärmen für den Gebrauch im äußeren Beutel in einem Inkubator erwärmen. Nach dem Auftauen bei Raumtemperatur kann das Produkt (in beiden Beuteln) maximal 14 Tage bei Raumtemperatur gelagert werden.

Tabelle 4: Mindestauftauzeiten bei Raumtemperatur (RT) außerhalb des sterilen Bereichs und zusätzliche Erwärmungszeiten im Inkubator auf 33 °C bis 37 °C

Packungsgröße	Mindestauftauzeiten des Produkts bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) gefolgt von zusätzlichem Erwärmen vor dem Gebrauch in einem Inkubator bei 33 °C bis maximal 37 °C, Produkt in Beuteln			
	PRIMA SPRITZE		AST SPRITZE	
	Mindestauftauzeiten des Produkts bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C)	Erwärmungs- zeiten im Inkubator (33 °C bis 37 °C)	Mindestauftau- zeiten des Produkts bei Raum- temperatur (nicht über 25 °C)	Erwärmungs- zeiten im Inkubator (33 °C bis 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

Haltbarkeit nach dem Auftauen

Nach dem Auftauen und Erwärmen (bei Temperaturen zwischen 33 °C – 37 °C, Methode 1, 2 und 3) wurde die chemische und physikalische Stabilität des Produkts für 4 Stunden bei 33 °C – 37 °C nachgewiesen.

Die chemische und physikalische Stabilität des bei Raumtemperatur aufgetauten Produktes im ungeöffneten Beutel (Methode 4) wurde für 14 Tage bei Temperaturen bis maximal 25 °C nachgewiesen. Unmittelbar vor Anwendung auf 33 °C bis 37 °C erwärmen.

Aus mikrobiologischer Sicht soll das Produkt unverzüglich nach dem Erwärmen auf 33 °C bis 37 °C verwendet werden, außer die Auftaumethode schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.

Wird ARTISS nicht unverzüglich verwendet, liegen Lagerbedingungen und -zeit in der Verantwortung des Anwenders.

Nach Beginn des Auftauens nicht wieder einfrieren oder im Kühlschrank lagern.

Handhabung nach dem Auftauen/vor der Anwendung

Um eine optimale Vermischung der beiden Lösungen und eine optimale Verfestigung des Fibrinklebers zu erzielen, **müssen die beiden Kleberkomponenten bis zur Anwendung auf 33 °C bis 37 °C gehalten werden.**

Die Kleberprotein- und die Thrombinlösung sollten klar bis leicht opaleszent sein. Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen aufweisen, nicht verwenden. Das aufgetaute Produkt sollte vor der Anwendung visuell auf Partikel, Verfärbung oder sonstige Veränderungen im Aussehen überprüft werden. Bei Auftreten eines der oben genannten müssen die Lösungen verworfen werden.

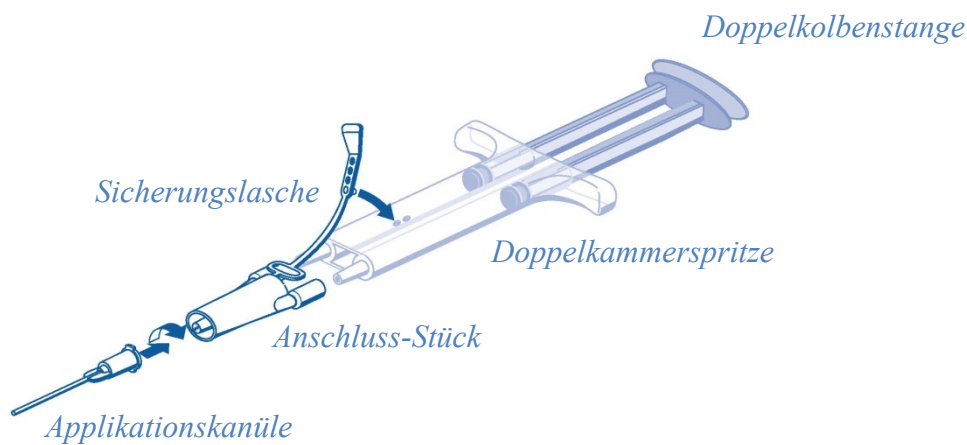
Die aufgetaute Kleberprotein-Lösung sollte flüssig, aber leicht viskös sein. Wenn die Lösung die Konsistenz eines verfestigten Gels aufweist, muss davon ausgegangen werden, dass sie (möglicherweise aufgrund einer Unterbrechung der Kühlkette oder durch Überhitzung beim Erwärmen) denaturiert ist. ARTISS dann AUF KEINEN FALL mehr verwenden.

- Die Spritze kurz vor der Verwendung aus den Beuteln nehmen.
- ARTISS erst verwenden, wenn es vollständig aufgetaut und erwärmt ist (flüssige Konsistenz).
- Die Schutzkappe der Spritze unmittelbar vor der Anwendung entfernen.
Für die PRIMA Spritze: um das Entfernen des Nadelschutzes von der Spritze zu erleichtern, den Nadelschutz vor- und zurückbewegen und die Schutzkappe dann von der Spritze ziehen.

Anwendung mit PRIMA-Spritze (ohne Sprühen)

Für die Applikation die Doppelkammer-Fertigspritze mit der Kleberprotein- und der Thrombin-Lösung an ein Anschluss-Stück und eine Applikationskanüle anschließen, die im Set mit Applikationszubehör mitgeliefert wurden. Die Doppelkolbenstange der Doppelkammer-Fertigspritze, stellt sicher, dass gleiche Mengen der beiden Kleberkomponenten über das Anschluss-Stück in die Applikationskanüle gelangen, wo sie gemischt und anschließend aufgetragen werden.

Handhabungshinweise der PRIMA-Spritze



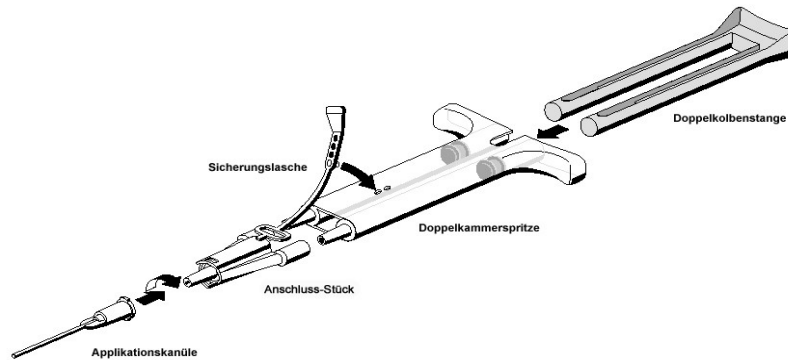
- Die gesamte Luft aus der Spritze drücken, bevor Applikationshilfen angeschlossen werden.
- Das Anschluss-Stück ausrichten und seitlich an der Spritze am Loch für die Sicherungsglasche befestigen.
- Die Konusse der Doppelkammer-Fertigspritze mit dem Anschluss-Stück verbinden. Dabei auf festen Halt achten.
 - Das Anschluss-Stück mit der Sicherungsglasche an der Doppelkammer-Fertigspritze fixieren.
 - Sollte die Sicherungsglasche reißen, das im Kit enthaltene Ersatz-Anschluss-Stück verwenden.
 - Sollte kein Ersatz-Anschluss-Stück vorhanden sein, kann das System trotzdem verwendet werden, sofern sorgfältig darauf geachtet wird, dass die Verbindung fest sitzt und dicht ist.
 - Die zurückbleibende Luft im Anschluss-Stück NICHT herausdrücken.
- Eine Applikationskanüle auf das Anschluss-Stück aufsetzen.
 - Die Luft im Anschluss-Stück und in der Applikationskanüle ERST bei der eigentlichen Applikation mit herausdrücken, da sonst möglicherweise die Applikationskanüle verstopfen könnte.

Oder:

Anwendung mit AST-Spritze (ohne Sprühen)

Für die Applikation die Doppelkammer-Fertigspritze mit der Kleberprotein- und der Thrombin-Lösung an ein Anschluss-Stück und eine Applikationskanüle anschließen, die im Set mit Applikationszubehör mitgeliefert wurden. Die Doppelkolbenstange der Doppelkammer-Fertigspritze, die im Set mit den Applikationshilfen ebenfalls enthalten ist, stellt sicher, dass gleiche Mengen der beiden Kleberkomponenten über das Anschluss-Stück in die Applikationskanüle gelangen, wo sie gemischt und anschließend aufgetragen werden.

