

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ARTISS 4 mL Çözelti İçeren Kullanıma Hazır Enjektör

Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

##### Bileşen 1:

Yapıştırıcı protein çözeltisi

- İnsan fibrinojeni (pıhtılaşabilir protein) 91mg<sup>(1)</sup>/mL
- Aprotinin (sentetik) 3,000 KIU<sup>(2)</sup>/mL

##### Bileşen 2:

Trombin çözeltisi

- İnsan trombini 4IU<sup>(3)</sup>mL
- Kalsiyum klorür 40 mikromol/mL

<sup>(1)</sup> 96-125 mg/mL toplam konsantrasyondaki protein içinde

<sup>(2)</sup> 1 EPU (Avrupa Farmakope Ünitesi), 1800 KIU'ye (Kallidinogenaz İnaktivatör Ünitesi) karşılık gelir.

<sup>(3)</sup> Trombin aktivitesi, trombin için geçerli WHO Uluslararası Standardı kullanılarak hesaplanmıştır.

Önceden doldurulmuş, çift bölmeli enjektör, bölmelerden birinde derin dondurulmuş 2 mL yapıştırıcı protein çözeltisi (aprotininli), diğerinde ise derin dondurulmuş 2 mL trombin çözeltisi (kalsiyum klorürlü) içerir. Bölmeler içerisindeki çözeltiler karıştırıldığında 4 mL kullanıma hazır çözelti oluşur.

Çift bölmeli enjektörün içeriği karıştırıldıktan sonra 4 mL

##### Bileşen 1: Yapıştırıcı protein çözeltisi

İnsan fibrinojeni (pıhtılaşabilir protein) 182 mg  
Aprotinin (sentetik) 6,000 KIU

##### Bileşen 2: Trombin çözeltisi

İnsan trombini 8 IU  
Kalsiyum klorür 80 mikromol

ARTISS 0.6-5 IU/mL kadar insan fibrinojeni ile birlikte saflaştırılmış insan faktör XIII'ü içerir.

#### Yardımcı madde(ler):

ARTISS 4 mL, her mililitresinde 80,5 µmol/mL (1,85 mg/mL) olmak üzere toplam 322 µmol (7,40 mg) sodyum içerir.

Polisorbat 80

0,6-1,9 mg/ml

Yardımcı maddeler için, bkz. Bölüm 6.1.

### **3. FARMASÖTİK FORM**

Doku yapıştırıcı çözeltiler

Derin dondurulmuş

Renksiz ya da soluk sarı renkli, berrak ya da hafifçe bulanık çözeltiler.

Bileşen 1, Yapıştırıcı protein çözeltisi: pH 6.5 – 8.0

Bileşen 2, Trombin çözeltisi: pH 6.0 – 8.0

### **4. KLİNİK ÖZELLİKLER**

#### **4.1 Terapötik endikasyonlar**

ARTISS, plastik, rekonstrüktif ve yanık cerrahisinde sütür veya zimba yerine ya da bunlara ek olarak subkutan dokunun yapıştırılması / sızdırmazlığının sağlanmasında doku yapıştırıcı olarak endikedir (Bkz. Bölüm 5.1).

Buna ek olarak ARTISS, subkutan doku yüzeyinde hemostaza yardımcı olarak endikedir.

#### **4.2. Pozoloji ve uygulama şekli**

ARTISS sadece hastanede kullanım içindir. Yalnızca ARTISS kullanımı konusunda eğitim almış, deneyimli cerrahlar tarafından kullanılmalıdır.

#### **Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:**

Uygulanacak ARTISS miktarı ve uygulama sıklığı her zaman için hastanın altta yatan klinik gereksinimine göre belirlenmelidir.

Uygulanacak dozu, sadece bunlarla sınırlı olmamakla beraber, cerrahi girişimin şekli, alanın büyüklüğü, uygulama şekli ve uygulama sayısı belirler.

Ürünün uygulanması tedaviyi uygulayan hekim tarafından bireysel olarak belirlenmelidir. Klinik çalışmalarda 0.2 ile 12 mL arasında değişen bireysel dozlar kullanılmıştır. Bazı prosedürler için (örn., geniş yanık alanlarının sızdırmazlığının sağlanması için yapılanlar) daha yüksek hacimler gerekebilir.

Tedavi başlangıcında seçilen anatomik alana veya hedef yüzeye uygulanacak ürün miktarı belirlenen uygulama alanını tamamen kaplayamaya yetecek miktarda olmalıdır. Gerekirse, daha önce tedavinin uygulanmadığı küçük alanlarda uygulama tekrarlanabilir. Ancak ARTISS polimerize olmuş bir tabakaya yapışmayacağından, daha önceden polimerize olmuş bir ARTISS tabakası üzerine yeniden uygulanmasından kaçınılmalıdır.

İlk uygulamanın, belirlenen uygulama alanını tamamen kaplaması önerilir.

Yapıştırılacak yüzeyler için bir rehber olmak üzere 1 kutu ARTISS 2 mL (1 mL yapıştırıcı protein çözeltisi artı 1 mL trombin çözeltisi) en az 10 cm<sup>2</sup> lik bir alan için yeterli olacaktır.

Deri greftinin yara yatağına ARTISS uygulandıktan hemen sonra yerleştirilmesi gerekir. Polimerizasyon gerçekleşmeden greftin manipüle edilerek pozisyon verilmesi için cerrahın 60 saniye kadar süresi vardır. ARTISS'in tam olarak işlevini görerek flep veya grefti alttaki dokuya sıkıca yapıştırdığından emin olmak için flep veya grefte istediğiniz pozisyonu verdikten sonra, hafifçe baskı uygulayarak en az 3 dakika bu pozisyonda sabit tutunuz.

