

ARTISS

Soluzione per Adesivo Tissutale

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO



Baxter



1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ARTISS Soluzione per adesivo tissutale

Congelata

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Componente 1:

Soluzione di proteine sigillanti

Fibrinogeno Umano (come proteina coagulabile) 91 mg¹/ml

Aprotinina (sintetica) 3000 KIU²/ml

Componente 2:

Soluzione di trombina

Trombina Umana 4 UI³/ml

Cloruro di Calcio 40 µmol/ml

¹Contenuto nella concentrazione totale della proteina di 96 - 125 mg/ml

²1 EPU - Unità di Farmacopea Europea (European Pharmacopoeia Unit) corrisponde a 1800 KIU - Unità di Inattivatore della Callidogenasi (Kalidogenase Inactivator Unit)

³L'attività della trombina è calcolata in riferimento al corrente Standard internazionale WHO della trombina umana.

1 siringa preriempita a doppia camera che contiene in una camera la Soluzione di proteine sigillanti (con aprotinina), in forma congelata da 1 ml, 2 ml, e 5 ml e nell'altra camera la Soluzione di trombina (con calcio cloruro) in forma congelata da 1 ml, 2 ml e 5 ml permettendo di ottenere un volume totale di 2 ml, 4 ml e 10 ml di prodotto pronto per l'uso.

<u>Dopo miscelazione</u>	<u>1 ml</u>	<u>2 ml</u>	<u>4 ml</u>	<u>10 ml</u>
<u>Componente 1: Soluzione di proteine sigillanti</u>				
Fibrinogeno Umano (come proteina coagulabile)	45,5 mg	91 mg	182 mg	455 mg
Aprotinina (sintetica)	1500 KIU	3000 KIU	6000 KIU	15000 KIU
<u>Componente 2: Soluzione di Trombina</u>				
Trombina Umana	2 UI	4 UI	8 UI	20 UI
Cloruro di Calcio	20 µmol	40 µmol	80 µmol	200 µmol

ARTISS contiene il Fattore XIII Umano co-purificato con il Fibrinogeno Umano in un intervallo di 0,6 - 5 UI/ml

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per adesivo tissutale

Congelata

Soluzioni incolori o di colore giallo chiaro e limpide o leggermente torbide.

Componente 1, Soluzione di proteine sigillanti: pH 6,5 - 8,0.

Componente 2, Soluzione di trombina: pH 6,0 - 8,0.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ARTISS è indicato come colla tissutale per favorire l'adesione/sigillatura di tessuti subcutanei in chirurgia plastica, chirurgia ricostruttiva e chirurgia delle ustioni, in sostituzione o in aggiunta a suture o punti metallici (Vedere paragrafo 5.1). Inoltre, ARTISS è indicato come coadiuvante dell'emostasi su superfici tissutali sottodermali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

ARTISS è destinato al solo uso ospedaliero. L'uso di ARTISS è limitato a chirurghi esperti, specializzati nell'uso di ARTISS.

Posologia

La quantità di ARTISS da applicare e la frequenza dell'applicazione devono essere sempre stabiliti in base alle effettive necessità cliniche del paziente. La dose da applicare dipende da alcune variabili quali, ma non esclusivamente, il tipo di intervento chirurgico, l'estensione dell'area da trattare, la modalità di applicazione prevista e il numero delle applicazioni.

L'applicazione del prodotto deve sempre essere decisa caso per caso dal medico curante. Nelle sperimentazioni cliniche il range delle singole dosi in genere era compreso tra 0,2 e 12 ml. Per alcune procedure (ad es. riparazione di aree ustionate estese), è possibile che siano necessari volumi maggiori.

La quantità iniziale di prodotto da applicare su un determinato sito anatomico o una determinata area bersaglio deve essere sufficiente a ricoprire l'intera area destinata al trattamento. Se necessario è possibile ripetere l'applicazione su ogni piccola area non precedentemente trattata. Tuttavia, evitare di riapplicare ARTISS ad uno strato polimerizzato pre-esistente di ARTISS, in quanto ARTISS non aderirà ad uno strato polimerizzato. Si raccomanda che la quantità iniziale di prodotto da applicare ricopra l'intera area destinata al trattamento.

Come linea guida per l'incollaggio di superfici, 1 confezione di ARTISS 2 ml (cioè 1 ml di Soluzione di proteine sigillanti più 1 ml di Soluzione di trombina) sarà sufficiente per un'area estesa almeno 10 cm².

L'innesto cutaneo deve essere fissato al letto della ferita immediatamente dopo l'applicazione di ARTISS. Il chirurgo ha a disposizione fino a 60 secondi per manipolare e posizionare l'innesto prima della polimerizzazione. Dopo che il lembo cutaneo o l'innesto cutaneo è stato posizionato, tenere nella posizione desiderata mediante una lieve compressione per almeno 3 minuti, al fine di assicurare che ARTISS si fissi correttamente e che il lembo cutaneo o l'innesto cutaneo aderisca saldamente al tessuto sottostante.

Per evitare la formazione di un eccesso di tessuto di granulazione e assicurare un graduale assorbimento della colla di fibrina solidificata, applicare solo uno strato sottile della soluzione miscelata di proteine sigillanti e trombina.

ARTISS negli studi clinici non è stato somministrato a pazienti di età superiore a 65 anni.

Popolazione pediatrica

I dati attualmente disponibili sono descritti nel paragrafo 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardo ad una posologia.

Modo e via di somministrazione

Per uso epilesionale (topico). Non iniettare.

Solo per uso sottocutaneo. ARTISS non è raccomandato per la chirurgia laparoscopica.

Per garantire la sicurezza ottimale dell'uso di ARTISS, deve essere nebulizzato utilizzando un dispositivo regolatore di pressione che eroghi una pressione massima non superiore a 2,0 bar (28,5 psi).

Prima di applicare ARTISS la superficie della ferita deve essere asciugata mediante tecniche standard (ad es. applicazione intermittente di compresse, tamponi, uso di dispositivi di aspirazione).

ARTISS deve essere ricostituito e somministrato seguendo le istruzioni indicate e solo con i dispositivi raccomandati per il presente prodotto (vedere paragrafo 6.6).

Per l'applicazione spray, vedere i paragrafi 4.4 e 6.6 per raccomandazioni specifiche sulla lunghezza delle punte applicatrici e su pressione e distanza dal tessuto necessarie per ciascuna procedura chirurgica.

4.3 Controindicazioni

ARTISS non è indicato per sostituire le suture cutanee impiegate per chiudere ferite chirurgiche.

ARTISS da solo non è indicato per il trattamento di emorragia arteriosa o venosa massiva e vivace.

Non applicare mai ARTISS per via intravascolare.

ARTISS è controindicato in caso di ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere anche paragrafo 4.4 Avvertenze speciali).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Solo per uso epilesionale. Non applicare per via intravascolare.

Complicanze di tipo tromboembolico con possibile rischio di vita per il paziente possono verificarsi se il preparato viene applicato per via intravascolare.

L'iniezione di ARTISS nei tessuti molli comporta il rischio di danni locali ai tessuti.

Si deve usare cautela nel somministrare la colla di fibrina usando gas o aria pressurizzati.

- Ogni applicazione di aria o gas pressurizzati è associata al rischio potenziale di embolia gassosa o embolia da aria, danno ai tessuti, o ritenzione di gas con compressione, che possono essere pericolosi per la vita o fatali.
- Applicare uno strato leggero di ARTISS. Un eccessivo spessore del coagulo potrebbe interferire negativamente con l'efficacia del prodotto e il processo di cicatrizzazione della ferita.
- Si è verificata embolia gassosa potenzialmente letale con l'uso di spray che utilizzano un regolatore di pressione per la somministrazione delle colle di fibrina. Questo evento sembra essere correlato all'uso dello spray a pressioni più elevate rispetto a quelle raccomandate e/o troppo vicino alla superficie tissutale. Il rischio sembra essere maggiore quando le colle di fibrina vengono nebulizzate con aria invece che con CO₂, pertanto non può essere escluso con ARTISS.
- Quando si applica ARTISS utilizzando un dispositivo spray, assicurarsi di usare una pressione all'interno del range di pressione raccomandato dal produttore del dispositivo (vedere la tabella riportata nel paragrafo 6.6 per pressione e distanza).
- L'applicazione spray di ARTISS deve essere eseguita solo se è possibile rispettare accuratamente la distanza di nebulizzazione raccomandata dal produttore. Non spruzzare più vicino della distanza raccomandata.
- Quando si spruzza ARTISS, eventuali variazioni della pressione arteriosa, delle pulsazioni, della saturazione di ossigeno e della concentrazione di CO₂ end-tidal devono essere monitorate, poiché si può verificare un'embolia gassosa (vedere anche il paragrafo 4.2).
- ARTISS non deve essere usato con il sistema Easy Spray/Spray Set in cavità chiuse del corpo.
- Usare esclusivamente dispositivi con marchio CE per la somministrazione di ARTISS.

ARTISS non è indicato per emostasi e incollaggio in situazioni in cui sia richiesta una rapida coagulazione della colla. In particolare, ARTISS non deve essere utilizzato in procedure cardiovascolari quando è richiesto incollaggio di anastomosi vascolari.

ARTISS non è indicato per l'uso in neurochirurgia e come sostegno di suture per le anastomosi gastrointestinali o anastomosi vascolari, poiché non ci sono dati disponibili a supporto di tali indicazioni.

Prima della somministrazione di ARTISS, assicurarsi che le parti del corpo esterne all'area di applicazione del prodotto siano adeguatamente protette/coperte, per impedire l'adesione tissutale in siti indesiderati.

Preparati contenenti cellulosa ossidata possono ridurre l'efficacia di ARTISS e non devono essere utilizzati come materiali vettore (vedere paragrafo 6.2).

Come per qualsiasi altro prodotto che contiene proteine, è possibile che si manifestino reazioni allergiche da ipersensibilità. I sintomi di reazioni da ipersensibilità includono pomfi, orticaria generalizzata, senso di costrizione toracica, affanno, ipotensione e anafilassi. Qualora si manifestino i sintomi sopra descritti, la somministrazione del prodotto deve essere interrotta immediatamente.

ARTISS contiene aprotinina. Anche in caso di applicazione su aree circoscritte esiste il rischio di reazione anafilattica, dovuta alla presenza di aprotinina. Il rischio è apparentemente maggiore in caso di precedente esposizione, anche se ben tollerata. Quindi l'uso di aprotinina o di prodotti contenenti aprotinina deve essere riportato nelle cartelle cliniche del paziente.

Poiché l'aprotinina sintetica è strutturalmente identica all'aprotinina bovina, l'uso di ARTISS in pazienti con allergie alle proteine bovine deve essere accuratamente valutato.

In caso di reazioni anafilattiche/anafilattoidi o gravi reazioni di ipersensibilità, interrompere la somministrazione. Rimuovere, se possibile, dal sito chirurgico il prodotto già applicato, polimerizzato. Trattamenti medici e provvedimenti adeguati devono essere disponibili per un uso immediato, in caso di reazioni anafilattiche. Attuare il trattamento di emergenza attuale avanzato.

In caso di shock, adottare le normali procedure mediche in uso per il trattamento dello shock.

Misure standard per prevenire le infezioni derivanti dall'uso di medicinali preparati dal sangue o dal plasma umani includono la selezione dei donatori, lo screening delle singole donazioni e dei pool di plasma per specifici marcatori di infezione e l'inclusione di procedure di produzione efficaci per l'inattivazione/rimozione di virus. Ciononostante, quando vengono somministrati medicinali preparati da sangue o plasma umani, la possibilità di trasmettere agenti infettivi non può essere esclusa completamente. Ciò riguarda anche virus sconosciuti o emergenti o altri agenti patogeni.

Le misure intraprese sono considerate efficaci per virus capsulati quali il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'Epatite B (HBV) e il virus dell'Epatite C (HCV) e per il virus non capsulato dell'Epatite A (HAV).

Le misure assunte possono essere di valore limitato per virus non-capsulati quale il parvovirus B19. L'infezione da parvovirus B19 può essere grave per le donne in gravidanza (infezione fetale) e per i soggetti con immunodeficienze o aumento dell'eritropoiesi (ad esempio, anemia emolitica).

Si raccomanda vivamente ogni volta che ARTISS è somministrato al paziente, di registrare il nome e il numero di lotto del prodotto, allo scopo di conservare un collegamento tra il paziente e il lotto del prodotto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati eseguiti studi formali di interazione.

Come per altri prodotti analoghi o soluzioni di trombina, il prodotto si denatura se esposto a soluzioni contenenti alcol, iodio o metalli pesanti (ad es. soluzioni antisettiche). Rimuovere per quanto possibile tali sostanze prima di applicare il prodotto.

Vedere il paragrafo 4.4 o 6.2 per le sostanze che possono interferire con l'attività del prodotto.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati eseguiti studi clinici controllati per dimostrare la sicurezza delle colle di fibrina / emostatici per l'uso in gravidanza o durante l'allattamento. Inoltre, non sono stati condotti studi sugli animali.

Il prodotto, pertanto, deve essere somministrato alle donne in gravidanza e che allattano al seno solo se realmente necessario.

Vedere il paragrafo 4.4 per le informazioni relative all'infezione da parvovirus B19.

Gli effetti di ARTISS sulla fertilità non sono stati stabiliti.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

L'iniezione intravascolare può condurre a eventi tromboembolici e CID e c'è inoltre il rischio di reazioni anafilattiche (vedere paragrafo 4.4). Ipersensibilità o reazioni allergiche (che possono includere angioedema, bruciore e fitte nel sito di applicazione, bradicardia, broncospasmo, brividi, dispnea, rossore, orticaria generalizzata, cefalea, pomfi, ipotensione, letargia, nausea, prurito, agitazione, tachicardia, costrizione toracica, formicolio, vomito, affanno) possono manifestarsi raramente in pazienti trattati con colle di fibrina/emostatici.

In casi isolati, tali reazioni sono sfociate in gravi episodi di anafilassi. Queste reazioni possono manifestarsi, in particolare, se il preparato viene applicato ripetutamente o somministrato a pazienti con ipersensibilità nota all'aprotinina (vedere paragrafo 4.4) o ad altri componenti del prodotto.

Anche nel caso in cui un primo trattamento con ARTISS sia stato ben tollerato, un'ulteriore somministrazione di ARTISS o una somministrazione sistemica di aprotinina può provocare reazioni anafilattiche gravi.

Raramente possono manifestarsi anticorpi verso i componenti della colla di fibrina.

Per le informazioni di sicurezza riguardo agli agenti trasmissibili, vedere paragrafo 4.4.

Di seguito sono riepilogate le reazioni avverse segnalate da studi clinici. Le frequenze note di queste reazioni avverse si basano su uno studio clinico controllato condotto su 138 pazienti, in cui sono stati fissati innesti cutanei su ferite da ustione escisse usando ARTISS. Nessuno degli eventi è stato classificato come grave.

Gli eventi avversi da farmaci e la loro frequenza sono di seguito riepilogati: Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Tabella 1. Reazioni avverse da Studi Clinici

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Termine MedDRA preferito	Frequenza
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Cisti dermica	Non comune
	Prurito	Comune
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Rigetto di innesto cutaneo	Comune

Reazioni di classe

Altre reazioni avverse associate alla classe delle colle di fibrina/emostatici includono: embolia gassosa o embolia da aria quando si utilizzano dispositivi con gas o aria pressurizzati; questo evento sembra essere correlato all'uso dello spray a pressioni più elevate rispetto a quelle raccomandate e troppo vicino alla superficie tissutale. Manifestazioni di ipersensibilità includono irritazione al sito di applicazione, senso di costrizione toracica, brividi, cefalea, sonnolenza, agitazione e vomito.

Ulteriori reazioni di classe sono: reazione anafilattica, bradicardia, tachicardia, ipotensione, ematoma, dispnea, nausea, orticaria, rossore, difficoltà di cicatrizzazione, edema, piresia, sieroma.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: emostatici per uso locale, codice ATC: B02BC; adesivi tissutali, codice ATC: V03A K

ARTISS può sostituire suture o punti metallici quando è usato per la fissazione di innesti cutanei in aree ustionate o altrimenti danneggiate. ARTISS può essere usato come coadiuvante di suture o punti metallici per l'adesione e la sigillatura di lembi cutanei nei casi in cui ci si aspetta che le suture o i punti metallici diano risultati insoddisfacenti relativamente alla formazione post-operatoria di ematomi o sieromi.

Il meccanismo adesivo della fibrina innesca la fase finale del processo fisiologico di coagulazione del sangue. La trasformazione del fibrinogeno in fibrina avviene mediante la scissione del fibrinogeno in monomeri di fibrina e fibrinopeptidi. L'aggregazione dei monomeri di fibrina forma un coagulo di fibrina. Il Fattore XIIIa, che è attivato a partire dal fattore XIII per azione della trombina, forma un legame incrociato con la fibrina. Gli ioni calcio sono indispensabili per la trasformazione del fibrinogeno e la formazione dei legami incrociati con la fibrina.

Con il progredire della rimarginazione della ferita, la plasmina induce un aumento dell'attività fibrinolitica e inizia la decomposizione della fibrina nei suoi prodotti di degradazione. La degradazione proteolitica della fibrina è inibita dagli antifibrinolitici. L'aprotinina è presente in ARTISS (congelato) come antifibrinolitico, per prevenire la degradazione prematura del coagulo.

Per testare l'efficacia, sono stati effettuati studi *in vivo* su un modello animale che simulava in maniera accurata la condizione dei pazienti. ARTISS (in forma congelata e liofilizzata) ha dimostrato efficacia nella capacità sigillante di innesti cutanei autologhi a tutto spessore e innesti a rete.

ARTISS (congelato) è stato sottoposto a indagine per la fissazione di innesti cutanei a tutto spessore in pazienti ustionati in uno studio clinico prospettico, randomizzato, controllato e multicentrico. In ognuno dei 138 pazienti sono stati identificati due siti di test comparabili. In un sito l'innesto cutaneo è stato fissato con ARTISS, nell'altro l'innesto è stato fissato con punti metallici (controllo). ARTISS ha dimostrato la non inferiorità nei confronti dei punti metallici rispetto all'endpoint primario di efficacia. La chiusura completa della ferita al Giorno 28 è stata valutata da un panel di valutatori in cieco, sulla base di fotografie. Questo risultato è stato conseguito in 55/127 pazienti (43,3%) trattati con ARTISS (congelato) e in 47/127 pazienti (37%) trattati con punti metallici.

Rispetto agli endpoint secondari, ARTISS ha mostrato in modo statisticamente significativo minore incidenza e minori dimensioni dell'ematoma/sieroma al Giorno 1 ($p < 0,0001$ sia per l'incidenza, che per le dimensioni). L'incidenza e l'area dell'innesto al Giorno 5, la chiusura della ferita al Giorno 14 e l'area di chiusura della ferita al Giorno 28, non hanno mostrato differenze. ARTISS si è inoltre mostrato superiore rispetto ai punti metallici per quanto concerne la soddisfazione del paziente ($p < 0,0001$) e i pazienti trattati con ARTISS hanno provato ansia per il dolore significativamente inferiore rispetto a quelli trattati con i punti metallici ($p < 0,0001$). Inoltre, secondo la valutazione da parte dello sperimentatore, ARTISS si è mostrato significativamente superiore rispetto ai punti metallici per quanto concerne la qualità dell'adesione dell'innesto, la preferenza del metodo di fissazione e la soddisfazione per la fissazione dell'innesto, la qualità e l'andamento complessivi della cicatrizzazione ($p < 0,0001$).

Trentasette (37) pazienti pediatrici di età compresa tra 1,1 e 18 anni sono stati valutati in questo studio clinico. Diciotto (18) di tali pazienti erano di età pari o inferiore a 6 anni.

Il dosaggio usato negli studi clinici era lo stesso nei pazienti pediatrici ed adulti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

ARTISS è ad esclusivo uso epilesionale. La somministrazione per via intravascolare è controindicata. Pertanto, non sono stati eseguiti sull'uomo studi farmacocinetici intravascolari.

Non sono stati condotti studi di farmacocinetica su differenti specie di animali da laboratorio.

Le colle di fibrina / emostatici sono metabolizzati nello stesso modo della fibrina endogena mediante fibrinolisi e fagocitosi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono disponibili dati preclinici di sicurezza per ARTISS (contenente 4 UI/ml di trombina). Studi di tossicità sono stati effettuati con colle di fibrina contenenti 500 UI/ml di trombina, in quanto rappresentative di prodotti contenenti 4 UI/ml di trombina.

Studi di tossicità a dose singola nei ratti e conigli hanno evidenziato l'assenza di tossicità acuta di colla di fibrina VH S/D (500 UI/ml). La colla di fibrina VH S/D (500 UI/ml) si è dimostrata inoltre ben tollerata in modelli animali quali ratti e conigli per la cicatrizzazione delle ferite e nelle culture *in vitro* di fibroblasti umani.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Componente 1: Soluzione di proteine sigillanti

Albumina Umana Soluzione

L-Istidina

Niacinamide

Polisorbato 80 (Tween 80)

Sodio citrato diidrato

Acqua per preparazioni iniettabili.

Componente 2: Soluzione di trombina

Albumina Umana Soluzione

Cloruro di sodio

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali. Preparati contenenti cellulosa ossidata possono ridurre l'efficacia di ARTISS e non devono essere utilizzati come materiali vettore.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare in congelatore (a temperatura $\leq -20^{\circ}\text{C}$).

Tenere la siringa nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Le confezioni non ancora aperte, scongelate a temperatura ambiente, possono essere conservate per un massimo di 14 giorni a temperatura ambiente controllata (non superiore a $+25^{\circ}\text{C}$).

Non ricongelare o refrigerare dopo lo scongelamento.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 ml, 2 ml, o 5 ml di Soluzione di proteine sigillanti e 1 ml, 2 ml, o 5 ml di Soluzione di trombina in una siringa monouso a doppia camera (polipropilene) con un tappo protettivo, in un involucro, e un set di strumenti con uno stantuffo singolo della siringa a doppia camera, 2 elementi di giunzione e 4 cannule di applicazione.

Confezione da 1 (1 x 1 ml + 1 ml, 1 x 2 ml + 2 ml, 1 x 5 ml + 5 ml)

La Soluzione di proteine sigillanti e la Soluzione di trombina sono contenute in una siringa monouso a doppia camera di polipropilene.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. È possibile richiedere a BAXTER altri accessori per l'applicazione del prodotto.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Precauzioni generali

Per impedire che ARTISS aderisca a guanti e strumenti, inumidirli con una soluzione fisiologica prima del contatto.

Come linea guida per l'incollaggio di superfici, 1 confezione di ARTISS 2 ml (cioè 1 ml di Soluzione di proteine sigillanti più 1 ml di Soluzione di trombina) sarà sufficiente per un'area estesa almeno 10 cm².

La dose richiesta di ARTISS dipende dalle dimensioni della superficie da ricoprire.

Manipolazione e preparazione del prodotto per l'uso

L'involucro interno e il relativo contenuto sono sterili, a meno che l'integrità dell'imballaggio esterno non sia compromessa.

Si consiglia di scongelare e riscaldare i due componenti collanti utilizzando un bagnomaria sterile a temperatura di 33-37°C. Il bagnomaria non deve superare la temperatura di 37°C. (Per mantenere l'intervallo di temperatura prestabilito, la temperatura dell'acqua deve essere controllata con un termometro e l'acqua deve essere sostituita se necessario. Se si utilizza un bagnomaria sterile per lo scongelamento e il riscaldamento, il sistema della siringa preriempita a doppia camera deve essere rimosso dagli involucri di plastica rivestiti di alluminio).

Il tappo protettivo della siringa non deve essere rimosso fino a che lo scongelamento non sia stato completato e l'elemento di giunzione non sia pronto per essere assemblato. Non utilizzare ARTISS fino a che non sia completamente scongelato e riscaldato (consistenza liquida).

Scongelare le siringhe preriempite secondo una delle seguenti modalità:

1. Scongelamento a temperatura ambiente (non superare +25°C):

Il prodotto può essere scongelato a temperatura ambiente. I tempi indicati nella Tabella 1 sono i tempi minimi di scongelamento a temperatura ambiente. Il tempo massimo in cui il prodotto può essere tenuto (in entrambi gli involucri di plastica rivestiti di alluminio) a temperatura ambiente è di 14 giorni. Quando lo si scongela a temperatura ambiente, il prodotto deve essere ulteriormente riscaldato a 33°C-37°C in incubatrice appena prima dell'uso. In Tabella 1 sono indicati anche i tempi di riscaldamento in incubatrice.

Tabella 1. Tempi di scongelamento a temperatura ambiente (=TA) seguiti da riscaldamento supplementare, prima dell'uso, in un'incubatrice da 33°C ad un massimo di 37°C.

Confezione	Tempi di scongelamento a temperatura ambiente (prodotto mantenuto negli involucri di plastica rivestiti di alluminio)		Tempi di riscaldamento a 33-37°C in incubatrice dopo scongelamento a TA (prodotto mantenuto negli involucri di plastica rivestiti di alluminio)
2 ml	60 minuti	+	15 minuti
4 ml	110 minuti	+	25 minuti
10 ml	160 minuti	+	35 minuti

Una volta che ARTISS è stato riscaldato fino a 33-37°C in incubatrice, il prodotto può essere conservato per un massimo di 4 ore.

2. Scongellamento rapido

Tabella 2. Tempi di scongelamento e riscaldamento con bagnomaria sterile da 33°C ad un massimo di 37°C

Trasferire stantuffo e involucro interno nel campo sterile, rimuovere la siringa preriempita dall'involucro interno e collocarla direttamente nel bagnomaria sterile. Accertarsi che il contenuto della siringa preriempita sia completamente immerso nell'acqua.

Confezione	Tempi di scongelamento e riscaldamento (prodotto rimosso dagli involucri di plastica rivestiti di alluminio)
2 ml	5 minuti
4 ml	5 minuti
10 ml	12 minuti

Una terza alternativa consiste nello scongelare il prodotto fuori del campo sterile mediante un bagnomaria non sterile.

Mantenere la siringa preriempita in entrambi gli involucri e collocarla in un bagnomaria al di fuori del campo sterile per un tempo idoneo (vedere Tabella 3). Accertarsi che gli involucri rimangano immersi durante tutto il periodo dello scongelamento. Rimuovere dal bagnomaria dopo lo scongelamento, asciugare l'involucro esterno e trasferire l'involucro interno con la siringa preriempita e lo stantuffo nel campo sterile.

Tabella 3. Tempi di scongelamento e riscaldamento al di fuori del campo sterile con bagnomaria non sterile da 33°C a un massimo di 37°C

Confezione	Tempi di scongelamento e riscaldamento (prodotto mantenuto negli involucri di plastica rivestiti di alluminio)
2 ml	30 minuti
4 ml	40 minuti
10 ml	80 minuti

In alternativa i componenti del collante possono essere scongelati e riscaldati in incubatrice tra 33°C e 37°C. I tempi di scongelamento e riscaldamento in incubatrice sono indicati nella Tabella 4 che segue e si riferiscono al prodotto confezionato negli involucri di plastica rivestiti di alluminio.

Tabella 4. Tempi di scongelamento e riscaldamento in incubatrice da 33°C a un massimo di 37°C

Confezione	Tempi di scongelamento e riscaldamento in incubatrice (prodotto mantenuto negli involucri di plastica rivestiti di alluminio)
2 ml	40 minuti
4 ml	85 minuti
10 ml	105 minuti

Nota bene: Non scongelare il prodotto tenendolo in mano.
Non scaldare nel microonde.
Dopo scongelamento non refrigerare o ricongelare.

Dopo lo scongelamento rapido (cioè scongelamento a una temperatura di 33-37°C) ARTISS può essere conservato a 33-37°C per un massimo di 4 ore. Per facilitare la miscelazione ottimale delle due soluzioni, è necessario riscaldare i due componenti del collante a una temperatura di 33-37°C immediatamente prima dell'uso. (La temperatura di 37°C non deve essere in ogni caso mai superata!)

Le Soluzioni di proteine sigillanti e di trombina devono avere un aspetto trasparente o leggermente opalescente. Non utilizzare soluzioni opache o che presentano depositi. Prima della somministrazione il prodotto scongelato deve essere ispezionato visivamente, per controllare l'eventuale presenza di particolato e di una colorazione anomala, o di qualsiasi variazione nell'apparenza fisica. In tali casi, eliminare la soluzione.

La Soluzione di proteine sigillanti scongelata deve avere l'aspetto di un liquido leggermente viscoso. Se la soluzione ha la consistenza di un gel solidificato, si deve ritenere che si sia denaturata (ad esempio, a causa di un'interruzione della catena del freddo, oppure per riscaldamento eccessivo). In questo caso, non utilizzare ARTISS.

Le confezioni non ancora aperte, scongelate a temperatura ambiente, possono essere conservate per un massimo di 14 giorni a temperatura ambiente controllata (non superiore a +25°C). Se non utilizzato entro 14 giorni dallo scongelamento, ARTISS deve essere smaltito.

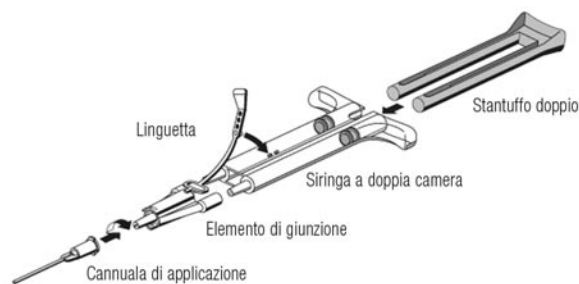
Il tappo protettivo della siringa non deve essere rimosso fino a che lo scongelamento non sia stato completato e l'elemento di giunzione non sia pronto per essere assemblato. Non utilizzare ARTISS fino a che non sia completamente scongelato e riscaldato (consistenza liquida).

Per ulteriori istruzioni relative alla preparazione, si prega di rivolgersi all'infermiere/a responsabile o al medico.

SOMMINISTRAZIONE

Per l'applicazione, la siringa a doppia camera contenente la Soluzione di proteine sigillanti e la Soluzione di trombina deve essere collegata ad un elemento di giunzione e ad una cannula di applicazione che sono inclusi nel set della confezione. Lo stantuffo unico della siringa a doppia camera garantisce che volumi uguali siano erogati attraverso l'elemento di giunzione prima di essere mescolati nella cannula di applicazione ed erogati.

Istruzioni per l'uso



- Fissare gli ugelli della siringa a doppia camera all'elemento di giunzione verificando che l'assemblaggio sia stabile. Bloccare l'elemento di giunzione agganciando la linguetta alla siringa a doppia camera. In caso di rottura della linguetta, utilizzare l'elemento di giunzione di riserva. Se non sono disponibili altri elementi di giunzione, è ugualmente possibile utilizzare il dispositivo premurandosi di verificare che il collegamento sia sufficientemente serrato da evitare perdite.
- Inserire una cannula di applicazione nell'elemento di giunzione.
- Non far fuoriuscire l'aria residua dall'elemento di giunzione o dalla cannula di applicazione fino a quando non si inizia l'applicazione, in quanto l'apertura della cannula può ostruirsi.
- Immediatamente prima dell'applicazione espellere ed eliminare le prime gocce dalla cannula di applicazione, al fine di assicurare che il prodotto sia adeguatamente mescolato.
- Applicare la soluzione miscelata di proteine sigillanti e trombina sulla superficie da trattare o sulle superfici delle parti da incollare.

Se l'applicazione dei componenti della colla di fibrina viene interrotta, la cannula si può ostruire. Sostituire la cannula di applicazione con una nuova cannula subito prima di riprendere l'applicazione. Se le aperture dell'elemento di giunzione sono ostruite, utilizzare l'elemento di riserva fornito nella confezione.

L'applicazione può essere eseguita anche con altri accessori forniti da BAXTER che sono specificamente adatti, ad esempio, per chirurgia mini-invasiva o applicazioni su aree estese o difficili da raggiungere. Se si utilizzano altri dispositivi di applicazione, attenersi scrupolosamente alle istruzioni per l'uso di tali dispositivi.

Applicazione spray

Quando si applica ARTISS utilizzando un dispositivo spray, assicurarsi di usare la pressione e la distanza dal tessuto comprese entro i range raccomandati dal produttore come indicato di seguito:

Pressione, distanza e dispositivi raccomandati per l'applicazione spray di ARTISS					
	Spray da utilizzare	Punte applicatrici da utilizzare	Regolatore di pressione da utilizzare	Distanza dal tessuto raccomandata	Pressione dello spruzzo raccomandata
Ferita aperta dovuta a intervento su tessuto sottocutaneo	Tisseel/Artiss Spray Set	n.a.	EasySpray	10-15 cm	1,5-2,0 bar (21,5-28,5 psi)
	Confezione da 10 di Tisseel/Artiss Spray Set	n.a.	EasySpray		

Quando si spruzza ARTISS, eventuali variazioni della pressione arteriosa, delle pulsazioni, della saturazione di ossigeno e della concentrazione di CO₂ end-tidal devono essere monitorate, poiché si può verificare un'embolia gassosa (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Baxter S.p.A. - Piazzale dell'Industria, 20 – I-00144 Roma

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ARTISS "Soluzione Per Adesivo Tissutale" 1 Siringa Monouso A Doppia Camera In Pp Da 1 MI Soluzione Proteine Con Funz. Adesiva + 1 MI Soluzione Trombina - AIC n. 039546015

ARTISS "Soluzione Per Adesivo Tissutale" 1 Siringa Monouso A Doppia Camera In Pp Da 2 MI Soluzione Proteine Con Funz. Adesiva + 2 MI Soluzione Trombina - AIC n. 039546027

ARTISS "Soluzione Per Adesivo Tissutale" 1 Siringa Monouso A Doppia Camera In Pp Da 5 MI Soluzione Proteine Con Funz. Adesiva + 5 MI Soluzione Trombina - AIC n. 039546039

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 agosto 2010

Data del rinnovo più recente: 23 dicembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Maggio 2014

Codice	Descrizione	Dosaggio	N. AIC	Classe di rimborsabilità	Modo di dispensazione	Prezzo euro
1502008	ARTISS Soluzione per adesivo tissutale	2 ml	039546015	C	OSP	123,20
1502009	ARTISS Soluzione per adesivo tissutale	4 ml	039546027	C	OSP	217,80
1502010	ARTISS Soluzione per adesivo tissutale	10 ml	039546039	C	OSP	553,30



Cod. BS404BS