

## 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 mg<sup>1</sup>/ml (vyrobena z plazmy lidských dárců)

Aprotininum (syntetické)

3000 KIU<sup>2</sup>/ml

#### Složka 2:

Roztok trombinu

Thrombinum humanum

4 IU<sup>3</sup>/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 trombinu (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.

<u>Po smíchání</u>	<u>1 ml</u>	<u>2 ml</u>	<u>4 ml</u>	<u>10 ml</u>
<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 trombinu</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 trombinu je vypočítána pomocí aktuálního mezinárodního standardu WHO pro trombin.

### 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 trombinu: 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 trombinu) dostatečné pro pokrytí oblasti minimálně 10 cm<sup>2</sup>.

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 <sup>2</sup>	2 ml
200 cm <sup>2</sup>	4 ml
500 cm <sup>2</sup>	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 trombinu.

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 (29,0 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 CO<sub>2</sub> 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 CO<sub>2</sub> 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 trombinu 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.

Experimentální studie na zvířatech nejsou dostatečné pro posouzení bezpečnosti ve vztahu k reprodukci, vývoji embrya nebo plodu, průběhu těhotenství a peri- a postnatálnímu vývoji.

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 <sup>P</sup> v tabulce nežádoucích účinků).

Znamé 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 <sup>p</sup> při nevhodném použití sprejovacího zařízení (viz bod 4.4)	Není známo

<sup>p</sup> 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, třesavka, 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 prostřednictvím webového formuláře

[sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 49/48  
100 00 Praha 10

e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

#### 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 trombinem, zesíťovává 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 prokázal účinnost při lepení autologních listových kožních štěpů a síťových štěpů. U přípravku Artiss 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 ( $p < 0,0001$ ).

Tricet 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 epielezionálně. 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 (trombin 4 IU/ml). Studie toxicity byly prováděny s fibrinovými lepidly obsahující trombin v koncentraci 500 IU/ml, které jsou reprezentativní pro přípravky obsahující trombin 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 trombinu

Lidský albumin

Chlorid sodný

Voda pro injekci

## 6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být 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 uchovávání

Uchovávejte a převázejte zmrazené (při  $\leq -20$  °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**

Přípravek Artiss je dodáván v předplněné jednorázové dvoukomorové injekční stříkačce (polypropylen), uzavřené krytem, balené do dvou vaků (vnějšího a vnitřního vaku) a s jednou sadou příslušenství sestávající ze 2 spojovacích částí a 4 aplikačních kanyl.

Přípravek Artiss je dodáván v následujících velikostech balení s 1 injekční stříkačkou:

- 2 ml (1 ml lidského fibrinogenu a 1 ml lidského trombinu),
- 4 ml (2 ml lidského fibrinogenu a 2 ml lidského trombinu),
- 10 ml (5 ml lidského fibrinogenu a 5 ml lidského trombinu).

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**

- Vnitřní vak a jeho obsah jsou sterilní, pokud nedošlo k porušení integrity vnějšího vaku.
- Roztoky lepicího proteinu a trombinu mají být čiré nebo lehce opalizující.
- Nepoužívejte roztoky, které jsou zakalené, vykazují změnu barvy, obsahují usazeniny nebo mají jiné změny vzhledu, včetně konzistence ztuhlého gelu po rozmrazení.
- Před aplikací přípravku Artiss se ujistěte, že všechny části těla, které se nenacházejí v požadované oblasti aplikace, jsou dostatečně zakryty, aby nedošlo k přilnutí ke tkáni na nežádoucích místech.

### **Rozmrazování zmrazené formy**

- Přípravek Artiss nepoužívejte, pokud není zcela rozmražený a zahřátý (kapalná až mírně viskózní konzistence).
- Přípravek Artiss nesmí být vystaven teplotám nad 37 °C a nesmí být vkládán do mikrovlnné trouby.
- Ochranný kryt injekční stříkačky nesmí být sejmuto, dokud nedojde k úplnému dokončení rozmrazování a zahřívání a dokud není aplikační hrot připraven k připojení.
- Kryt z injekční stříkačky snáze sejmete, když jím budete střídavě pohybovat vpřed a vzad a poté ochranný kryt z injekční stříkačky stáhnete.

Rozmrazte a zahřejte předplněnou injekční stříkačku za použití jedné z následujících možností:

### **Možnost 1: Metody rychlého rozmrazování/zahřívání (příprava v jednom kroku)**

- a. Sterilní vodní lázeň
- b. Nesterilní vodní lázeň
- c. Inkubátor

### **Možnost 2: Rozmrazování při pokojové teplotě (nepřesahující 25 °C) následované zahříváním v inkubátoru (možnost prozatímního uchování až po dobu 14 dnů při teplotách nepřesahujících 25 °C)**

#### **1. Metody rychlého rozmrazování/zahřívání**

Přehled metod rychlého rozmrazování/zahřívání je uveden v tabulce 2.

**Tabulka 2: Metody rychlého rozmrazování/zahřívání při 33 °C – 37 °C**

Velikost balení	Minimální časy rozmrazování/zahřívání		
	Sterilní vodní lázeň (vaky odstraněny)	Nesterilní vodní lázeň (ve vacích)	Inkubátor (ve vacích)
2 ml	5 min	15 min	40 min
4 ml	5 min	20 min	50 min
10 ml	10 min	35 min	90 min

Poznámka: Pokud je použita vodní lázeň, nesmí přesáhnout teplotu +37 °C.

#### **a) Sterilní vodní lázeň (doporučená metoda)**

- Odstraňte vnější vak a přeneste předplněnou injekční stříkačku zabalenou ve vnitřním vaku do sterilní oblasti.
- Předplněnou injekční stříkačku vyjměte z vnitřního vaku a vložte ji přímo do sterilní vody ohřáté na teplotu 33 °C – 37 °C, přičemž zajistěte, aby byla injekční stříkačka zcela ponořena ve vodě (minimální časy rozmrazování/zahřívání uvádí tabulka 2).
- Ke kontrole rozmezí teplot vodní lázně použijte teploměr a v případě potřeby vodu vyměňte.

#### **b) Nesterilní vodní lázeň**

- Předplněnou injekční stříkačku zabalenou v obou vacích umístěte do vodní lázně ohřáté na teplotu 33 °C – 37 °C mimo sterilní pole, přičemž zajistěte, aby vaky zůstaly zcela ponořeny ve vodě (minimální časy rozmrazování/zahřívání uvádí tabulka 2).
- Po rozmrazení a zahřátí vyjměte vaky z vodní lázně.
- Osušte a odstraňte vnější vak a předplněnou injekční stříkačku přeneste ve vnitřním vaku do sterilního pole.

c) **Inkubátor**

- Předplněnou injekční stříkačku zabalenou v obou vacích umístěte do inkubátoru mimo sterilní pole (minimální časy rozmrazování/zahřívání uvádí tabulka 2).
- Po rozmrazení/zahřátí v inkubátoru odstraňte vnější vak a předplněnou injekční stříkačku přeneste ve vnitřním vaku do sterilního pole.

2. **Rozmrazování při pokojové teplotě (nepřesahující 25 °C) následované zahříváním v inkubátoru**

- Předplněnou injekční stříkačku zabalenou v obou vacích rozmrazte při pokojové teplotě mimo sterilní pole (minimální časy rozmrazování uvádí tabulka 3).
- Předplněnou injekční stříkačku zabalenou v obou vacích zahřejte v inkubátoru při teplotě 33 °C – 37 °C mimo sterilní pole (minimální časy zahřívání uvádí tabulka 3).
- Po rozmrazení/zahřátí v inkubátoru odstraňte vnější vak a předplněnou injekční stříkačku přeneste ve vnitřním vaku do sterilního pole.

**Tabulka 3: Rozmrazování při pokojové teplotě a zahřívání v inkubátoru**

Velikost balení	Minimální časy rozmrazování/zahřívání		
	Rozmrazování při pokojové teplotě (do 25 °C)	Zahřívání v inkubátoru (33 – 37 °C)	
2 ml	80 minut	11 minut	
4 ml	90 minut	13 minut	
10 ml	160 minut	25 minut	

**Stabilita po rozmrazení**

Po rozmrazení a zahřátí při 33 °C – 37 °C, musí být přípravek použit do 4 hodin.

Po rozmrazení při pokojové teplotě, přípravek lze uchovávat po dobu až 14 dní při teplotách nepřesahujících 25 °C, za předpokladu, že zůstane uzavřen v originálním obalu (v obou vacích).

Po zahájení rozmrazování znovu nezmrazujte ani nevracejte do chladničky.

**Zacházení po rozmrazení/před aplikací**

Před použitím přípravek musí být zahřátý na teplotu 33 °C – 37 °C.

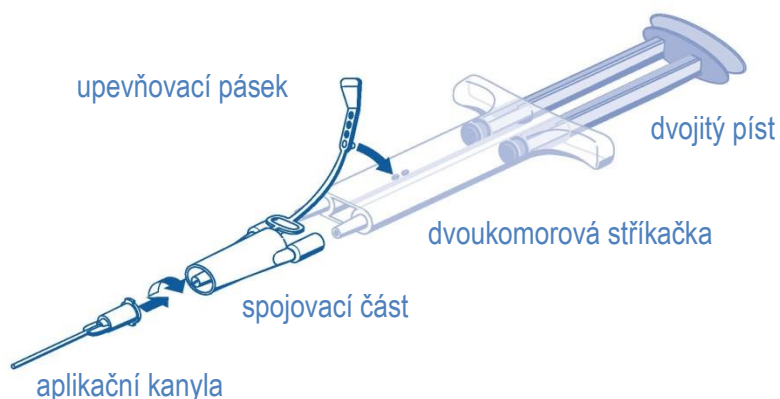
Pro usnadnění optimálního smísení obou roztoků a optimálního tuhnutí tkáňového lepidla **je nutné obě složky tkáňového lepidla udržovat při 33 °C – 37 °C až do jejich použití.**

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.

## Nesprejované podávání

Pro aplikaci připojte dvoukomorovou injekční stříkačku připravenou k použití s roztokem lepicího proteinu a roztokem trombinu 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



- 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 trombinu 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 pomocí sprejovacího zařízení**

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:

**Tabulka 4: Doporučený tlak, vzdálenost a zařízení k aplikaci sprejem přípravku Artiss**

Zárok	Vhodná sprejovací souprava	Vhodný regulátor tlaku	Plyn	Doporučená vzdálenost od cílové tkáně	Doporučený tlak spreje
Operace otevřené rány podkožní tkáně	Sprejovací souprava Tisseel/Artiss	EasySpray	CO <sub>2</sub> lékařské kvality*, stlačený vzduch nebo dusík	10–15 cm	1,5–2,0 bar (21,8–29,0 psi)
	Sprejovací souprava Tisseel/Artiss,	EasySpray			

	balení po 10 kusech					
--	------------------------	--	--	--	--	--

\* CO<sub>2</sub> lékařské kvality je preferovaný plyn pro aplikaci, nicméně stlačený vzduch nebo dusík jsou akceptovatelné plyny pro podání přípravku Artiss při otevřené operaci.

Také lze použít ekvivalentní sprejovací zařízení, určená pro specifické použití s přípravkem Artiss. Při použití jiných sprejovacích zařízení postupujte podle návodu k použití, který je poskytován spolu se zařízením.

**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 CO<sub>2</sub> 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 nepoužité přípravky nebo odpadní materiál musí být zlikvidovány 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**

21. 8. 2025