Kullanılacak ARTISS dozu, kaplanacak alanının genişliğine göre değişir. 4 mL'lik ARTISS'in spreyleme yöntemi ile uygulanmasıyla doku yapışması sağlanabilecek alanın büyüklüğü yaklaşık 200 cm<sup>2</sup>dir.

Aşırı granülasyon dokusunun oluşumunun önlenmesi ve katılaşmış fibrin yapıştırıcının yavaş yavaş absorpsiyonu için karıştırılmış yapıştırıcı protein - trombin çözeltisinin sadece ince bir tabaka halinde uygulanması gerekir.

### **Uygulama şekli:**

Epilezyonel (topikal) kullanım içindir. Enjekte edilmemelidir.

ARTISS'in laparoskopik cerrahide kullanımı önerilmez. Yalnızca açık cerrahide, subkutan tabakalar üzerinde kullanım içindir.

ARTISS'in optimum güvenli kullanımını garantilemek için, ürünün maksimum 2.0 bar (28.5 psi) basınç uygulayan bir basınç regülatörlü spreyleme cihazıyla kullanılması önerilir.

ARTISS uygulamadan önce, yara yüzeyinin standart teknikler ile kurutulması (örn. belirli aralarla kompres ya da gazlı bez uygulama, aspirasyon cihazlarının kullanımı) gerekmektedir. Bölgenin kurutulması için basınçlı hava veya gaz kullanmayınız.

ARTISS sadece görünen uygulama alanlarına spreylenebilir.

ARTISS yalnızca Bölüm 6.6'da tarif edildiği şekilde kullanıma hazırlanmalı ve bu ürünle kullanılması önerilen cihazlar aracılığıyla Bölüm 6.6'da anlatılan şekilde uygulanmalıdır.

Spreyleme yöntemiyle kullanımda, spesifik olarak cerrahi girişimin türüne göre gereken basınç ve dokuya uzaklık ile uygulama uçlarının uzunluğu için Bölüm 4.4 ve Bölüm 6.6'ya bakınız.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek / Karaciğer yetmezliği:**

Epilezyonel (topikal) yoldan uygulanarak yerel etki göstermek amacıyla geliştirilmiştir. Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozaj ayarlamasına yönelik bir çalışma bulunmamaktadır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Bölüm 5.1'de bu popülasyonda kullanımıyla ilgili mevcut bilgiler verilmektedir, ancak pozolojiyle ilgili bir öneride bulunulmamaktadır.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Klinik çalışmalarda ARTISS 65 yaşından yaşlı hastalarda uygulanmamıştır.

### 4.3. Kontrendikasyonlar

- ARTISS cerrahi yaranın kapatılmasında kullanılan deri sütürlerinin yerine kullanılamaz.
- ARTISS'in yoğun ve basınçlı arteriyel veya venöz kanamalarda tek başına kullanımı endike değildir.
- ARTISS, bu endikasyonlarda kullanımını destekleyecek veri olmadığından sinir cerrahisinde ve gastrointestinal anastomozlar veya vasküler anastomozlarda sütür desteği olarak kullanılmamalıdır.
- Laparoskopik cerrahide kullanılmamalıdır.
- ARTISS, hiçbir şekilde intravasküler olarak uygulanmamalıdır.
- ARTISS içeriğindeki aktif veya yardımcı maddelerden herhangi birisine karşı aşırı duyarlılık durumunda kontrendikedir. Aprotinin ya da sığır proteinine karşı alerji durumunda kullanılmamalıdır.( ayrıca bkz. Bölüm 4.4).

### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ARTISS, insan plazmasından üretilmiştir. İnsan plazmasından üretilen preparatlar, örneğin virüsler ve teorik olarak Creutzfeldt-Jacobs (CJD) etkeni gibi, hastalıklara yol açabilecek enfeksiyon etkenleri içerebilir. Bu durum bilinmeyen ya da yeni ortaya çıkan virüslerle diğer patojenler için de geçerlidir. İnsan kanı veya plazmasından hazırlanan tıbbi ürünlerin kullanımından kaynaklanan enfeksiyonların önüne geçmek için alınan standart önlemler, donörlerin seçilmesini, münferit kan bağışlarının ve plazma havuzlarının belli enfeksiyon belirteçleri açısından izlenmesini ve üretim sürecine virüslerin etkisizleştirilmesi / uzaklaştırılması için etkili basamakları dahil etmeyi kapsamaktadır. Buna karşın, insan kanı veya plazmasından hazırlanan ürünler uygulandığında enfeksiyöz ajanların geçiş olasılığı tümüyle bertaraf edilememektedir. Bu ürünlerde henüz bilinmeyen ya da yeni ortaya çıkan virüslerin ya da diğer patojenlerin bulunma olasılığı da mevcuttur.

Alınan önlemlerin insan immün yetmezlik virüsü (HIV), hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV) gibi zarflı virüsler ile hepatit A virüsü (HAV) gibi zarfsız virüsler için etkili olduğu düşünülmektedir.

Alınan önlemlerin Parvovirüs B19 gibi bazı zarfsız virüsleri uzaklaştırmak ya da inaktive etmek için etkisi ise kısıtlıdır. Parvovirus B19 virüsü en ciddi olarak gebe kadınları (fetusta enfeksiyona neden olabilmektedir), immün yetmezlikli hastaları veya artmış eritropoezi olan hastaları (örn. hemolitik anemi durumu) etkilemektedir.

Sadece epilezyonel kullanım içindir. İntravasküler uygulamayınız. ARTISS'in intravasküler olarak uygulanması durumunda yaşamı tehdit eden tromboembolik olaylar gelişebilir.

ARTISS'in yumuşak dokuya enjeksiyonu lokal doku hasarı riski içermektedir.

Fibrin yapıştırıcılar basınçlı hava veya gaz ile kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

- Basınçlı hava veya gaz kullanılarak yapılan herhangi bir uygulamada yaşamı tehdit edebilecek ya da ölümcül olabilecek boyutlarda hava veya gaz embolisi, doku yırtılması veya kompresyona neden olan gaz sıkışması riski bulunmaktadır.
- **ARTISS, ince bir tabaka oluşturacak şekilde uygulanmalıdır. Aşırı pıhtı kalınlığı ürünün etkililiğini ve vara iyileşmesi sürecini olumsuz etkileyebilir.**
- **Fibrin yapıştırıcıların uygulanması için basınç regülatörü içeren spreycihazlarının kullanımı ile yaşamı tehdit eden/ölümcül hava veya gaz embolisi vakaları görülmüştür. Bu olayların spreycihazının önerilen basınçlardan daha yüksek basınçta ve/veya doku yüzeyine yakın olarak kullanımıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Riskin fibrin yapıştırıcıların, CO<sub>2</sub>'le spreylenmesine kıyasla havayla spreylendiğinde daha yüksek olduğu düşünülmektedir ve bu nedenle ARTISS açık vara cerrahisinde spreylenerek kullanıldığında risk gözardı edilemez.**
- **ARTISS'i spreycihazı kullanarak uygularken, spreycihazı üreticisi tarafından önerilen basınç aralığı dahilinde bir basınç kullanıldığından emin olunuz (basınç ve püskürtme uzaklıkları için Bölüm 6.6'daki tabloya bakınız).**
- **ARTISS'in spreycihazı ile uygulanması yöntemi, yalnızca cihazın üreticisi tarafından önerilen püskürtme uzaklığının kesin olarak değerlendirilmesi mümkün olduğunda kullanılmalıdır. Önerilen uzaklıktan daha yakından spreyleme yapmavınız.**
- **ARTISS'i spreycihazı kullanarak uygularken, hava veya gaz embolisi oluşma ihtimali nedeniyle kan basıncı, nabız, oksijen saturasyonu ve solunum sonu (end-tidal) CO<sub>2</sub> düzeylerindeki değişimler izlenmelidir (ayrıca bkz. Bölüm 4.2).**
- ARTISS, kapalı vücut alanlarında Easy Spray / Spray Set sistemiyle kullanılmamalıdır.
- ARTISS'i uygulamak için yalnızca CE işaretli uygulama cihazları kullanınız.

ARTISS, yapıştırıcının hızla pıhtılaşmasının gerektiği durumlarda hemostaz ve sızdırmazlığın sağlanması için endike değildir. Özellikle vasküler anastomozların sızdırmazlığının hızla sağlanması gereken kardiyovasküler prosedürlerde ARTISS kullanılmamalıdır.

Vücudun istenmeyen bölgelerinde doku yapışıklıklarının önlenmesi için, ARTISS uygulamasından önce uygulama yapılacak alanın dışındaki bölgelerin yeteri kadar korunmasına / örtülmesine dikkat edilmelidir.

Okside selüloz içeren preparatlar ARTISS'in etkililiğini azaltır ve taşıyıcı materyal olarak kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 6.2).

Herhangi bir protein ürünü olduğu gibi, alerjik tipte aşırı duyarlılık reaksiyonları mümkündür. Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının belirtileri arasında yerel veya yaygın ürtiker, göğüste sıkışma hissi, hırıltılı solunum, hipotansiyon ve anafilaksi bulunur. Bu semptomlar ortaya çıkarsa uygulama derhal durdurulmalıdır.

ARTISS aprotinin içermektedir. Aprotinin varlığına bağlı olarak dikkatli bir lokal uygulamada dahi anaflaktik reaksiyon riski vardır. Önceki uygulama iyi tolere edilmiş olsa bile daha önceden maruziyetin olduğu durumlarda risk daha yüksek

görülmektedir. Bu nedenle aprotinin veya aprotinin içeren ürünün herhangi bir uygulaması hasta kayıtlarına işlenmelidir.

Sentetik aprotinin yapısal olarak sığır aprotinini ile aynı olduğundan, sığır proteinlerine alerjisi olanlarda ARTISS kullanımı dikkatle değerlendirilmelidir.

Anafilaktik / anafilaktoid ya da şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları görüldüğünde uygulama durdurulmalıdır. Eğer mümkünse, uygulanmış polimerize ürün cerrahi bölgeden temizlenmelidir. Bir anafilaktik reaksiyon durumunda anında müdahalede bulunabilmek için uygun medikal tedaviler ve şartlar mevcut olmalıdır. En güncel acil önlemler alınmalıdır. Şok durumunda, standart şok tedavisi uygulanmalıdır.

Hasta ile ürün serisi arasındaki bağıntıyı koruyabilmek amacıyla hastaya her ARTISS uygulamasında ürünün ismi ve seri numarasının kaydedilmesi önemle tavsiye edilmektedir.

ARTISS 4 mL, her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder, yani aslında "sodyum içermez".

Polisorbat 80, temas dermatiti gibi yerel deri iritasyonuna neden olabilir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

ARTISS ile formal etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

Benzer veya karşılaştırılabilir ürünler veya trombin çözeltileri alkol, iyot ya da ağır metal iyonları içeren çözeltilere maruziyet sonrasında (örn. antiseptik çözeltilerle) denatüre olabilir. Ürünü uygulamadan önce bu maddelerin mümkün olan en geniş bir şekilde uzaklaştırılması gerekir. Ürünün performansını etkileyebilecek maddeler için Bölüm 4.4 ya da Bölüm 6.2'ye bakınız.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik Kategorisi: C

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

ARTISS'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

##### **Gebelik dönemi**

Fibrin yapıştırıcılar/hemostatiklerin gebe kadınlarda kullanıldığındaki güvenliliği kontrollü klinik çalışmalarla gösterilmemiştir. Hayvan çalışmaları da gerçekleştirilmemiştir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar gebelik / ve-veya / embriyonal / fetal gelişim / ve-veya / doğum / ve-veya / doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebe kadınlara kesinlikle gerekli olmadıkça uygulanmamalıdır.

Parvovirüs B19 enfeksiyonu açısından Bölüm 4.4'e bakınız.

##### **Laktasyon dönemi**

Fibrin yapıştırıcılar/hemostatiklerin emzirme döneminde kadınlarda kullanıldığında güvenliliği kontrollü klinik çalışmalarla gösterilmemiştir. Hayvan çalışmaları da

gerçekleştirilmemiştir. Laktasyon döneminde kesinlikle gerekli olmadıkça uygulanmamalıdır.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Hayvan üreme çalışmaları yürütülmemiştir. ARTISS'in insanlardaki üreme yeteneği / fertiliteyi etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

ARTISS'in araç veya makine kullanımı üzerindeki etkileri hakkında hiçbir bilgi yoktur (Bu, ürünün sadece "hastane" ürünü olması nedeniyle, yani sağlık mesleği mensupları tarafından sadece cerrahi operasyonlar sırasında kullanılmalıdır).

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Intravasküler enjeksiyonu tromboembolik olaylara ve dissemine intravasküler koagülasyona (DIC) neden olabilir ve aynı zamanda anafilaktik reaksiyon riski de vardır (bkz. Bölüm 4.4).

Fibrin yapıştırıcılar/hemostatiklerle tedavi edilen hastalarda seyrek olarak aşırı duyarlılık veya alerjik reaksiyonlar (anjiyoödem, uygulama yerinde yanma ve batma, bradikardi, bronkospazm, üşüme/ürperme, dispne, yüz ve boyunda kızarma (flushing), yaygın ürtiker, baş ağrısı, ürtiker, hipotansiyon, letarji, bulantı, kaşıntı, huzursuzluk, taşikardi, göğüste baskı hissi, karıncalanma, kusma, hırıltılı solunum gibi belirtileri olabilen) ortaya çıkabilir.

İzole olgularda bu reaksiyonlar şiddetli anafilaksiye kadar ilerlemiştir. Bu reaksiyonlar özellikle preparat ile tekrarlanan uygulamalarda ya da aprotinine (bkz. Bölüm 4.4) veya ürünün bileşimindeki diğer maddelerden herhangi birisine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalara uygulandığında görülebilir.

ARTISS ile ilk tedavi iyi tolere edilmiş olsa bile, ARTISS'in sonraki uygulanmaları ya da sistemik aprotinin uygulanması ağır anafilaktik reaksiyonlarla sonuçlanabilir.

Seyrek olarak fibrin yapıştırıcıların bileşenlerine karşı antikorlar gelişebilir.

Bulaşıcı ajanlar ile ilgili güvenlik için Bölüm 4.4'e bakınız.

Basınçlı hava veya gazlı cihazlar kullanıldığında, yaşamı tehdit eden/ölümcül hava veya gaz embolisi görülmüştür; bunun sprey cihazının uygun olmayan şekilde kullanılmasıyla (örneğin tavsiye edilenden daha yüksek basınçla ve doku yüzeyine çok yakın) ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Aşağıda özetlenen advers reaksiyonlar klinik çalışmalarda veya Baxter Fibrin Yapıştırıcıları ile pazarlama sonrası deneyimlerinde (advers olay tablosunda <sup>P</sup> ile işaretli) bildirilmiştir.

Bu advers reaksiyonların bilinen sıklığı, eksize edilmiş yanık yaralarının deri grefti ile tedavi edilmesi için ARTISS kullanılan 138 hastada yapılan kontrollü bir klinik çalışmanın verilerine göre hesaplanmıştır. Klinik çalışmada görülen bu olayların hiçbiri ciddi olarak sınıflandırılmamıştır.

Advers ilaç reaksiyonları ve sıklıkları aşağıda özetlenmiştir:

Sıklık aşağıdaki kriterlere göre değerlendirilmiştir.

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ), çok seyrek, izole raporlar dahil ( $< 1/10.000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

### **Vasküler hastalıklar**

Bilinmiyor: Sprey cihazının uygun olmayan şekilde kullanılması nedeniyle oluşan hava embolisi<sup>P</sup> (bkz. Bölüm 4.4)

<sup>P</sup> Baxter Fibrin Yapıştırıcılar ile pazarlama sonrası deneyimlerde görülen advers olaylar.

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Kaşıntı

Yaygın olmayan: Dermal kist

### **Yaralanma ve zehirlenme**

Yaygın: Deri grefti reddi

### **Sınıf etkileri**

Fibrin doku yapıştırıcılar / hemostatik ürün sınıfından ürünler ile ilişkilendirilen diğer advers etkiler arasında şunlar bulunmaktadır: Uygulama bölgesinde iritasyon, göğüste rahatsızlık hissi, titreme/ürperme, baş ağrısı, letarji, yerinde duramama/huzursuzluk ve kusma gibi belirtilerle kendini gösteren aşırı duyarlılık reaksiyonları.

Sınıfa özgü diğer reaksiyonlar şunlardır: Anafilaktik reaksiyon, bradikardi, taşikardi, hipotansiyon, hematoma, dispne, bulantı, ürtiker, yüzde ve boyunda kızarıklık (flushing), iyileşmede gecikme, ödem, ateş ve seroma.

### **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Herhangi bir doz aşımı vakası bildirimi bulunmamaktadır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik Grubu: Lokal hemostatikler, ATC kodu: B02BC30; doku yapıştırıcılar, ATC kodu: V03AK

ARTISS, yanarak ya da diğer nedenlerle hasar görmüş alanlara deri greftlerinin sabitlenmesinde sütür veya zımba yerine kullanılabilir. ARTISS, sütür ya da zımba kullanıldığında postoperatif hematoma ya da seroma oluşumu açısından tatmin edici



yanıt alınamayacağı düşünölen durumlarda, deri fleplerinin yapıştirılması ve sızdırmazlığının sağlanması için sütür ya da zımbaya yardımcı olarak kullanılabilir.

Fibrin adezyon sistemi, fizyolojik kan pıhtılaşmasının son dönemini başlatır. Fibrinojenin fibrin monomerleri ve fibrinopeptidlere parçalanmasıyla fibrinojenin fibrine dönüşümü gerçekleşir. Fibrin monomerleri biraraya toplanır ve bir fibrin pıhtısı oluşur. Trombinin etkisiyle faktör XIII'den aktive olan faktör XIIIa, fibrini çapraz bağlar. Fibrinojenin dönüşümü ve fibrinin çapraz bağlanması için kalsiyum iyonları gereklidir.

Yarada iyileşme süreci ilerlerken, plazmin uyarısıyla fibrinolitik aktivite artar ve fibrinin fibrin yıkım ürünlerine dönüşümü başlar. Fibrinin proteolitik yıkımı anti-fibrinolitiklerle inhibe edilir. ARTISS (donmuş formu) bileşiminde bulunan aprotinin bir anti-fibrinolitik olarak pıhtının prematür yıkımını önler.

Etkililiği kanıtlamak için gerçekleştirilen *in vivo* çalışmalarda hastaların durumunu mümkün olduğunca yansıtan bir hayvan modeli seçilmiştir. Çalışmalarda ARTISS (donmuş ve liyofilize formları) otolog split deri greftleri ve mesh greftleri sızdırmazlığının sağlanmasında etkili olarak bulunmuştur.

Prospektif, randomize, kontrollü çok merkezli bir klinik çalışmada ARTISS'in (donmuş formu) yanıklı hastalarda kısmi kalınlıkta (split thickness) tabakalı deri greftlerinin sabitletmesindeki etkililiği araştırılmıştır. Toplam 138 hastanın hepsinde karşılaştırılabilir iki test alanı tanımlanmıştır. Test alanlarından birinde deri grefti ARTISS kullanılarak sabitleştirilmiş, diğesinde ise sabitleştirmede zımba kullanılmıştır (kontrol). Fotoğraflara bakarak değerlendirmeyi yapanların hangi tedavinin kullanıldığını bilmediği bir değerlendirici grubu tarafından, ARTISS'in, primer sonlanma noktası olarak seçilen yirmi sekizinci (28) gündeki tam yara kapanması açısından zımbalardan daha düşük etkinlikte olmadığı bulunmuştur. Primer sonlanma noktasında başarı oranları ARTISS (donmuş formu) ile %43.3 (55/127) iken, bu oran zımbayla tedavi görenlerde %37 (47/127) olarak bulunmuştur.

İkincil sonlanma noktası olan birinci gündeki hematoma/seroma oluşumu insidansı ve boyutu açısından ARTISS anlamlı düzeylerde daha düşük bulunmuştur (hem insidans hem de boyut açısından  $p < 0.0001$ ). Yirmi sekizinci (28) gündeki kapanan yara alanı yanında beşinci (5) gündeki insidans ve engraftman alanı açısından ve on dördüncü (14) gündeki yara kapanması açısından iki tedavi biçimi arasında fark bulunamamıştır. ARTISS hasta tatmini açısından da zımba uygulamasına üstün bulunmuş ( $p < 0.0001$ ) ve hastalar ARTISS ile duyacakları ağrı konusunda, zımbayla duyacaklarına göre anlamlı düzeyde daha az endişelenmişlerdir ( $p < 0.0001$ ). Dahası ARTISS, araştırmacıların değerlendirmesine göre greftin yapışmasının kalitesi, sabitleme yöntemi tercihi ve sabitlenen greftten tatmin ile iyileşmenin toplam kalitesi ve toplam iyileşme oranı açısından da zımba ile tedaviye göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeylerde üstün bulunmuştur ( $p < 0.0001$ ).

Bu çalışmada yaşları 1.1 ile 18 arası değişen otuzyed (37) pediyatrik hasta değerlendirilmiştir. Hastalardan on sekizi (18) 6 yaşında veya daha küçüktür.

Klinik çalışmalarda pediyatrik ve erişkin hastalarda kullanılan dozlar aynı olmuştur.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

ARTISS yalnızca epilezyonel kullanım için tasarlanmıştır. İntravasküler uygulama kontrendikedir. Dolayısıyla insanda intravasküler farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır.

Değişik türden laboratuvar hayvanlarında farmakokinetik çalışmalar gerçekleştirilmemiştir.

Fibrin yapıştırıcılar/hemostatikler endojen fibrin ile aynı yolla yani fibrinoliz ve fagositoz yoluyla metabolize olurlar.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

ARTISS (trombin 4 IU/mL) ile klinik öncesi güvenlilik verisi bulunmamaktadır. Trombini 4 IU/mL düzeyinde içeren ürünleri temsil etmesi açısından 500 IU/mL trombin içeren fibrin yapıştırıcılarla toksisite çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Sıçan ve tavşanlarda yapılan tek doz toksisite çalışmalarında fibrin doku yapıştırıcı VH S/D (500 IU/mL) akut toksisiteye neden olmamıştır. Fibrin doku yapıştırıcı VH S/D (500 IU/mL) aynı zamanda sıçan ve tavşanlar ile *in vitro* insan fibroblast kültürlerinde yara iyileşme sürecinde iyi tolere edilmiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

#### Bileşen 1: Yapıştırıcı Protein Çözeltisi

- İnsan Albumin çözeltisi
- L-Histidin
- Niyasinamid
- Polisorbitat 80 (Tween 80)
- Sodyum Sitrat Dihidrat
- Enjeksiyonluk Su

#### Bileşen 2: Trombin Çözeltisi

- İnsan Albumin çözeltisi
- Sodyum Klorür
- Enjeksiyonluk Su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Diğer tıbbi ürünlerle geçimlilik çalışmaları yapılmadığından diğer ilaçlarla karıştırılmamalıdır. ARTISS'in etkililiğini azaltabileceğinden okside selüloz içeren preparatlar taşıyıcı materyal olarak kullanılmamalıdır.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay.

#### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

Dondurulmuş olarak ( $\leq -20^{\circ}\text{C}$ ) saklayınız ve transfer ediniz.

Işıktan korumak için enjektörü karton dış kutusu içinde saklayınız.

Ambalajı açılmamış şekilde oda sıcaklığında çözülmüş ürünler kontrollü oda sıcaklığında ( $+25^{\circ}\text{C}$ 'yi geçmeyecek şekilde) 14 güne kadar saklanabilir. Bir kez çözüldükten sonra yeniden dondurmuyunuz ya da buzdolabında saklamayınız.

#### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

ARTISS'in kutusu içinde tek kullanımlık çift hazneli polipropilen bir enjektör ile bu enjektörün ucunu kapatan kapağı, bir çiftli enjektör pistonu, 2 birleştirme parçası ve 4 uygulama kanülü bulunur.

2 mL Yapıştırıcı Protein Çözeltisi ve 2 mL Trombin Çözeltisi tek kullanımlık çift hazneli polipropilen enjektör içinde yer alır.

Ürünün uygulanması için diğer aksesuarlar BAXTER'dan temin edilebilir.

#### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

##### **Genel**

ARTISS'in yapışmasını önlemek için temastan önce eldiven ve aletler serum fizyolojik ile ıslatılmalıdır.

Yapıştırılacak yüzeyler için bir rehber olmak üzere 1 kutu ARTISS 2 mL (1 mL yapıştırıcı protein çözeltisi artı 1 mL trombin çözeltisi) en az  $10\text{ cm}^2$  lik bir alan için yeterli olacaktır.

Kullanılacak ARTISS dozu, kaplanacak alanının genişliğine göre değişir.

##### **Kullanıma hazırlama**

Dıştaki ambalajın bütünlüğü bozulmadıysa, içteki torba ve içindekiler sterildir.

İki bileşenli yapıştırıcının çözülmesi ve ısıtılması işleminin  $33 - 37^{\circ}\text{C}$  arası sıcaklıkta steril su banyosuyla yapılması önerilir. Su banyosunun sıcaklığı  $37^{\circ}\text{C}$ 'ı geçmemelidir (belirlenmiş bu sıcaklıklar arasında tutulması için su banyosunun sıcaklığı bir termometre aracılığıyla izlenmeli ve gerektiğinde içindeki su yenilenmelidir. Çözme ve ısıtma için steril su banyosu kullanılırken, önceden doldurulmuş çift hazneli enjektör bileşkesi alüminyumla kaplanmış plastik torbalardan çıkarılmalıdır).

Çözme işlemi tamamlanana ve uygulama ucu iştirilmeye hazır olana kadar, enjektördeki koruyucu kapak yerinden çıkarılmamalıdır. ARTISS tümüyle çözülene ve ısıtılana kadar (sıvı akışkanlığı elde edilene kadar) kullanılmamalıdır.

Önceden doldurulmuş enjektörler aşağıdaki yöntemlerden biri kullanılarak çözülür:

##### **1. Oda sıcaklığında çözme ( $+25^{\circ}\text{C}$ 'yi aşmayan):**

Çözme işlemi oda sıcaklığında yapılabilir. Tablo 1'de belirtilen süreler oda sıcaklığındaki minimum çözme süreleridir. Ürün çözüldükten sonra oda sıcaklığında en fazla 14 gün süreyle saklanabilir (alüminyumla kaplanmış plastik torbalardan çıkarılmadan).

Ürün oda sıcaklığında çözüldükten sonra, kullanımdan hemen önce inkübatörde 33-37°C sıcaklığa ısıtılmalıdır. Tablo 1'de ürün çözüldükten sonraki inkübatörde gerçekleştirilen bu ek ısıtma süreleri de yer almaktadır.

Tablo 1: Oda sıcaklığında çözme süresi + kullanımdan hemen önce inkübatörde 33°C (maksimum 37°C) sıcaklığa ısıtma süresi

ÜRÜN	Oda sıcaklığında çözme süreleri (alüminyum kaplı plastik torbalardaki ürün)	Oda sıcaklığında çözdükten sonra inkübatörde 33-37°C sıcaklığa ısıtma süreleri (alüminyum kaplı plastik torbalardaki ürün)
ARTISS 2 mL	60 dakika	+ 15 dakika
ARTISS 4 mL	110 dakika	+ 25 dakika
ARTISS 10 mL	160 dakika	+ 35 dakika

ARTISS, bir kez 33-37°C sıcaklığa ısıtıldıktan sonra en fazla 4 saat süreyle saklanabilir.

## 2. Hızlı çözme:

Enjektörün pistonu ile iç torbayı steril ortama getiriniz. Önceden doldurulmuş enjektörü iç torbasından çıkararak doğrudan steril su banyosuna koyunuz. Önceden doldurulmuş enjektör içeriğinin tümüyle su içinde kaldığından emin olunuz.

Tablo 2: Steril su banyosunda 33°C (maksimum 37°C) sıcaklıkta çözme ve ısıtma süreleri

ÜRÜN	Steril su banyosunda çözme ve ısıtma süreleri (alüminyum kaplı plastik torbalardan çıkarılmış ürün)
ARTISS 2 mL	5 dakika
ARTISS 4 mL	5 dakika
ARTISS 10 mL	12 dakika

Üçüncü bir çözme seçeneği ise ürünün steril alan dışında steril olmayan su banyosunda çözülmesidir.

Önceden doldurulmuş enjektörü iç ve dış torbası içinde steril alan dışındaki steril olmayan su banyosunda uygun sürelerle tutunuz (bkz. Tablo 3). Çözme işlemi boyunca torbaların su içinde kaldığından emin olunuz. Çözüldükten sonra torbayı su banyosundan çıkararak dışını kurulayınız ve enjektör pistonu ile önceden doldurulmuş enjektörün bulunduğu iç torbayı steril alana götürünüz.

Tablo 3: Steril alan dışında steril olmayan su banyosunda 33°C (maksimum 37°C) sıcaklıkta çözme ve ısıtma süreleri

ÜRÜN	Çözme ve ısıtma süreleri (alüminyum kaplı plastik torbalardaki ürün)
ARTISS 2 mL	30 dakika
ARTISS 4 mL	40 dakika
ARTISS 10 mL	80 dakika

Bir diğere seçenek ise yapıştırıcı bileşenlerin çözmeye ve ısıtma işlemlerinin 33 - 37°C arası sıcaklıkta tutulan bir inkübatör kullanılarak gerçekleştirilmesidir. İnkübatörde gerçekleştirilen çözmeye ve ısıtma süreleri aşağıdaki Tablo 4'te belirtilmiştir. Bu süreler alüminyum kaplı plastik torbalardaki ürüne aittir.

Tablo 4: İnkübatörde 33°C (maksimum 37°C) sıcaklıkta çözmeye ve ısıtma süreleri

ÜRÜN	İnkübatörde çözmeye ve ısıtma süreleri (alüminyum kaplı plastik torbalardaki ürün)
ARTISS 2 mL	40 dakika
ARTISS 4 mL	85 dakika
ARTISS 10 mL	105 dakika

**Not:** Ürünü elleriniz arasında tutarak çözmeye çalışmayınız.  
Çözmeye/ısıtma için mikrodalga fırın kullanmayınız.  
Çözdükten sonra yeniden dondurmuyunuz ya da buzdolabında saklamayınız.

Hızlı çözmeye yapıldıktan sonra (yani 33 - 37°C arası) ARTISS, 33 - 37°C arası en fazla 4 saat süreyle saklanabilir.

İki çözeltilinin en uygun şekilde harmanlanması için, her iki bileşenin de kullanımdan hemen önce 33 - 37 °C arası sıcaklığı ısıtılması gerekmektedir (Ancak 37°C sıcaklık aşılmalıdır!)

Yapıştırıcı protein ve trombin çözeltileri berrak ya da hafif opalesan olmalıdır. Bulanık olan ya da partikül içeren çözeltileri kullanmayınız. Çözölmüş ürünlerin kullanmadan önce partikül içerip içermediği, renk değiştirip değiştirmediği ya da fiziksel görünümünde herhangi bir değişiklik olup olmadığı görsel olarak kontrol edilmelidir. Bunlardan herhangi biri göröldüğünde ürün kullanılmadan atılmalıdır.

Çözölmüş yapıştırıcı protein çözeltilisi hafif visköz sıvı halde olmalıdır. Çözeltilinin kıvamı katılaşıp jöle gibiyse, denatüre olduğu varsayılmalıdır (örneğin soğuk zincirde olan bir kırılmaya bağılı olarak veya ısıtma sırasında aşırı sıcaklığa maruz kalma sonucu). Bu durumda ARTISS kullanılmamalıdır.

Çözmeye işlemi oda sıcaklığında yapıldıktan sonra, ürün ambalajı açılmadan kontrollü oda sıcaklığında (+25°C'yi geçmeyen) 14 güne kadar saklanabilir. Bu şekilde çözülen ARTISS 14 gün içinde kullanılmazsa atılmalıdır.

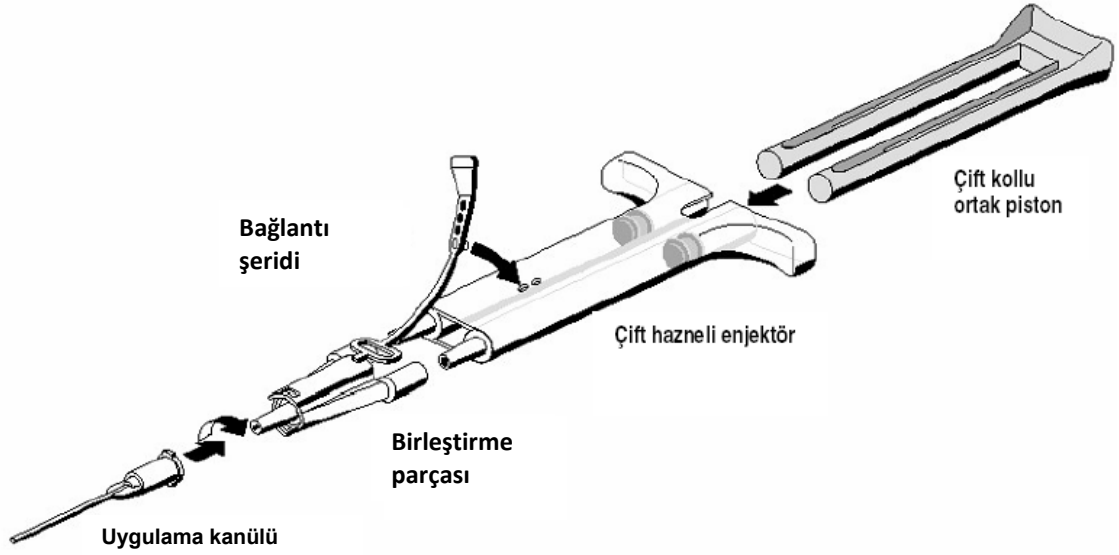
Çözmeye işlemi tamamlanana ve uygulama ucu iştirilmeye hazır olana kadar, enjektördeki koruyucu kapak yerinden çıkarılmamalıdır. ARTISS tümüyle çözülene ve ısıtılana kadar (sıvı akışkanlığı elde edilene kadar) kullanılmamalıdır.

Hazırlama ile ilgili daha fazla bilgi için lütfen sorumlu hemşire veya doktora başvurunuz.

## UYGULAMA

Uygulama için ürünle birlikte verilen cihaz seti içindeki birleştirme parçası ve uygulama kanülü, yapıştırıcı protein çözeltilisi ve trombin çözeltilisi içeren çift hazneli enjektöre iştirilir. Çift bölmeye uygulanan çift kollu ortak piston, uygulama kanülü içinde karışarak dışarıya çıkmadan önce birleştirme parçasına her iki çözeltiliden eşit miktarda iletildiğini garanti eder.

### Uygulama talimatları



- Birleştirme parçası çift hazneli enjektörün uçlarına iliştirilerek, sıkıca sabitlenir. Bağlantı şeridi çift hazneli enjektöre iliştirilerek birleştirme parçasının ayrılmaması garanti altına alınır. Bağlantı şeridinin kopması durumunda yedek birleştirme parçası kullanılır. Yedek parçadaki şeridin de kopması durumunda ürün yine de kullanılabilir ama herhangi bir sızıntı riskini önlemek için bağlantının sağlamlığı iyice kontrol edilmelidir.
- Birleştirme parçasına bir uygulama kanülü iliştirilir.
- Uygulama kanülünün tıkanmaması için birleştirme parçası ve uygulama kanülü içindeki havayı uygulamaya başlamadan hemen öncesine kadar çıkarmayınız.
- Ürünün uygun bir şekilde karıştığından emin olmak için, kullanımdan hemen önce uygulama kanülünden dışarı çıkan ilk birkaç damlanın atılması önerilir.
- Uygulama yapılacak yüzeye ya da sızdırmazlığı sağlanacak bölgelerin yüzeyine karışmış yapıştırıcı protein - trombin çözeltisini uygulayınız.
- Fibrin yapıştırıcı bileşenlerin uygulanması sırasında kesinti olursa kanül içinde tıkanıklık oluşur. Bu durumda, uygulamaya yeniden devam etmeden hemen önce uygulama kanülü yenisiyle değiştirilir. Birleştirme parçasının açıklıklarında tıkanma olması durumunda ambalajdaki yedek birleştirme parçasını kullanınız.

Uygulamanın özel durumlarda örn., minimal invaziv cerrahide, geniş ya da erişilmesi güç alanlarda kullanım için BAXTER tarafından sağlanan diğer aksesuarlarla yapılması da mümkündür. Bu uygulama cihazlarıyla yapılacak uygulamalarda cihazın Kullanım Talimatı'na harfiyen uyulmalıdır.

### **Sprey cihazıyla uygulama**

ARTISS'i sprej cihazı kullanarak uygularken, sadece aşağıda belirtildiği şekilde cihazın üreticisi tarafından önerilen basınç ve dokuya olan uzaklık aralıkları dahilinde kullandığınıza emin olunuz.

<b>ARTISS'in sprej cihazı kullanarak uygulanması için önerilen basınç, dokuya olan uzaklık ve cihazlar</b>					
	Kullanılacak sprej seti	Kullanılacak uygulama uçları	Kullanılacak basınç regülatörü	Hedef dokuya olması gereken uzaklık	Önerilen sprejleme basıncı
Subkutan dokunun açık yara cerrahisi	Artiss Sprej Seti	Uygulanabilir değildir.	EasySpray	10 – 15 cm	1.5-2.0 bar (21.5-28.5 psi)
	Artiss Sprej Seti 10 paket	Uygulanabilir değildir.	EasySpray		

**ARTISS'i sprej cihazı kullanarak uygularken, hava veya gaz embolisi oluşma ihtimali nedeniyle kan basıncı, nabız, oksijen saturasyonu ve solunum sonu (end-tidal) CO<sub>2</sub> düzeylerindeki değişimler izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).**

#### **Artan ürünün atılması**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıkların Kontrolü Yönetmeliği”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Baxter Turkey Renal Hizmetler A.Ş.

Sarıyer-İSTANBUL

Tel: (0212) 365 53 00

Faks: (0212) 276 87 23

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

2019/488

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

08/01/2015

#### **10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ**

16/10/2019