

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ARTISS
Tiefgefrorene Lösungen zur Fibrinklebung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNGKomponente 1:

Kleberprotein-Lösung
Humanes Fibrinogen
(gerinnungsfähiges Protein) 91 mg¹/ml
Aprotinin (synthetisch) 3000 KIE²/ml

Komponente 2:

Thrombin-Lösung
Humanes Thrombin 4 I.E.³/ml
Kalziumchlorid 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) in der anderen Kammer ergibt <2 ml> <4 ml> <10 ml> Gesamtvolumen des gebrauchsfertigen Produktes.

Siehe obenstehende 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.

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,**Art und Dauer der Anwendung**

ARTISS ist nur für den Einsatz im Krankenhaus durch entsprechend erfahrene Ärzte oder Chirurgen gedacht.

Dosierung:

Die zu verabreichende Menge und die Häufigkeit der Verabreichung von ARTISS richten 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

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	20 µmol	40 µmol	80 µmol	200 µmol

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. ARTISS ist in klinischen Prüfungen nicht an Patienten oberhalb des 65. Lebensjahres eingesetzt worden.

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 wiederholt werden.

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.

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

Art und Dauer der Anwendung:

Zum epilesionalen Gebrauch.

Die Lösungen vorbereiten, wie in Abschnitt 6.6 beschrieben.

Vor der Anwendung sollte die Wundoberfläche möglichst trocken sein.

Ausführliche Anweisungen siehe Abschnitt 6.6.

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.

Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe auch Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nur zum epilesionalen Gebrauch. Nicht für die intravaskuläre Anwendung. Eine unab-

sichtliche, intravaskuläre Verabreichung von ARTISS kann zu lebensbedrohlichen, thromboembolischen Komplikationen führen. Eine Injektion in das Weichteilgewebe birgt das Risiko einer Gewebeschädigung.

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 angewandt 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.

ARTISS sollte nur als dünne Schicht aufgebracht werden. Ein zu dickes Gerinnsel kann sich negativ auf die Wirksamkeit des Produktes und die Wundheilung auswirken.

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

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 Rindereiweiß sorgfältig abgewogen werden.

Bei anaphylaktischen Reaktionen oder schweren Überempfindlichkeitsreaktionen muss die Anwendung abgebrochen und bereits appliziertes polymerisiertes Produkt von der Operationsstelle entfernt werden. Es müssen die derzeit gültigen Standardmaßnahmen für eine Notfallbehandlung angewandt werden. Bei einem Schock muss die geeignete medizinische Schockbehandlung eingeleitet werden.

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.

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 HIV, HBV und HCV sowie für das nicht-umhüllte Virus HAV.

Diese Maßnahmen können bei nicht-umhüllten Viren, wie z. B. Parvovirus B19 möglicherweise nur eingeschränkt wirksam sein. Eine Parvovirus 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 Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Wie andere vergleichbare Präparate oder Thrombin-Lösungen 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 Präparats weitestgehend entfernt werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Die Unbedenklichkeit von Fibrinklebern/Hämostatika 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.

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

Nicht relevant.

4.8 Nebenwirkungen

Eine unbeabsichtigte, intravasculäre Injektion kann zu thromboembolischen Ereignissen und 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 Verabrei-

chungsstelle, 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.

Aus klinischen Studien wie aus Anwendungsbeobachtungen wurde über Nebenwirkungsreaktionen berichtet, die im Folgenden zusammengefasst sind. Die bekanntesten 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 Ereignisse wurde als schwerwiegend eingestuft. Unbekannte Häufigkeitsangaben basieren auf Spontanberichten aus Anwendungsbeobachtungen mit Fibrinklebern von Baxter.

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)

Erkrankungen des Immunsystems:

Häufigkeit nicht bekannt: anaphylaktische Reaktionen, Überempfindlichkeit

Herzkrankungen:

Häufigkeit nicht bekannt: Bradykardie, Tachykardie

Erkrankungen des Gefäßsystems:

Häufigkeit nicht bekannt: Bluthochdruck, Hämatome

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und des Mediastinum:

Häufigkeit nicht bekannt: Atembeschwerden

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes:

Häufigkeit nicht bekannt: Übelkeit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:

Häufig*: Juckreiz

Gelegentlich*: Hautzysten

Häufigkeit nicht bekannt: Nesselsucht

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufigkeit nicht bekannt: Flush, verzögerte Wundheilung, Ödeme, Vereiterungen

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen:

Häufig*: Transplantatversagen

Häufigkeit nicht bekannt: Serome

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: lokale Hämostatika, ATC-Code: B02BC; 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 Fibrinpeptide 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 Fibrinspaltprodukten eine erhöhte fibrinolytische Aktivität initiiert. Dieser proteolytische Abbau von Fibrin wird durch Antifibrinolytika gehemmt. Aprotinin ist als Antifibrinolytikum in ARTISS (gefroren) enthalten, um einen verfrühten Abbau des Gerinnsels zu verhindern.