Handhabungshinweise der AST-Spritze



- Die gesamte Luft aus der Spritze drücken, bevor Applikationshilfen angeschlossen werden.
- Das Anschluss-Stück ausrichten und seitlich an der Spritze am Loch für die Sicherungsglasche befestigen.
- Die Konusse der Doppelkammer-Fertigspritze mit dem Anschluss-Stück verbinden. Dabei auf festen Halt achten.
 - Das Anschluss-Stück mit der Sicherungsglasche an der Doppelkammer-Fertigspritze fixieren.
 - Sollte die Sicherungsglasche reißen, das im Kit enthaltene Ersatz-Anschluss-Stück verwenden.
 - Sollte kein Ersatz-Anschluss-Stück vorhanden sein, kann das System trotzdem verwendet werden, sofern sorgfältig darauf geachtet wird, dass die Verbindung fest sitzt und dicht ist.
 - Die zurückbleibende Luft im Anschluss-Stück NICHT herausdrücken.
- Eine Applikationskanüle auf das Anschluss-Stück aufsetzen.
 - Die Luft im Anschluss-Stück und in der Applikationskanüle ERST bei der eigentlichen Applikation mit herausdrücken, da sonst möglicherweise die Applikationskanüle verstopfen könnte.

Verabreichung

Vor dem Aufbringen von ARTISS muss die Wundoberfläche mittels Standardtechniken (z. B. intermittierende Anwendung von Kompressen, Tupfern, Anwendung von Saugern) getrocknet werden. Druckluft oder Druckgas darf nicht zum Trocknen der Oberfläche verwendet werden.

- Die gemischte Kleberprotein-Thrombinlösung auf die zu behandelnde Oberfläche oder auf die Flächen der zu verklebenden Teile auftragen, indem die Doppelkolbenstange langsam von hinten hinunter gedrückt wird.
- Bei operativen Eingriffen, welche die Anwendung eines minimalen Volumens eines Fibrinklebers erfordern, wird empfohlen, die ersten Tropfen des Produktes herauszudrücken und zu verwerfen.
- Nach Auftragen von ARTISS mindestens 3 Minuten vergehen lassen, um eine ausreichende Polymerisation zu erzielen.

Hinweis: Wird das Auftragen der Fibrinkleberkomponenten unterbrochen, kann es zu einer Verstopfung der Kanüle kommen. Die Applikationskanüle in diesem Falle erst unmittelbar vor der Fortsetzung der Applikation gegen eine neue austauschen. Sollten die Öffnungen des Anschluss-Stücks verstopft sein, das mitgelieferte Ersatz-Anschluss-Stück verwenden.

Der Fibrinkleber kann auch mit anderem von Baxter geliefertem Zubehör aufgetragen werden, das sich besonders für beispielsweise die Applikation auf große oder schwer zugängliche Flächen eignet. Beim Einsatz solcher Applikationshilfen bitte sorgfältig nach Bedienungsanleitung vorgehen.

Für weitere Anwendungshinweise den verantwortlichen Arzt oder das medizinische Fachpersonal kontaktieren.

Sprühapplikation

Die Druckregler sollten in Übereinstimmung mit der vom Hersteller mitgelieferten Gebrauchsinformation verwendet werden.

Wird ARTISS mithilfe eines Sprühgeräts aufgetragen, muss sichergestellt werden, dass der Druck und der Gewebeabstand innerhalb der folgenden, vom Hersteller empfohlenen Bereiche liegen:

Empfohlener Druck, Gewebeabstand und Sprühgeräte für die Applikation von ARTISS					
	Zu verwendendes Sprühset	Zu verwendende Applikationshilfe	Zu verwendender Druckregler	Empfohlener Abstand vom Zielgewebe	Empfohlener Sprühdruck
Offene Operationswunden am Unterhautzellgewebe	Tisseel / Artiss Spray Set	n. z.	EasySpray	10–15 cm	1,5-2,0 bar (21,5-28,5 psi)
	Tisseel / Artiss Spray Set 10er-Pack	n. z.	EasySpray		

Beim Aufsprühen von ARTISS sollen Änderungen von Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung und endexpiratorischem CO₂ überwacht werden, da die Möglichkeit einer Luft- oder Gasembolie besteht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Beim Einsatz von Applikationshilfen genau nach Bedienungsanleitung vorgehen.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Baxter Medical Products GmbH, Stella-Klein-Löw-Weg 15, A-1020 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr. 2-00349

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. März 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. Dezember 2013

10. STAND DER INFORMATION

April 2021

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten