

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ARTISS Soluzione per adesivo tissutale
Congelata

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Componente 1:

Soluzione di proteine sigillanti

Fibrinogeno Umano 91 mg¹/ml (come proteina coagulabile) prodotto dal plasma di donatori umani

Aprotinina (sintetica) 3000 KIU²/ml

Componente 2:

Soluzione di trombina

Trombina Umana 4 UI³/ml prodotto dal plasma di donatori umani

Cloruro di Calcio Diidrato 40 µmol/ml

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 diidrato) 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:</u> Soluzione di proteine sigillanti				
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:</u> Soluzione di Trombina				
Trombina Umana	2 UI	4 UI	8 UI	20 UI
Cloruro di Calcio Diidrato	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

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

² 1 EPU – Unità di Farmacopea Europea (European Pharmacopoeia Unit) corrisponde a 1800 KIU – Unità di Inattivatore della Callidogenasi (Kallidinogenase Inactivator Unit)

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

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 sottodermiche.

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.

La quantità necessaria di ARTISS dipende dalla dimensione della superficie che deve essere coperta. Approssimativamente le superfici coperte da ciascuna confezione di ARTISS mediante applicazione spray sono:

Area approssimativa che richiede adesione dei tessuti	Confezione richiesta di ARTISS
100 cm ²	2 ml
200 cm ²	4 ml
500 cm ²	10 ml

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 di somministrazione

Per uso epilesionale (topico). Non iniettare.

Solo per uso sottocutaneo. ARTISS non è raccomandato per la chirurgia laparoscopica. Vedere anche paragrafo 4.4.

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 garze, tamponi, uso di dispositivi di aspirazione). Non utilizzare aria o gas pressurizzati per asciugare la zona.

ARTISS deve essere spruzzato solo su aree di applicazione che siano visibili.

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 elencati al paragrafo 6.1 (vedere anche paragrafo 4.4 Avvertenze speciali).

L'applicazione spray di ARTISS non deve essere utilizzata nelle procedure endoscopiche. Per la laparoscopia, vedere paragrafo 4.4.

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 involontariamente 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 da aria o embolia gassosa potenzialmente letale/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 spruzzato in ferite chirurgiche aperte.**
- **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. La distanza di spruzzo dal tessuto e la pressione devono rientrare negli intervalli raccomandati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di questo prodotto (vedere la tabella nella sezione 6.6 per la pressione e la distanza).**

- **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 da aria o 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 per gravi motivi di sicurezza.
- ARTISS non è raccomandato per l'uso laparoscopico
- Usare esclusivamente dispositivi con marchio CE per la somministrazione di ARTISS.
- Quando si utilizzano punte per accessori con questo prodotto, è necessario seguire le istruzioni per l'uso delle punte.

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).

I polisorbati possono causare allergie cutanee (es. eruzione cutanea, prurito).

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 aggiornato.

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 può essere denaturato 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 a coagulazione intravascolare disseminata (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.

Si è verificata embolia gassosa o da aria potenzialmente letale con l'uso di dispositivi spray che utilizzano un regolatore di pressione per somministrare sigillanti a base di fibrina/prodotti emostatici. Questo evento sembra essere correlato all'uso del dispositivo spray a pressioni superiori a quelle raccomandate e/o in prossimità della superficie del tessuto.

Nella tabella qui di seguito riportata sono riepilogate le reazioni avverse segnalate da studi clinici con ARTISS e dall'esperienza post-marketing con colle di fibrina Baxter (contrassegnate con una ^p nella tabella degli eventi avversi). 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 osservati durante lo studio clinico 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Tabella 1		
Reazioni Avverse		
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
Patologie vascolari	Embolismo gassoso* ^p dovuto ad un uso inappropriato del dispositivo spray (vedere paragrafo 4.4)	Non noto

*^p Eventi avversi osservati nell'esperienza post-marketing con colle di fibrina Baxter.

Reazioni di classe

Altre reazioni avverse associate alla classe delle colle di fibrina/emostatici includono: reazioni di ipersensibilità che possono manifestarsi come 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 all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: emostatici per uso locale; associazioni, codice ATC: B02BC30; adesivi tissutali, codice ATC: V03AK

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 il tasso complessivi di 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 colture *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 $\leq -20^{\circ}\text{C}$) senza interruzione fino alla preparazione per l'uso.

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

Contenuto della confezione con la siringa PRIMA:

1 ml, 2 ml o 5 ml di soluzione proteica sigillante e 1 ml, 2 ml o 5 ml di soluzione di trombina in una siringa preriempita monouso a doppia camera (polipropilene) chiusa con un tappo protettivo, confezionata in due involucri, e un set di strumenti con 2 elementi di giunzione e 4 cannule di applicazione.

O

Contenuto della confezione con la siringa AST

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 preriempita monouso a doppia camera (polipropilene) chiusa con un tappo protettivo confezionata in due involucri, 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 preriempita monouso a doppia camera di polipropilene.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

E' possibile richiedere a BAXTER altri accessori per l'applicazione del prodotto.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Le istruzioni per l'uso sono anche descritte nella parte del foglio illustrativo degli operatori sanitari.

Precauzioni generali

- Prima della somministrazione di ARTISS, coprire tutte le parti del corpo al di fuori dell'area da trattare al fine di prevenire l'adesione dei tessuti nei siti indesiderati.
- 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 dipende dalle dimensioni della superficie da ricoprire.
- NON applicare i due componenti di ARTISS separatamente. Entrambi i componenti devono essere applicati insieme.
- NON esporre ARTISS a temperature superiori a 37°C. NON utilizzare il microonde.
- NON scongelare il prodotto tenendolo tra le mani.
- NON usare ARTISS fino a quando non è completamente scongelato e riscaldato a 33°C – 37°C.
- Rimuovere il cappuccio protettivo della siringa solo al termine dello scongelamento e del riscaldamento.
- Per la siringa PRIMA: per facilitare la rimozione del cappuccio dalla siringa, agitare il cappuccio spostandolo avanti e indietro, quindi estrarre il cappuccio protettivo dalla siringa.
- Espellere tutta l'aria dalla siringa, quindi collegare l'elemento di giunzione e la cannula di applicazione.

Istruzioni per la 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. Usando la tecnica sterile, trasferire stantuffo e involucro interno nel campo sterile.

La siringa pronta per l'uso può essere scongelata E riscaldata utilizzando uno dei seguenti metodi:

1. Scongelo/riscaldamento rapido (con bagnomaria sterile) - *Metodo raccomandato*
2. Scongelo / riscaldamento con bagnomaria non sterile
3. Scongelo / riscaldamento in incubatrice

4. La siringa pronta per l'uso può anche essere scongelata e mantenuta a temperatura ambiente (non superiore a 25°C) per un massimo di 14 giorni. Il riscaldamento è necessario prima dell'uso.

1. Scongelo/riscaldamento rapido (con bagnomaria sterile) - Metodo raccomandato

Si raccomanda di scongelare e riscaldare i due componenti del sigillante usando un bagnomaria sterile ad una temperatura di 33 – 37°C.

- Il bagnomaria non deve superare una temperatura di 37°C. Per monitorare l'intervallo di temperatura specificato, controllare la temperatura dell'acqua usando un termometro e cambiare l'acqua se necessario.
- Quando si utilizza un bagnomaria sterile per scongelare e riscaldare, rimuovere la siringa preriempita dagli involucri prima di riporla nel bagnomaria sterile.

Istruzioni:

Portare l'involucro interno nell'area sterile, rimuovere la siringa pronta per l'uso dall'involucro interno e posizionarla direttamente nel bagnomaria sterile. Assicurarsi che il contenuto della siringa pronta per l'uso sia completamente immerso nell'acqua.

Tabella 1: Tempi minimi di scongelamento e riscaldamento con un bagnomaria sterile

Confezione	Tempi minimi di scongelamento / riscaldamento 33°C – 37°C, Bagnomaria sterile, Prodotto senza involucri	
	PRIMA Syringe	AST Syringe
2 ml	5 minutes	5 minutes
4 ml	5 minutes	5 minutes
10 ml	10 minutes	12 minutes

2) Scongelo / riscaldamento con bagnomaria non sterile

Istruzioni:

Lasciare la siringa pronta per l'uso all'interno di entrambi gli involucri e posizionarla a bagnomaria al di fuori dell'area sterile per il tempo necessario (vedere la Tabella 2). Assicurarsi che gli involucri rimangano immersi nell'acqua durante tutto il tempo di scongelamento. Dopo lo scongelamento, rimuovere gli involucri dal bagnomaria, asciugare l'involucro esterno e portare l'involucro interno con la siringa pronta all'uso nell'area sterile.

Tabella 2: Tempi minimi di scongelamento e riscaldamento con un bagnomaria non sterile

Confezione	Tempi minimi di scongelamento / riscaldamento
------------	--

	33°C – 37°C, Bagnomaria non sterile, Prodotto negli involucri	
	PRIMA Syringe	AST Syringe
2 ml	15 minutes	30 minutes
4 ml	20 minutes	40 minutes
10 ml	35 minutes	80 minutes

3) Scongelamento / riscaldamento in incubatrice

Istruzioni:

Lasciare la siringa pronta per l'uso all'interno di entrambi gli involucri e posizionarla in incubatrice all'esterno dell'area sterile per il periodo di tempo appropriato (vedere la Tabella 3). Dopo lo scongelamento / riscaldamento, rimuovere gli involucri dall'incubatrice, rimuovere l'involucro esterno e portare l'involucro interno con la siringa pronta per l'uso nell'area sterile.

Tabella 3: Tempi minimi di scongelamento e riscaldamento in incubatrice

Confezione	Tempi minimi di scongelamento / riscaldamento 33°C – 37°C, Incubatrice, Prodotto negli involucri	
	PRIMA Syringe	AST Syringe
2 ml	40 minutes	40 minutes
4 ml	50 minutes	85 minutes
10 ml	90 minutes	105 minutes

4. Scongelamento a temperatura ambiente (non superiore a +25°C) PRIMA del riscaldamento:

Istruzioni:

Lasciare la siringa pronta per l'uso all'interno di entrambi gli involucri e scongelarla a temperatura ambiente al di fuori dell'area sterile per il periodo di tempo appropriato (vedere la Tabella 4). Una volta scongelato, per riscaldare il prodotto per l'uso, riscaldarlo nell'involucro esterno in incubatrice. Dopo lo scongelamento a temperatura ambiente, il tempo massimo di conservazione del prodotto (in entrambi gli involucri) a temperatura ambiente è di 14 giorni.

Tabella 4: Tempi minimi di scongelamento a temperatura ambiente (= TA) al di fuori dell'area sterile e riscaldamento supplementare in un'incubatrice da 33°C a 37°C.

Confezioni	Tempi minimi di scongelamento del prodotto a temperatura ambiente (non superiore a 25°C) seguito da ulteriore riscaldamento, prima dell'uso, in un'incubatrice a 33°C fino ad un massimo di 37°C Prodotto negli involucri			
	PRIMA Syringe		AST Syringe	
	Scongelamento a temperatura ambiente (non superiore a 25°C)	Riscaldamento in incubatrice (33-37°C)	Scongelamento a temperatura ambiente (non superiore a 25°C)	Riscaldamento in incubatrice (33-37°C)
2 ml	80 minuti	+11 minuti	60 minuti	+15 minuti
4 ml	90 minuti	+13 minuti	110 minuti	+25 minuti
10 ml	160 minuti	+25 minuti	160 minuti	+35 minuti

Stabilità dopo lo scongelamento

Dopo **lo scongelamento e il riscaldamento** (a temperature comprese tra 33°C e 37°C, metodi 1, 2 e 3), la stabilità chimica e fisica del prodotto è stata dimostrata per 4 ore tra 33°C e 37°C.

Per il prodotto **scongelato** a temperatura ambiente nell'involucro non aperto (metodo 4), la stabilità chimica e fisica del prodotto è stata dimostrata per 14 giorni a temperature non superiori a 25°C. Riscaldare a temperature tra 33°C e 37°C immediatamente prima dell'uso.

Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di apertura / scongelamento precluda i rischi di contaminazione microbica, il prodotto deve essere usato immediatamente dopo essere stato riscaldato tra 33°C e 37°C.

Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

Non ricongelare o refrigerare una volta iniziato lo scongelamento.

Manipolazione dopo lo scongelamento / prima dell'applicazione

Per ottenere una miscelazione ottimale delle due soluzioni e una solidificazione ottimale del sigillante a base di fibrina, **mantenere i due componenti del sigillante a 33°C – 37°C fino all'applicazione.**

Le proteine del sigillante e le soluzioni di trombina devono essere chiare o leggermente opalescenti. Non utilizzare soluzioni torbide o con depositi. Prima dell'uso, controllare visivamente che il prodotto scongelato non presenti particelle, scolorimenti o altri

cambiamenti nel suo aspetto. Se si verifica una delle condizioni precedenti, smaltire le soluzioni.

La soluzione proteica sigillata scongelata deve essere liquida ma leggermente viscosa. Se la soluzione ha la consistenza di un gel solidificato, si deve presumere che si sia denaturata (probabilmente a causa di un'interruzione della catena di conservazione a freddo o del surriscaldamento durante il riscaldamento). In questo caso, NON utilizzare ARTISS in nessun caso.

- Rimuovere la siringa dagli involucri subito prima dell'uso.
- Utilizzare ARTISS solo quando è scongelato e riscaldato completamente (consistenza liquida).
- Rimuovere il cappuccio protettivo dalla siringa immediatamente prima dell'applicazione.

Per la siringa PRIMA: per facilitare la rimozione del cappuccio dalla siringa, agitare il cappuccio spostandolo avanti e indietro, quindi estrarre il cappuccio protettivo dalla siringa.

Somministrazione senza spray con la siringa PRIMA:

Per l'applicazione, collegare la siringa pronta all'uso a doppia camera con la soluzione proteica sigillante e la soluzione di trombina a un elemento di giunzione e una cannula di applicazione - entrambi sono forniti nel set con i dispositivi di applicazione. Lo stantuffo comune della siringa pronta all'uso a doppia camera assicura che volumi uguali dei due componenti del sigillante siano alimentati attraverso l'elemento di giunzione nella cannula di applicazione dove vengono miscelati e quindi applicati.

Istruzioni per l'uso della siringa PRIMA:



- Espellere tutta l'aria dalla siringa prima di collegare qualsiasi dispositivo di applicazione.
- Allineare l'elemento di giunzione e legare al lato della siringa con il foro della linguetta.
- Collegare gli ugelli della siringa pronta all'uso a doppia camera al raccordo, assicurandosi che siano saldamente fissati.
 - o Assicurare l'elemento di giunzione fissando la linguetta alla siringa a doppia camera pronta all'uso.
 - o Se la linguetta si strappa, utilizzare l'elemento di giunzione di ricambio fornito nel kit.
 - o Se non è disponibile un pezzo di ricambio, il sistema può comunque essere utilizzato se si fa attenzione a garantire che la connessione sia sicura e a prova di perdite.
 - o NON espellere l'aria rimasta all'interno dell'elemento di giunzione.
- Inserire una cannula di applicazione nell'elemento di giunzione.
 - o NON espellere l'aria rimasta all'interno dell'elemento di giunzione e all'interno della cannula di applicazione fino a quando non si avvia l'applicazione effettiva poiché ciò potrebbe ostruire la cannula di applicazione.

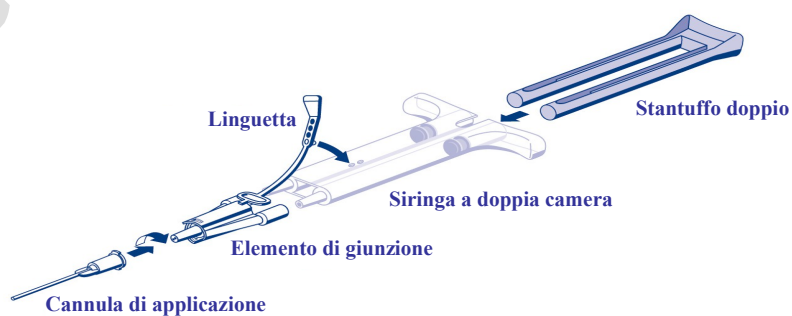
Q

Somministrazione senza spray con siringa AST:

Per l'applicazione, collegare la siringa pronta all'uso a doppia camera con la soluzione proteica sigillante e la soluzione di trombina a un elemento di giunzione e una cannula di applicazione - entrambi sono forniti nel set con i dispositivi di applicazione. Lo stantuffo

comune della siringa pronta all'uso a doppia camera, anch'esso fornito nel set con i dispositivi di applicazione, assicura che volumi uguali dei due componenti del sigillante siano alimentati attraverso l'elemento di giunzione nella cannula di applicazione dove vengono miscelati e quindi applicati.

Istruzioni per l'uso della siringa AST:



- Espellere tutta l'aria dalla siringa prima di collegare qualsiasi dispositivo di applicazione.
- Allineare l'elemento di giunzione e legare al lato della siringa con il foro della linguetta.
- Collegare gli ugelli della siringa pronta all'uso a doppia camera al raccordo, assicurandosi che siano saldamente fissati.
 - o Assicurare l'elemento di giunzione fissando la linguetta alla siringa a doppia camera pronta all'uso.
 - o Se la linguetta si strappa, utilizzare l'elemento di giunzione di ricambio fornito nel kit.
 - o Se non è disponibile un pezzo di ricambio, il sistema può comunque essere utilizzato se si fa attenzione a garantire che la connessione sia sicura e a prova di perdite.
 - o NON espellere l'aria rimasta all'interno dell'elemento di giunzione.
- Inserire una cannula di applicazione nell'elemento di giunzione.
 - o NON espellere l'aria rimasta all'interno dell'elemento di giunzione e all'interno della cannula di applicazione fino a quando non si avvia l'applicazione effettiva poiché ciò potrebbe ostruire la cannula di applicazione.

Somministrazione

Prima di applicare ARTISS, la superficie della ferita deve essere asciugata con tecniche standard (ad es. applicazione intermittente di impacchi, tamponi, uso di dispositivi di aspirazione). Non utilizzare aria o gas in pressione per asciugare il sito.

- Applicare la soluzione sigillante mista di proteina - trombina sulla superficie ricevente o sulle superfici delle parti da incollare premendo lentamente sul retro dello stantuffo comune.
- Nelle procedure chirurgiche che richiedono l'uso di volumi minimi di sigillante a base di fibrina, si raccomanda di espellere e scartare le prime gocce di prodotto.
- Dopo l'applicazione di ARTISS, attendere almeno 3 minuti per ottenere una polimerizzazione sufficiente

Nota bene:

Se l'applicazione dei componenti del sigillante a base di fibrina viene interrotta, nella cannula di applicazione possono verificarsi intasamenti. In questo caso, sostituire la cannula di applicazione con una nuova immediatamente prima di riprendere l'applicazione. Se le aperture dell'elemento di giunzione sono intasate, utilizzare l'elemento di giunzione fornito nella confezione.

L'applicazione è anche possibile con altri accessori forniti da BAXTER che sono particolarmente adatti, ad es. applicazione in aree estese o di difficile accesso. Quando si

utilizzano questi dispositivi di applicazione, seguire rigorosamente le istruzioni per l'uso dei dispositivi.

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

Applicazione spray

Il regolatore di pressione deve essere utilizzato secondo le istruzioni del produttore.

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 ad 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 da aria o embolia gassosa (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Quando si utilizzano punte per accessori con questo prodotto, è necessario seguire le istruzioni per l'uso delle punte.

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. -Via del Serafico, 89 – 00142 Roma

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

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

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

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

ARTISS "Soluzione Per Adesivo Tissutale" 1 Siringa Monouso PRIMA A Doppia Camera In Pp Da 1 Ml Soluzione Proteine Con Funz. Adesiva + 1 Ml Soluzione Trombina - AIC n. 039546078

ARTISS "Soluzione Per Adesivo Tissutale" 1 Siringa Monouso PRIMA A Doppia Camera In Pp Da 2 Ml Soluzione Proteine Con Funz. Adesiva + 2 Ml Soluzione Trombina – AIC n. 039546080

ARTISS "Soluzione Per Adesivo Tissutale" 1 Siringa Monouso PRMA A Doppia Camera In Pp Da 5 Ml Soluzione Proteine Con Funz. Adesiva + 5 Ml Soluzione Trombina – AIC n. 039546092

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