Zur Wirksamkeitstestung werden *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 Verbrennungsoptern 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 Wundver-

* In der kontrollierten, klinischen Studie traten die Nebenwirkungen auch bei den Kontrollen ohne ARTISS-Anwendung auf.

schluss 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 Hämatom/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 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 Transplantathftung, die Präferenz für die Fixierungsmethode und die Zufriedenheit mit der Fixierung sowie der Gesamtqualität und der Gesamtrate der Heilung den Metallklammern signifikant überlegen ($p < 0,0001$).

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-behandelten Fibrinklebern (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
- Humanalbumin-Lösung
- L-Histidin
- Niacinamid
- Polysorbat 80 (Tween 80)
- Natriumzitat-Dihydrat
- Wasser für Injektionszwecke

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

6.2 Inkompatibilitäten

Wegen des Fehlens von Kompatibilitätsstudien darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Gefroren lagern und transportieren (bei $\leq -20^\circ\text{C}$).

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

Ungeöffnete, bei Raumtemperatur aufgetaute Primärverpackungen können bei kontrollierter Raumtemperatur (bis zu maximal $+25^\circ\text{C}$) bis zu 7 Tage aufbewahrt werden.

Nach dem Auftauen nicht wieder einfrieren oder im Kühlschrank lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 ml, 2 ml oder 5 ml Kleberprotein-Lösung und 1 ml, 2 ml oder 5 ml Thrombin-Lösung sind in einer Doppelkammer-Einmalspritze (aus Polypropylen) abgefüllt, die eine gemeinsame Verschlusskappe aufweist. Die Doppelkammer-Einmalspritze befindet sich in einem Beutel. Zusätzlich befindet sich in der Packung ein Set mit Applikationszubehör, bestehend aus einer Doppelkolbenstange, 2 Anschluss-Stücken und 4 Applikationskanülen.

Packungsgröße 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 sind in einer 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

Allgemeines

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 von ARTISS ist von der Größe der zu bedeckenden Fläche abhängig.

Vorbereitung und Handhabung

Der innere Beutel und sein Inhalt sind bei unbeschädigter, äußerer Verpackung steril.

Es wird empfohlen, die beiden Kleberkomponenten in einem sterilen Wasserbad bei einer Temperatur von $33-37^\circ\text{C}$ 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 sollte die Doppelkammer-Fertigspritze aus den Aluminium-Kunststoffbeuteln entnommen werden.)

Die Verschlusskappe der Spritze sollte erst nach dem vollständigen Auftauen, kurz vor dem Aufstecken der Applikationskanüle, entfernt werden. ARTISS erst verwenden, wenn es vollständig aufgetaut und erwärmt ist (flüssige Konsistenz).

Die Doppelkammer-Fertigspritzen unter Anwendung eines der folgenden Verfahren auftauen:

1. Auftauen bei Raumtemperatur (bei maximal $+25^\circ\text{C}$):

Das Präparat kann bei Raumtemperatur aufgetaut werden. In Tabelle 1 sind die erforderlichen Mindestzeiten für das Auftauen bei Raumtemperatur aufgeführt. Das Produkt kann (in beiden Aluminium-Kunststoffbeuteln) maximal 7 Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt werden.

Wenn das Produkt bei Raumtemperatur aufgetaut wird, muss es kurz vor der Anwendung zusätzlich in einem Inkubator auf $33^\circ\text{C}-37^\circ\text{C}$ erwärmt werden. Die jeweils erforderliche Erwärmungsdauer im Inkubator ist ebenfalls in Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1: Auftau- und Erwärmungszeiten bei Raumtemperatur (= RT) mit anschließender zusätzlicher Erwärmung vor der Anwendung in einem Inkubator bei 33°C bis maximal 37°C

Packungsgröße	Auftauzeiten bei Raumtemperatur (Produkt in Aluminium-Kunststoffbeuteln)	Erwärmungszeiten bei $33-37^\circ\text{C}$ im Inkubator nach dem Auftauen bei RT (Produkt in Aluminium-Kunststoffbeuteln)
2 ml	60 Minuten + 15 Minuten	
4 ml	110 Minuten + 25 Minuten	
10 ml	160 Minuten + 35 Minuten	

Wenn ARTISS auf $33-37^\circ\text{C}$ aufgewärmt wurde, kann das Produkt bis zu 4 Stunden aufbewahrt werden.

2. Schnelles Auftauen

Tabelle 2: Auftau- und Erwärmungszeiten in einem sterilen Wasserbad bei 33°C bis maximal 37°C

Den Kolben und 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.

Packungsgröße	Auftau- und Erwärmungszeiten (Produkt außerhalb der Aluminium-Kunststoffbeutel)
2 ml	5 Minuten
4 ml	5 Minuten
10 ml	12 Minuten

Eine dritte Alternative besteht darin, das Produkt außerhalb des sterilen Bereichs in einem nicht sterilen Wasserbads aufzutauen.

Hierzu die Fertigspritze in beiden Beuteln belassen und für die entsprechende Dauer in ein Wasserbad außerhalb des sterilen Bereiches legen. Sicherstellen, dass die Beutel während der gesamten Auftaudauer in dem Wasser untergetaucht bleiben. Nach dem Auftauen aus dem Wasserbad entnehmen, den äußeren Beutel abtrocknen und den inneren Beutel mit der Fertigspritze und dem Kolben in den sterilen Bereich bringen.

Tabelle 3:

Auftau- und Erwärmungszeiten außerhalb des sterilen Bereichs in einem nicht sterilen Wasserbad bei 33 °C bis maximal 37 °C

Packungsgröße	Auftau- und Erwärmungszeiten (Produkt innerhalb der Aluminium-Kunststoffbeutel)
2 ml	30 Minuten
4 ml	40 Minuten
10 ml	80 Minuten

Alternativ können die Kleberkomponenten auch in einem Inkubator bei einer Temperatur zwischen 33 °C und 37 °C aufgetaut und erwärmt werden. Die jeweiligen Auftau- und Erwärmungszeiten im Inkubator sind in Tabelle 4 angegeben. Die Angaben beziehen sich auf das Präparat in den Aluminium-Kunststoffbeuteln.

Tabelle 4:

Auftau- und Erwärmungszeiten in einem Inkubator bei 33 °C bis maximal 37 °C

Packungsgröße	Auftau- und Erwärmungszeiten im Inkubator (Präparat in Aluminium-Kunststoffbeuteln)
2 ml	40 Minuten
4 ml	85 Minuten
10 ml	105 Minuten

Hinweis:

Von einem Auftauen in der Hand ist abzu-sehen.
Nicht in der Mikrowelle erwärmen.
Nach dem Auftauen nicht wieder im Kühl-schrank lagern oder einfrieren.

Nach dem schnellen Auftauen (d. h. Auf-tauen bei einer Temperatur von 33–37 °C) kann ARTISS bis zu maximal 4 Stunden bei 33–37 °C aufbewahrt werden.

Um eine optimale Vermischung der beiden Lösungen zu erzielen, müssen die beiden Kleberkomponenten unmittelbar vor der Anwendung auf 33–37 °C erwärmt werden. (Die Temperatur von 37 °C darf jedoch in keinem Fall überschritten werden!)

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 (z. B. aufgrund einer Unterbrechung der Kühlkette oder durch Überhitzen beim Erwärmen). In diesem Fall darf ARTISS nicht verwendet werden.

Ungeöffnete Beutel, die bei Raumtemperatur aufgetaut wurden, können bei kontrollierter Raumtemperatur (bis zu maximal +25 °C) bis zu 7 Tage aufbewahrt werden. Wird das Produkt nicht innerhalb von 7 Tagen nach dem Auftauen verwendet, muss es verworfen werden.

Die Schutzkappe der Spritze erst kurz vor der Anwendung entfernen. ARTISS erst verwenden, wenn es vollständig aufgetaut und erwärmt ist (flüssige Konsistenz).

Zu weiteren Anweisungen für die Vorbereitung bitte das zuständige Krankenpflegepersonal oder den Arzt befragen.

ANWENDUNG

Zur Anwendung muss die Doppelkammer-spritze mit der Kleberprotein-Lösung und der Thrombin-Lösung mit einem Anschluss-Stück und einer Applikationskanüle verbunden werden, die in dem mitgelieferten Set mit Applikationszubehör enthalten sind. Der gemeinsame Kolben der Doppelkam-merspritze stellt sicher, dass gleiche Men-gen der beiden Kleberkomponenten über das Anschluss-Stück in die Applikations-kanüle gelangen, wo sie gemischt und an-schließend aufgetragen werden.

Handhabungshinweise

Siehe Abbildung

- Die Konusse der Doppelkammerspritze mit dem Anschluss-Stück verbinden. Dabei auf festen Halt achten. Das Anschluss-Stück mit der Sicherungslasche

an der Doppelkammerspritze fixieren. Sollte die Sicherungslasche abreißen, das Ersatz-Anschluss-Stück verwenden. Sollte keines vorhanden sein, kann das System trotzdem verwendet werden, jedoch ist sorgfältig darauf zu achten, dass die Verbindung fest sitzt und dicht ist.

- Eine Applikationskanüle auf das Anschluss-Stück stecken.
- Die Luft im Anschluss-Stück und in der Applikationskanüle erst unmittelbar vor der eigentlichen Anwendung herausdrücken, da sonst die Austrittsöffnung der Kanüle verstopfen könnte.
- Unmittelbar vor der Anwendung die ersten Tropfen aus der Applikationskanüle herausdrücken und verwerfen, um sicherzustellen, dass eine sorgfältige Mischung der Kleberprotein-Lösung und der Thrombin-Lösung erfolgt ist.
- Das Gemisch aus Kleberprotein- und Thrombin-Lösung auf die zu behandelnde Oberfläche oder auf die Flächen der zu verklebenden Teile auftragen.

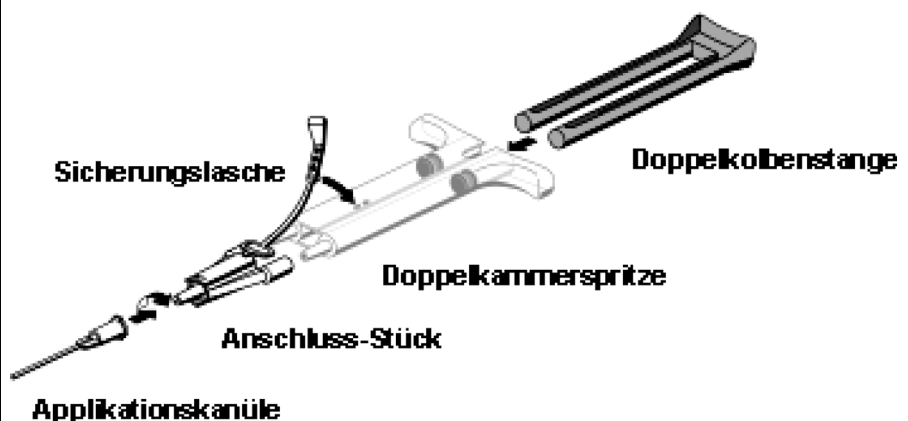
Wenn das Auftragen der Fibrinkleberkomponenten unterbrochen wird, kann es zu einer Verstopfung der Kanüle kommen. Die Applikationskanüle in diesem Falle erst unmittelbar vor der Fortsetzung der Applikation gegen eine neue austauschen. Sollten die Austrittsöffnungen des Anschluss-Stücks verstopft sein,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

Die Applikation kann auch mit anderem von BAXTER gelieferten Zubehör erfolgen, das z. B. speziell für die minimal-invasive Chirurgie oder die Applikation auf große oder schwer zugängliche Flächen geeignet ist. Beim Einsatz der Applikationshilfen genau nach Bedienungsanleitung vorgehen.

Nach dem Auftragen der beiden Komponenten die Wundfläche adaptieren und die verklebten Teile ca. 3–5 Minuten unter ständigem leichtem Druck in der gewünschten Position halten, um eine gute Haftung des sich verfestigenden Fibrinklebers am Gewebe zu erzielen.

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Zul.-Nr.: PEI.H.03593.01.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

17. Februar 2009

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2010

11. SONSTIGE HINWEISE

Herkunftsländer der zur Produktion verwendeten Plasmen
Deutschland, Norwegen, Österreich, Schweden, Schweiz, Tschechien, und Vereinigte Staaten von Amerika.

12. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin