

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ARTISS

Tiefgefrorene Lösungen zur Fibrinklebung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNGKomponente 1:

Kleberprotein-Lösung

Humanes Fibrinogen 91 mg¹/ml
(gerinnungsfähiges Protein) hergestellt aus dem Plasma humaner Spender
Aprotinin (synthetisch) 3000 KIE²/ml

Komponente 2:

Thrombin-Lösung

Humanes Thrombin 4 I.E.³/ml
hergestellt aus dem Plasma humaner Spender
Kalziumchlorid Dihydrat 40 µmol/ml

1 Doppelkammer-Fertigspritze mit < 1 ml > < 2 ml > < 5 ml > tiefgefrorener Kleberprotein-Lösung (mit Aprotinin) in einer Kammer und < 1 ml > < 2 ml > < 5 ml > tiefgefrorener Thrombin-Lösung (mit Kalziumchlorid Dihydrat) in der anderen Kammer ergibt < 2 ml > < 4 ml > < 10 ml > Gesamtvolumen des gebrauchsfertigen Produktes.

Siehe Tabelle

ARTISS enthält 0,6–5 I.E./ml humanen Faktor XIII, der zusammen mit humanem Fibrinogen herausgereinigt wurde.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tiefgefrorene Lösungen zur Fibrinklebung.

Farblose bis leicht gelb und klare bis 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 ist angezeigt als Gewebekleber um subkutanes Gewebe in der plastischen, rekonstruktiven und Verbrennungschirurgie zu fixieren/zu verkleben. ARTISS kann Nähte oder Klammern ersetzen (siehe Abschnitt 5.1). Zusätzlich kann ARTISS zur Unterstützung der Blutstillung bei subkutanen Gewebsoberflächen eingesetzt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Die zu verabreichende Menge und die Häufigkeit der Verabreichung von ARTISS rich-

Nach dem Mischen	1 ml	2 ml	4 ml	10 ml
Komponente 1: Kleberprotein-Lösung				
Humanes Fibrinogen (als gerinnungsfähiges 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				
Humanes Thrombin	2 I.E.	4 I.E.	8 I.E.	20 I.E.
Kalziumchlorid Dihydrat	20 µmol	40 µmol	80 µmol	200 µmol

ten sich immer nach dem erforderlichen klinischen Bedarf des Patienten.

Die anzuwendende Menge unterliegt verschiedenen Einflussfaktoren und schließt die Art des chirurgischen Eingriffs, die Größe der betroffenen Fläche, die Art der beabsichtigten Applikation und die Anzahl der Verabreichungen ein. Sie ist aber nicht auf diese Faktoren allein beschränkt.

Die Verabreichung des Produktes muss individuell durch den behandelnden Arzt festgelegt werden. Bei klinischen Prüfungen wurden im Normalfall Einzeldosen von 0,2–12 ml verabreicht. Bei einigen Eingriffen (z.B. Versiegelung großer Verbrennungsflächen) werden möglicherweise größere Volumina benötigt. Die zu Beginn der Behandlung verwendete Produktmenge sollte der anatomischen Struktur bzw. der Größe der zu behandelnden Fläche entsprechen und ausreichen, um den betreffenden Bereich vollständig abzudecken. Die Anwendung kann bei Bedarf bei kleinen Flächen, die nicht vorbehandelt wurden, wiederholt werden. Eine Re-Applikation auf einer vorbestehenden Schicht sollte vermieden werden, da ARTISS nicht auf einer polymerisierten Schicht haftet.

Es wird empfohlen bei der Erstanwendung die komplette, zum Kleben vorgesehene, Fläche zu bedecken.

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

Das Hauttransplantat sollte sofort nach dem Auftragen von ARTISS auf das Wundbett gelegt werden. Der Operateur hat vor der Polymerisation 60 Sekunden Zeit für die Manipulation und die Positionierung des Transplantates. Nachdem der Hautlappen oder das Transplantat in Position gebracht wurde, muss es für mindestens 3 Minuten mit sanftem Druck in der gewünschten Lage gehalten werden, um sicherzustellen, dass der Hautlappen oder das Transplantat gut am Gewebsuntergrund haftet.

Die benötigte Menge an ARTISS hängt von der Größe der zu bedeckenden Fläche ab. Die ungefähren Flächen, die bei Sprühapplikation durch die verschiedenen Packungsgrößen von ARTISS abgedeckt werden können, sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

Ungefähre Fläche zur Gewebeklebung	Benötigte ARTISS Packungsgröße
100 cm ²	2 ml
200 cm ²	4 ml
500 cm ²	10 ml

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

ARTISS wurde in klinischen Prüfungen nicht an Patienten älter als 65 Jahre angewendet.

Kinder und Jugendliche

Zurzeit vorliegende Daten sind in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum epiläsionalen (topischen) Gebrauch. 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 Aufspritzen 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. Zum Trocknen der Oberfläche keine Druckluft und kein Gas verwenden.

ARTISS darf nur auf sichtbare Applikationsstellen aufgespritzt 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 Gewebeatstand je nach Art des Eingriffs und zur Länge der Applikationshilfen.

4.3 Gegenanzeigen

ARTISS ist nicht angezeigt zum Ersatz von Hautnähten beim Verschluss chirurgischer Wunden.

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

ARTISS darf niemals intravaskulär angewendet werden.

ARTISS ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile aufgeführt

¹ enthalten in einer Gesamtprotein-Konzentration von 96–125 mg/ml

² 1 EPU. (Europäische Pharmakopoe-Einheit) entspricht 1800 KIE (Kallidinogenase-Inaktivator-Einheiten)

³ Die Berechnung der Thrombinaktivität erfolgt auf der Grundlage des geltenden Internationalen WHO-Standards für Thrombin.

in Abschnitt 6.1 (siehe auch Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung). Die Sprühapplikation von ARTISS darf nicht bei endoskopischen Eingriffen erfolgen. Hinweise zur Laparoskopie, siehe Abschnitt 4.4.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nur zum epilesionalen Gebrauch. Nicht für die intravaskuläre Anwendung. Eine unbeabsichtigte intravaskuläre Verabreichung von ARTISS kann zu lebensbedrohlichen, thromboembolischen Komplikationen führen. Eine Injektion in das Weichteilgewebe birgt das Risiko einer Gewebeschädigung. Wenn Fibrinkleber mit Hilfe von Druckluft oder Druckgas angewendet werden, ist Vorsicht geboten.

- Jede Anwendung von Druckluft oder Druckgas birgt das lebensbedrohliche oder tödliche Risiko einer möglichen Luft- oder Gasembolie, einer Gewebsruptur, oder von Gaseinschlüssen mit nachfolgender Kompression.
- **ARTISS soll nur als dünne Schicht aufgetragen werden. Eine zu dicke Schicht kann die Wirksamkeit des Produkts und den Wundheilungsprozess 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 Gewebeerfläche zurückzuführen sein. Das Risiko scheint höher zu sein, wenn Fibrinkleber mit Luft aufgesprüht werden, als beim Sprühen mit CO₂ und ist daher bei der Sprühapplikation von ARTISS bei offenen 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, wie vom Hersteller empfohlen, exakt beurteilt werden kann. Nicht näher als im empfohlenen Abstand aufsprühen. Der Sprühabstand zum Gewebe und der Druck sollten innerhalb des vom Zulassungsinhaber des Produktes empfohlenen Bereichs liegen (siehe Tabelle 6.6 für Druck und Abstand).**
- **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).**
- ARTISS darf aufgrund schwerwiegender Sicherheitsgründe nicht mit dem Easy-

Spray/Spray System in umschlossenen Körperbereichen angewendet werden.

- ARTISS wird nicht für die Anwendung in der Laparoskopie empfohlen.
- Es sollten zur Anwendung von ARTISS nur CE-zertifizierte Medizinprodukte eingesetzt werden.
- Wenn zusätzliche Spitzen mit diesem Produkt verwendet werden, sind die Anweisungen in deren Gebrauchsinformation zu befolgen.

ARTISS ist nicht angezeigt zur Hämostase und zum Kleben in Situationen, in denen eine schnelle Gerinnung erforderlich ist. Insbesondere bei kardiovaskulären Eingriffen, bei denen das Kleben von Gefäßanastomosen beabsichtigt wird, sollte ARTISS nicht angewendet werden.

ARTISS ist nicht angezeigt für den Einsatz in der Neurochirurgie oder als Nahtunterstützung bei gastrointestinalen oder vaskulären Anastomosen, da keine Daten vorliegen, die diese Indikationen stützen würden.

Vor der Anwendung von ARTISS ist darauf zu achten, dass das Gebiet außerhalb der zu klebenden Fläche ausreichend geschützt/abgedeckt wird, um eine Gewebesadhäsion an nicht-erwünschten Stellen zu vermeiden.

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

Polysorbate können Hautallergien hervorrufen (z. B. Ausschlag, Juckreiz).

Wie bei allen proteinhaltigen Präparaten sind allergische Überempfindlichkeitsreaktionen möglich. Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen können Nesselsucht, generalisierte Urtikaria, Engegefühl in der Brust, Stenoseatmung, Hypotonie und Anaphylaxie einschließen. Wenn diese Symptome auftreten, muss die Anwendung sofort abgebrochen werden.

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

Da das synthetische Aprotinin strukturell identisch mit dem bovinen Aprotinin ist, sollte die Anwendung von ARTISS bei Patienten mit einer Allergie gegen Rindereiwweiß sorgfältig abgewogen werden.

Bei anaphylaktischen/anaphylaktoiden Reaktionen oder schweren Überempfindlichkeitsreaktionen muss die Anwendung abgebrochen und, sofern möglich, bereits appliziertes, polymerisiertes Produkt von der Operationsstelle entfernt werden. Im Falle einer Unverträglichkeitsreaktion muss unverzüglich die entsprechende medizinische Behandlung und Versorgung eingeleitet werden. Es müssen die derzeit gültigen Standardmaßnahmen für eine Notfallbehandlung angewendet werden. Bei einem

Schock muss die geeignete medizinische Schockbehandlung eingeleitet werden.

Standardmaßnahmen zur Vorbeugung von Infektionen, die sich aus der Anwendung von Arzneimitteln ergeben, die aus menschlichem Blut oder Blutplasma hergestellt sind, schließen die Auswahl der Spender und das Screening der einzelnen Spenden und Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker sowie effektive Schritte zur Inaktivierung/Abtrennung von Viren im Herstellungsverfahren ein. Dennoch kann bei der Verabreichung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Blutplasma die Übertragung von Krankheitserregern nicht völlig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für bislang unbekannte oder neu auftretende Viren oder andere Pathogene.

Die ergriffenen Maßnahmen gelten als wirksam für umhüllte Viren wie Humanes Immunschwäche-Virus (HIV), Hepatitis B-Virus (HBV) und Hepatitis C-Virus (HCV) sowie für das nicht-umhüllte Hepatitis A-Virus (HAV).

Diese Maßnahmen können bei nicht-umhüllten Viren, wie z. B. Parvovirus B19 möglicherweise nur eingeschränkt wirksam sein. Eine Parovirus B19-Infektion kann schwerwiegende Folgen bei Schwangeren (fötale Infektion) sowie bei Personen mit Immundefekt oder einer gesteigerten Erythropoese (z. B. hämolytische Anämie) haben.

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von ARTISS die Bezeichnung des Produktes und die Chargennummer zu notieren, um einen Zusammenhang zwischen dem Patienten und der verwendeten Charge herzustellen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Wie andere vergleichbare Präparate oder Thrombin-Lösungen wird das Produkt durch den Kontakt mit Lösungen, die Alkohol, Jod oder Schwermetalle enthalten (z. B. antiseptische Lösungen), möglicherweise denaturiert. Solche Substanzen sollten vor der Anwendung des Präparats weitestgehend entfernt werden.

Siehe Abschnitte 4.4 oder 6.2 hinsichtlich der Substanzen, die Wechselwirkungen mit dem Produkt aufweisen können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Unbedenklichkeit von Fibrinklebern/Hämostika während der Schwangerschaft und Stillzeit wurde nicht in kontrollierten, klinischen Prüfungen untersucht. Tierversuche wurden ebenfalls nicht vorgenommen.

Daher darf das Präparat während der Schwangerschaft und der Stillzeit nur verwendet werden, wenn es unbedingt erforderlich ist.

Siehe Abschnitt 4.4 zur Information über Parvovirus B19-Infektionen.

Die Wirkungen von ARTISS auf die Fertilität wurden nicht untersucht.

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

Nicht relevant.

4.8 Nebenwirkungen

Eine intravasculäre Injektion kann zu thromboembolischen Ereignissen und disseminierter intravasculärer Koagulation (DIC) führen. Es besteht außerdem das Risiko von anaphylaktischen Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4).

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

In Einzelfällen sind diese Reaktionen bis zur schweren Anaphylaxie fortgeschritten. 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 Präparats aufgetreten ist.

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

In seltenen Fällen können sich Antikörper gegen Bestandteile des Fibrinklebers bilden.

Zur Sicherheit vor übertragbaren Erregern siehe Abschnitt 4.4.

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

Die in unten stehender Tabelle zusammengefassten Nebenwirkungen wurden von klinischen Studien zu ARTISS und im Rahmen von Anwendungsbeobachtungen von Baxter Fibrinklebern (in der Nebenwirkungstabelle mit ^p gekennzeichnet) berichtet. Die bekannten Häufigkeiten dieser Nebenwirkungen basieren auf einer kontrollierten, klinischen Studie an 138 Patienten, bei denen Hauttransplantate mit ARTISS auf chirurgisch behandelten Verbrennungswunden fixiert wurden. Keines dieser in der klinischen Studie beobachteten Ereignisse wurde als schwerwiegend eingestuft.

Die Nebenwirkungen und ihre Häufigkeiten werden wie folgt zusammengefasst:

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$)

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

Siehe Tabelle 1

Klassenreaktionen

Andere Nebenwirkungsreaktionen, die bei der Produktklasse Fibrinkleber/Hämostatika auftreten, schließen ein: Überempfindlichkeitsreaktionen, die sich äußern können als Irritationen an der Auftragsstelle, Brustbeschwerden, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Lethargie, Ruhelosigkeit und Erbrechen ein.

Weitere Klassenreaktionen sind: Anaphylaktische Reaktion, Bradykardie, Tachykardie, niedriger Blutdruck, Hämatome, Atemnot, Übelkeit, Nesselsucht, flüchtige Hautrötungen, 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 dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51–59, 63225 Langen, Telefon +49 6 10 37 70, Telefax: +49 61 03 77 12 34, Website: www.pei.de anzuzeigen.

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: V03A K

ARTISS kann Nähte oder Klammern ersetzen, wenn es zur Befestigung von Hauttransplantaten auf Verbrennungsflächen oder auf anderen Wundflächen verwendet wird. ARTISS kann eingesetzt werden, um Nähte und Klammern für Hautlappen zu unterstützen bei Fällen, wo bei Nähte/Klammern unzureichende Ergebnisse hinsichtlich postoperativer Hämatome oder Serome erwartet werden.

Das Fibrinklebesystem imitiert die letzte Phase der physiologischen Blutgerinnung. Fibrinogen wird durch Aufspaltung in Fibrinmonomere und Fibrinopeptide in Fibrin umgewandelt. Die Fibrinmonomere bilden durch Aggregation ein Fibringerinnsel. Faktor XIIIa, der durch Thrombin aus Faktor XIII gebildet wird, vernetzt das Fibrin. Für die Konversion von Fibrinogen und die Vernetzung sind Kalziumionen erforderlich.

Bei fortschreitender Wundheilung wird durch Plasmin und durch die Entstehung von Fibrinolytischen Produkten eine erhöhte fibrinolytische Aktivität initiiert. Dieser proteolytische Abbau von Fibrin wird durch Antifibrinolytika gehemmt. Aprotinin ist als Antifibrinolytikum in ARTISS (gefroren) enthalten, um einen vorzeitigen Abbau des Gerinnsels zu verhindern.

Zur Wirksamkeitstestung wurden *in-vivo*-Studien an Tiermodellen verwendet, die stark die Situation im Patienten imitieren. Für ARTISS (gefrorene und lyophilisierte Produktform) wurde die Wirksamkeit bei der Fixierung von autologen Hauttransplantaten und bei der Fixierung von Spalthauttransplantaten demonstriert.

Eine prospektive, randomisierte, kontrollierte, klinische Multizenterstudie zum Nachweis der Fixierung von Spalthaut-Transplantaten bei Verbrennungsoffern wurde mit ARTISS (gefroren) 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 Metallklammern (Kontrolle) befestigt. ARTISS erwies sich hinsichtlich der Wirksamkeit und dem vollständigen Wundverschluss am Tag 28 bezogen auf die Differenz des Anteils der erfolgreich behandelten Stellen gegenüber den Metallklammern als nicht unterlegen. Die Bewertung erfolgte verblindet und anhand von Fotoaufnahmen. Dies konnte bei 55 von 127 Patienten (43 %) die mit ARTISS (gefroren) und bei 47 von 127 Patienten (37 %), die mit Klammern behandelt worden waren, erreicht werden.

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 Ver-

Tabelle 1: Nebenwirkungsreaktionen

System-Organ-Klassen (SOC)	Bevorzugter Begriff in der MedDRA	Häufigkeiten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautsystem	gelegentlich
	Juckreiz	häufig
Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Transplantatversagen	häufig
Gefäßkrankungen	Luftembolie ^p infolge unsachgemäßer Anwendung von Sprühsystemen	nicht bekannt

^p Nebenwirkungen, die im Rahmen von Anwendungsbeobachtungen mit Baxter Fibrinklebern beobachtet wurden.

wendung von Metallklammern überlegen ($p < 0,0001$) und die Patienten hatten bei ARTISS signifikant weniger Angst vor Schmerzen als bei der Verwendung von Metallklammern ($p < 0,0001$). Darüber hinaus war ARTISS auch in der Bewertung des Prüfarztes hinsichtlich der Qualität der Transplantatnaht, die Präferenz für die Fixierungsmethode und die Zufriedenheit mit der Fixierung sowie der Gesamtqualität und der Gesamtrate der Heilung den Metallklammern 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.

Die Dosierung in den Klinischen Prüfungen war für erwachsene Patienten und Kinder identisch.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

ARTISS ist nur zum epilesionalen Gebrauch indiziert. Eine intravasculäre Verabreichung ist kontraindiziert. Folglich wurden keine pharmakokinetischen Studien zur intravasculären Anwendung beim Menschen durchgeführt.

Pharmakokinetische Studien an Labortieren verschiedener Spezies wurden nicht durchgeführt.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es sind keine präklinischen Sicherheitsstudien für ARTISS (enthält 4 I.E. Thrombin/ml) verfügbar. Es wurden Toxizitätsstudien mit Fibrinklebern durchgeführt, die 500 I.E. Thrombin/ml enthalten, und die als repräsentativ für Produkte, die 4 I.E. Thrombin/ml enthalten, angesehen werden. Einzeldosis-Toxizitätsstudien an Ratten und Kaninchen ergaben keine akute Toxizität von VH S/D-behandelten Fibrinklebern (die 500 I.E. Thrombin/ml enthalten). VH S/D-behandelte Fibrinkleber (mit 500 I.E. Thrombin/ml) zeigten sich auch als gut verträglich bei Wundheilungsmodellen an Ratten und Kaninchen und bei Zellkulturen mit humanen Fibroblasten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Komponente 1: Kleberprotein-Lösung
Humanalalbumin-Lösung
L-Histidin
Niacinamid
Polysorbat 80 (Tween 80)
Natriumzitat-Dihydrat
Wasser für Injektionszwecke

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

6.2 Inkompatibilitäten

Wegen des Fehlens von Kompatibilitätsstudien darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Produkte die oxidierte Zellulose enthalten, können

die Wirksamkeit von ARTISS beeinflussen und sollten nicht als Trägermaterialien verwendet werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Gefroren lagern und transportieren (bei $\leq -20\text{ °C}$), ohne Unterbrechung bis zur Anwendungsvorbereitung.

Die Spritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Ungeöffnete, bei Raumtemperatur aufgetaute Primärverpackungen können bei kontrollierter Raumtemperatur (bis zu maximal $+25\text{ °C}$) bis zu 14 Tage aufbewahrt werden. Nach dem Auftauen nicht wieder einfrieren oder im Kühlschrank lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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-Einmalspritze (aus Polypropylen) verschlossen mit einer Spitzenkappe, verpackt in zwei Beutel, und ein Applikationsset mit einer Doppelkolbenstange, 2 Anschluss-Stücken und 4 Applikationskanülen.

Packungsgröße 1 Stück (1 × 1 ml + 1 ml, 1 × 2 ml + 2 ml, 1 × 5 ml + 5 ml)

Sowohl die Kleberprotein-Lösung als auch die Thrombin-Lösung sind in einer vorgefüllten Doppelkammer-Einmalspritze aus Polypropylen abgefüllt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Weiteres Zubehör zur Applikation des Präparats kann über BAXTER bezogen werden.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Eine Anleitung zur Anwendung ist auch in der Packungsbeilage, Abschnitt für Ärzte und medizinisches Fachpersonal, beschrieben.

Allgemeines

- Vor der Anwendung von ARTISS alle Körperteile außerhalb der zu behandelnden Fläche abdecken, um eine Gewebeadhäsion an einer unerwünschten Stelle zu vermeiden.
- Um zu vermeiden, dass ARTISS an Handschuhen und Instrumenten anhaftet, diese vor dem Kontakt mit Kochsalzlösung befeuchten.
- Als Richtlinie zur Klebung von Flächen gilt: 1 Packung ARTISS 2 ml (d.h. 1 ml Kleberprotein-Lösung plus 1 ml Thrombin-Lösung) reicht für eine Fläche von mindestens 10 cm².
- Die erforderliche Menge ist von der Größe der zu bedeckenden Fläche abhängig.

- Die beiden Komponenten von ARTISS NICHT getrennt applizieren. Beide Komponenten müssen gemeinsam aufgetragen werden.

- ARTISS NICHT Temperaturen über 37 °C aussetzen. NICHT in der Mikrowelle erwärmen.

- Das Produkt NICHT durch Halten in der Hand auftauen.

- ARTISS NICHT verwenden bevor es vollständig aufgetaut und auf 33 °C bis 37 °C erwärmt ist.

- Schutzkappe erst dann von der Spritze entfernen, wenn das Auftauen und Erwärmen abgeschlossen sind.

- Spritze vollständig entlüften, dann das Anschluss-Stück und die Applikationskanüle anbringen.

Anleitung zur Vorbereitung und Handhabung

Der innere Beutel und sein Inhalt sind bei unbeschädigter, äußerer Verpackung steril. Den sterilen inneren Beutel mit Inhalt mithilfe steriler Techniken in den sterilen Bereich transferieren.

Die gebrauchsfertige Spritze kann durch eine der folgenden Methoden aufgetaut UND aufgewärmt werden:

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

1. Auftauen/Erwärmen in einem nicht-sterilen Wasserbad
2. Auftauen/Erwärmen in einem Inkubator
3. Die gebrauchsfertige Spritze kann auch bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) aufgetaut und bis zu 14 Tage gelagert werden. Vor der Anwendung ist ein Erwärmen erforderlich.

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

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

- Das Wasserbad darf eine Temperatur von 37 °C nicht überschreiten. Um den vorgegebenen Temperaturbereich zu überwachen, sollte die Wassertemperatur mit einem Thermometer überwacht und das Wasser gegebenenfalls gewechselt werden.

- Bei Verwendung eines sterilen Wasserbades zum Auftauen und Erwärmen wird die Fertigspritze aus den Beuteln entnommen bevor sie ins 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: Mindestzeit für Auftauen und Erwärmen mit sterilem Wasserbad

Packungsgröße	Mindestzeit für Auftauen und Erwärmen, 33 °C bis 37 °C, steriles Wasserbad, Produkt ohne Beutel
2 ml	5 Minuten
4 ml	5 Minuten
10 ml	12 Minuten

2. Auftauen/Erwärmen in einem nicht-sterilen Wasserbad

Anweisungen:

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

Tabelle 2: Mindestzeit für Auftauen und Erwärmen mit nicht sterilem Wasserbad

Packungsgröße	Mindestzeit für Auftauen und Erwärmen, 33 °C bis 37 °C, nicht-steriles Wasserbad, Produkt in Beuteln
2 ml	30 Minuten
4 ml	40 Minuten
10 ml	80 Minuten

3. Auftauen/Erwärmen in einem Inkubator

Anweisungen:

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

Tabelle 3: Mindestzeit für Auftauen und Erwärmen in einem Inkubator

Packungsgröße	Mindestzeit für Auftauen und Erwärmen, 33 °C bis 37 °C, Inkubator, Produkt in Beuteln
2 ml	40 Minuten
4 ml	85 Minuten
10 ml	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 (siehe Tabelle 4) bei Raumtemperatur außerhalb des sterilen Bereiches auftauen. Nach dem Auftauen das Produkt zum Erwärmen vor der Anwendung im äußeren Beutel in einem Inkubator erwärmen. Nach dem Auftauen bei Raumtemperatur beträgt die maximale Zeit, die das Produkt bei Raumtemperatur aufbewahrt werden kann (in beiden Beuteln) 14 Tage.

Tabelle 4: Mindestzeit für Auftauen bei Raumtemperatur (= RT) außerhalb des sterilen Bereiches und Zeit für zusätzliches Erwärmen in einem Inkubator auf 33 °C bis 37 °C

Siehe Tabelle unten rechts

Haltbarkeit nach dem Auftauen

Nach dem **Auftauen und Erwärmen** (bei Temperaturen zwischen 33 °C und 37 °C, Methoden 1, 2 und 3) wurde die chemische und physikalische Produktstabilität über 4 h bei 33 °C bis 37 °C demonstriert.

Für das bei Raumtemperatur **aufgetaute** Produkt im geschlossenen Beutel (Methode 4) wurde die chemische und physikalische Produktstabilität über 14 d bei maximal 25 °C demonstriert. Produkt unmittelbar vor der Anwendung auf 33 °C bis 37 °C erwärmen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt unmittelbar nach dem Erwärmen auf 33 °C bis 37 °C verwendet werden, außer die beim Öffnen/Auftauen verwendeten Methoden schließen das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.

Wenn das Produkt nicht sofort verbraucht wird, liegt die Verantwortung für die Lagerungszeit und die Lagerungsbedingungen beim Anwender.

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, **sind die beiden Kleberkomponenten bis zur Anwendung auf 33 °C bis 37 °C zu halten.**

Die Kleberprotein-Lösung und die Thrombin-Lösung sollten klar bis leicht opaleszierend sein. Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen aufweisen, nicht verwenden. Die aufgetauten Präparate vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen oder andere Abweichungen von der normalen Erscheinungsform überprüfen. Wird irgendeine Veränderung beobachtet, die Lösung verwerfen.

Die aufgetaute Kleberprotein-Lösung sollte eine leicht viskose Flüssigkeit sein. Wenn die Lösung die Konsistenz eines verfestigten Gels aufweist, ist davon auszugehen, dass sie denaturiert wurde (eventuell aufgrund einer Unterbrechung der Kühlkette oder durch Überhitzen beim Erwärmen). In diesem Fall darf ARTISS NICHT verwendet werden.

- Die Spritze erst kurz vor Verwendung aus den Beuteln nehmen.
- ARTISS erst verwenden, wenn es aufgetaut und vollständig erwärmt ist (flüssige Konsistenz).
- Die Verschlusskappe der Spritze erst kurz vor der Anwendung entfernen.

Applikation mit der AST-Spritze ohne Sprühen

Zur Anwendung muss die Doppelkammer-Fertigspritze mit der Kleberprotein-Lösung und der Thrombin-Lösung mit einem Anschluss-Stück und einer Applikationskanüle verbunden werden – beide sind im mitgelieferten Applikationszubehör-Set enthalten. Der gemeinsame Kolben der Doppelkammer-Fertigspritze, ebenfalls im Applikationszubehör-Set enthalten, stellt sicher, dass gleiche Mengen der beiden Kleberkomponenten über das Anschluss-Stück in die Applikationskanüle gelangen, wo sie gemischt und anschließend aufgetragen werden.

Gebrauchsanleitung der AST-Spritze:

Siehe oben stehende Abbildung auf Seite 6

- Vor dem Anschließen von Applikatoren die Luft aus der Spritze herausdrücken.
- Das Anschluss-Stück mit der Sicherungslasche an der Seite der Spritze mit dem Befestigungspunkt für die Sicherungslasche anbringen.
- Die Konusse der Doppelkammer-Fertigspritze mit dem Anschluss-Stück verbinden. Dabei auf festen Halt achten.
 - o Das Anschluss-Stück mit der Sicherungslasche an der Doppelkammerfixieren.
 - o Sollte die Sicherungslasche abreißen, das Ersatz-Anschluss-Stück verwenden.
 - o Sollte keine Ersatz-Anschluss-Stück vorhanden sein, kann das System trotzdem verwendet werden, jedoch ist sorgfältig darauf zu achten, dass die Verbindung fest sitzt und dicht ist.
 - o NICHT die im Anschluss-Stück verbleibende Luft herausdrücken.
- Eine Applikationskanüle auf das Anschluss-Stück stecken.
 - o NICHT die Luft im Anschluss-Stück und in der Applikationskanüle vor Beginn der eigentlichen Applikation herausdrücken, da sonst die Applikationskanüle verstopfen könnte.

Anwendung

Vor der Anwendung von ARTISS muss die Wundoberfläche mit Standardtechniken (z.B. mehrmaliges Aufdrücken von Kompressen oder Tupfern, Verwendung von Sauggeräten) getrocknet werden. Zum

Packungsgröße	Mindestzeit für Auftauen des Produkts bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) gefolgt von zusätzlichem Erwärmen, vor der Anwendung, in einem Inkubator bei 33 °C bis maximal 37 °C, Produkt in Beuteln	
	Auftauen bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C)	Erwärmen im Inkubator (33–37 °C)
2 ml	60 Minuten	+15 Minuten
4 ml	110 Minuten	+25 Minuten
10 ml	160 Minuten	+35 Minuten

Trocknen keine Druckluft und kein Gas verwenden.

- Die gemischte Kleberprotein-Thrombin-Lösung auf die vorgesehene Oberfläche oder auf die Flächen der zu verklebenden Teile durch Ausüben von Druck auf die Rückseite des gemeinsamen Kolbens auftragen.
- Bei chirurgischen Eingriffen, die das Auftragen eines Mindestvolumens des Fibrinklebers verlangen, wird empfohlen, die ersten Tropfen des Produkts 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 Fall 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 z. B. speziell für die Applikation auf große oder schwer zugängliche Flächen geeignet ist. Beim Einsatz solcher Applikationshilfen sorgfältig nach der Bedienungsanweisung vorgehen.

Für weitere Zubereitungshinweise bitte an das zuständige Pflegepersonal oder den Arzt wenden.

Sprühapplikation

Der Druckregler sollte entsprechend der Gebrauchsanweisung des Herstellers benutzt werden.

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

Siehe oben stehende Tabelle

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).

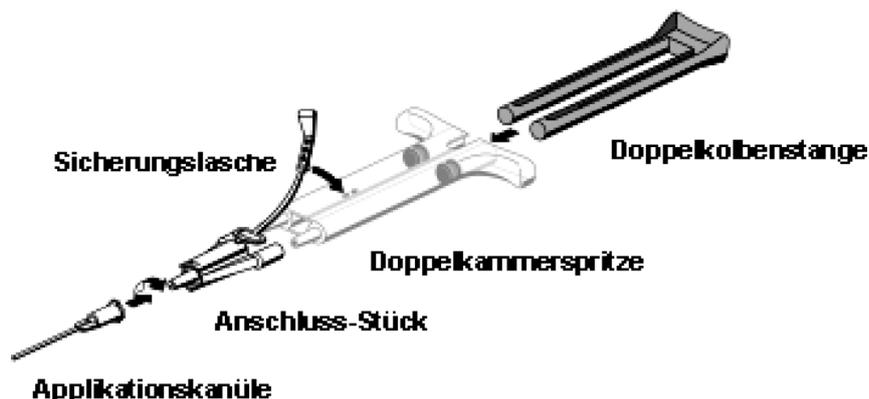
Beim Einsatz von Applikationshilfen genau nach deren Bedienungsanleitung vorgehen.

Entsorgung

Nicht verwendetes Produkt oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Baxter Deutschland GmbH
Edisonstraße 4
85716 Unterschleißheim
Telefon.: 089/31701-0
Fax: 089/31701-177
E-Mail: info_de@baxter.com



Empfohlener Druck, Gewebeabstand und Sprühgeräte für die Applikation von ARTISS

	Zu verwendendes Sprühset	Zu verwendende Applikationshilfe	Zu verwendender Druckregler	Empfohlener Abstand vom Zielgewebe	Empfohlener Sprühdruk
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		

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Zul.-Nr.: PEI.H.03593.01.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

17. Februar 2009 / 28. Januar 2014

10. STAND DER INFORMATION

März 2021

11. SONSTIGE HINWEISE

Herkunftsländer der zur Produktion verwendeten Plasmen:
Vereinigte Staaten von Amerika.

12. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt