

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ARTISS Soluciones para adhesivo tisular
Ultracongeladas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Componente 1: Solución de proteína sellante

Fibrinógeno humano 91 mg¹/ml (como proteína coagulable) producido a partir de plasma de donantes humanos

Aprotinina (sintética) 3000 UIC²/ml

Componente 2: Solución de trombina

Trombina humana 4 UI³/ml producida a partir de plasma de donantes humanos

Cloruro de calcio dihidrato 40 mmol/ml

1 jeringa precargada de doble cámara que contiene <1 ml><2 ml><5 ml> de solución ultracongelada de proteína sellante (con aprotinina) en una cámara y <1 ml><2 ml><5 ml> de solución ultracongelada de trombina (con cloruro de calcio) en la otra cámara, que da lugar a <2 ml><4 ml><10 ml> de volumen total de producto listo para utilizarse.

Después de la mezcla	1 ml	2 ml	4 ml	10 ml
Componente 1: Solución de proteína sellante				
Fibrinógeno humano (como proteína coagulable)	45,5 mg	91 mg	182 mg	455 mg
Aprotinina (sintética)	1.500 UIC	3.000 UIC	6.000 UIC	15.000 UIC
Componente 2: Solución de trombina				
Trombina humana	2 UI	4 UI	8 UI	20 UI
Cloruro de calcio dihidrato	20 mmol	40 mmol	80 mmol	200 mmol

ARTISS contiene factor XIII humano copurificado con fibrinógeno humano en un rango de 0,6 - 5 UI/ml.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

1 Contenido en una concentración total de proteína de 96 - 125 mg/ml

2 1 UFE(Unidad de Farmacopea Europea) equivale a 1.800 UIC (Unidades InactivadorCalidinogenasa)

3 La actividad de la trombina se calcula utilizando el Estándar Internacional actual de la OMS para la trombina.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Soluciones para adhesivo tisular.

Ultracongeladas.

Soluciones incoloras o amarillo pálido y transparentes o ligeramente turbias.

Componente 1, Solución de proteína sellante: pH 6,5 - 8,0

Componente 2, Solución de trombina: pH 6,0 – 8,0

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

ARTISS está indicado como sellante de tejidos para adherir/sellar tejido subcutáneo en cirugía plástica, reconstructiva o de quemados, como un sustituto o adyuvante de las suturas o de las grapas (ver 5.1). Además, ARTISS está indicado como complemento a la hemostasia en superficies de tejido subcutáneo.

4.2. Posología y forma de administración

ARTISS es solamente para uso hospitalario. El uso de ARTISS se limita a cirujanos experimentados que hayan sido debidamente formados acerca del uso de ARTISS.

Posología

Tanto la cantidad de ARTISS que se debe aplicar como la frecuencia de aplicación deben estar siempre orientadas a las necesidades clínicas subyacentes del paciente.

La dosis que se debe aplicar depende de algunas variables como el tipo de intervención quirúrgica, el tamaño del área y el método de aplicación y el número de aplicaciones, entre otras.

El médico debe individualizar la aplicación del producto. En ensayos clínicos, las dosis individuales han oscilado normalmente entre 0,2 y 12 ml. Puede que sea necesario suministrar volúmenes mayores en algunos procedimientos (p. ej., sellado de grandes superficies quemadas). Debe aplicarse una cantidad inicial de producto en la zona anatómica o la superficie destinada a ser tratada suficiente para cubrir completamente el área de aplicación deseada. Si es necesario, la aplicación puede repetirse en cualquiera de las áreas pequeñas que no han podido ser tratadas previamente. Sin embargo, se debe evitar volver a aplicar ARTISS en una zona previamente polimerizada con ARTISS ya que ARTISS no puede adherirse a una capa polimerizada.

Se recomienda que la aplicación inicial cubra toda el área de superficie a tratar.

Como guía para el sellado de superficies, 1 envase de ARTISS de 2 ml (1 ml de solución de proteína sellante más 1 ml de solución de trombina) será suficiente, como mínimo, para un área de 10 cm².

El injerto de piel se tiene que poner en el lecho de la herida inmediatamente después de la aplicación de ARTISS. El cirujano tiene hasta 60 segundos para manipular y posicionar el injerto antes de la polimerización. Después de que se haya posicionado el injerto o el colgajo, mantenerlo en la posición deseada mediante una compresión suave durante, al menos, 3 minutos para asegurar que ARTISS se fija adecuadamente y que el injerto o el colgajo se adhiere firmemente al tejido subyacente.

La cantidad necesaria de Artiss depende del tamaño de la superficie a cubrir. Las áreas aproximadas de superficie cubiertas por cada tamaño de envase de Artiss cuando se aplican mediante pulverización son las siguientes:

Área aproximada que requiere adherencia de tejido	Tamaño de envase de Artiss requerido
100 cm ²	2ml
200 cm ²	4ml

500 cm ²	10ml
---------------------	------

Para evitar la excesiva formación de tejido de granulación y para asegurar la absorción gradual del adhesivo de fibrina solidificado, sólo debe aplicarse una capa fina de las soluciones de proteína sellante-trombina mezcladas.

En los ensayos clínicos ARTISS no ha sido administrado a mayores de 65 años.

Población pediátrica

Los datos disponibles actualmente se encuentran descritos en la sección 5.1 pero no se puede establecer una recomendación posológica.

Forma de administración

Para uso epilesional (tópico). No inyectar.

Sólo para uso subcutáneo. No se recomienda el uso de ARTISS en cirugía laparoscópica, ver también la sección 4.4.

Para garantizar un uso seguro y óptimo de ARTISS se debe pulverizar utilizando un equipo regulador de presión que proporcione una presión máxima de hasta 2,0 bares (28,5 psi).

Antes de aplicar ARTISS es necesario secar la superficie de la herida utilizando para ello una técnica estándar (por ejemplo, aplicación intermitente de compresas, torundas, el uso de dispositivos de succión). No utilice ni aire ni gas presurizados para secar la zona.

ARTISS solo se debe pulverizar sobre zonas de aplicación que estén visibles.

ARTISS se debe reconstituir y administrar exactamente como se especifica en las instrucciones y sólo con los equipos recomendados para este producto (ver sección 6.6).

Para la aplicación por pulverización, ver secciones 4.4 y 6.6, que incluyen recomendaciones específicas relativas a la presión y a la distancia del tejido adecuadas para cada procedimiento quirúrgico y longitud de la punta aplicadora.

4.3. Contraindicaciones

ARTISS no está indicado para reemplazar a las suturas cutáneas realizadas para cerrar las heridas quirúrgicas.

El uso exclusivo de ARTISS no está indicado para el tratamiento de hemorragias arteriales o venosas masivas y rápidas.

ARTISS nunca debe aplicarse intravascularmente.

ARTISS está contraindicado en caso de hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (ver también la sección 4.4. Advertencias especiales).

ARTISS no se debe aplicar por pulverización en procedimientos endoscópicos. Para procedimientos laparoscópicos, ver sección 4.4.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Solamente para uso epilesional. No aplicar intravascularmente. Pueden producirse complicaciones tromboembólicas perjudiciales para la vida si se aplica la preparación de forma intravascular inintencionadamente. La inyección de ARTISS en tejidos blandos puede dañar los tejidos locales.

Se debe tener precaución al aplicar un adhesivo de fibrina utilizando aire o gas presurizado.

- Cualquier aplicación de aire o gas presurizado está asociada con un riesgo potencial de embolia gaseosa, rotura de tejido o atrapamiento de gas con compresión, que pueden poner en peligro la vida o resultar fatal.
- **Aplicar ARTISS en capa fina. Un coágulo excesivamente grueso puede interferir negativamente en la eficacia del producto y en el proceso de cicatrización de la herida.**
- **Se han producido casos de embolia gaseosa (aire o gas) que pueden ser fatales o poner en peligro la vida asociados al uso de equipos pulverizadores que incorporan un regulador de presión para aplicar los adhesivos tisulares de fibrina. Estos casos parecen estar relacionados con el uso de equipos pulverizadores a presiones superiores a las recomendadas y/o a una distancia muy próxima a la superficie tisular. El riesgo parece ser mayor cuando los adhesivos tisulares de fibrina se pulverizan con aire, en comparación con CO₂ y, por lo tanto, no se puede excluir con ARTISS cuando se pulveriza durante una intervención quirúrgica de una herida abierta.**
- **Al aplicar ARTISS con un equipo pulverizador, se debe asegurar de que la presión se encuentra en el intervalo de presión recomendado por el fabricante del equipo pulverizador (ver tabla en la sección 6.6 para conocer los valores de presión y distancia).**
- **La aplicación de ARTISS por pulverización sólo se debe realizar si es posible determinar con precisión que la distancia de pulverización es la recomendada por el fabricante. No pulverizar el producto a una distancia inferior a la recomendada. La distancia de pulverización del tejido y la presión deben encontrarse dentro de los intervalos recomendados por el titular de la autorización de comercialización de este producto (vea la tabla de presión y distancia en la sección 6.6).**
- **Siempre que se pulverice ARTISS, y debido a que cabe la posibilidad de que se produzca una embolia gaseosa (aire o gas), se deben monitorizar los cambios en la presión arterial, el pulso, la saturación de oxígeno y el nivel de CO₂ al final de la espiración (ver también sección 4.2).**
- No se debe utilizar ARTISS con el sistema EasySpray/Spray Set en espacios anatómicos confinados debido a serias razones de seguridad.
- Artiss no está recomendado en cirugía laparoscópica.
- Para la aplicación de ARTISS utilizar solo equipos con marcado CE.
- Si se usan boquillas accesorias con este producto, se deben seguir las instrucciones de uso de las boquillas.

ARTISS no está indicado para la hemostasia y el sellado en casos en los que sea necesaria una coagulación rápida del sellante. ARTISS no debe utilizarse específicamente en procedimientos cardiovasculares que requieran el sellado de anastomosis vasculares.

ARTISS no está indicado para su uso en neurocirugía ni como complemento de la sutura en anastomosis gastrointestinal o vascular ya que no se dispone de datos que apoyen estas indicaciones.

Antes de la administración de ARTISS se debe tener la precaución de proteger/cubrir suficientemente las partes del cuerpo exteriores al área de aplicación para prevenir cualquier adhesión de tejido de áreas no deseadas.

Las preparaciones que contienen oxixelulosa pueden reducir la eficacia de ARTISS y no deben ser utilizadas como materiales de soporte (ver sección 6.2).

Los polisorbatos pueden causar alergia cutánea (p. ej., erupción, picazón).

Como con cualquier producto que contenga proteínas, se pueden producir reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Los signos de las reacciones de hipersensibilidad incluyen urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. Si aparecen estos síntomas, debe interrumpirse inmediatamente la administración del producto.

ARTISS contiene aprotinina. Incluso si su aplicación es estrictamente local, existe un riesgo de reacción anafiláctica asociado a la presencia de aprotinina. El riesgo parece aumentar cuando ha habido exposiciones anteriores, aunque éstas se hayan tolerado perfectamente. Por tanto, cualquier uso de aprotinina o de productos que contengan aprotinina debe incluirse en el historial de los pacientes.

Debido a que la aprotinina sintética es estructuralmente idéntica a la aprotinina bovina, el uso de ARTISS en pacientes con alergia a proteínas bovinas se debe evaluar cuidadosamente.

En caso de que se produzcan reacciones anafilácticas/anafilactoides o de hipersensibilidad graves, debe interrumpirse la administración. Si es posible, retirar cualquier cantidad del producto polimerizado y aplicado del sitio quirúrgico. En caso de una reacción anafiláctica se debe tener disponible para su uso inmediato un tratamiento médico adecuado. Las medidas de emergencia más avanzadas deben aplicarse.

En caso de shock, se debe aplicar el tratamiento médico estándar para shock.

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos se toman medidas estándar como la selección de donantes, análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma, así como la inclusión de etapas en el proceso de fabricación para eliminar/inactivar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente. Esto también se refiere a virus y agentes infecciosos emergentes o de naturaleza desconocida.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus envueltos como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC) y para los virus no envueltos de la hepatitis A (VHA).

Los procedimientos de inactivación/eliminación pueden tener un valor limitado para virus no envueltos tales como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para una mujer embarazada (infección fetal) y para sujetos con inmunodeficiencias o con una producción aumentada de hematíes (p. ej., con anemia hemolítica).

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre ARTISS a un paciente, se deje constancia del nombre y el número de lote del producto, para poder mantener la trazabilidad entre el paciente y el lote del producto administrado.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción.

Como sucede con productos parecidos o soluciones de trombina, el producto puede desnaturalizarse si se expone a soluciones que contienen alcohol, yodo o metales pesados (p. ej., soluciones antisépticas). Esas sustancias deben eliminarse en la medida de lo posible antes de aplicar el producto.

Ver secciones 4.4 o 6.2 para las sustancias que pueden interferir con el funcionamiento del producto.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No se ha establecido la seguridad de los adhesivos de fibrina/hemostáticos en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia en ensayos clínicos controlados. No se han realizado ensayos en animales.

Por tanto, el producto no se debe administrar a mujeres embarazadas o en periodo de lactancia a no ser que sea estrictamente necesario.

Para información sobre infección por Parvovirus B19, ver sección 4.4.

Los efectos de ARTISS sobre la fertilidad no se han establecido.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8. Reacciones adversas

La inyección intravascular puede producir complicaciones tromboembólicas y coagulación intravascular diseminada (CID). También puede existir el riesgo de reacciones anafilácticas (ver 4.4).

En pacientes tratados con sellantes de fibrina/hemostáticos pueden aparecer casos raros de hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y picor en el punto de aplicación, bradicardia, broncoespasmo, escalofríos, disnea, sofocos, urticaria generalizada, dolor de cabeza, urticaria local, hipotensión, letargo, náuseas, prurito, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias).

En casos aislados, estas reacciones han progresado a anafilaxis grave. Estas reacciones pueden ocurrir especialmente si la preparación se aplica de forma repetida o si se administra a pacientes hipersensibles a la aprotinina (ver sección 4.4) o a cualquiera de los componentes del producto.

Incluso si se toleró bien un primer tratamiento con ARTISS, una administración subsiguiente de ARTISS o una administración sistémica de aprotinina puede dar lugar a reacciones anafilácticas graves. Raramente pueden producirse anticuerpos frente a los componentes de adhesivos de fibrina.

Para información sobre seguridad de agentes transmisibles, ver sección 4.4.

Se han producido casos de embolia gaseosa (aire o gas) que pueden poner en riesgo la vida cuando se utilizan equipos pulverizadores con reguladores de presión para aplicar los adhesivos tisulares de fibrina/productos hemostáticos. Estos casos parecen estar relacionados con el uso de equipos pulverizadores a presiones superiores a las recomendadas y/o a una distancia muy próxima a la superficie tisular.

Resumidas en la tabla a continuación, se describen las reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos de Artiss y durante la experiencia postcomercialización con los adhesivos tisulares de fibrina de Baxter (señalados con una ^P en la tabla de reacciones adversas a continuación). Las frecuencias conocidas de estas reacciones adversas están basadas en un ensayo clínico controlado en 138 pacientes a los que se les fijaron los injertos de piel con ARTISS sobre la zona quemada libre de piel. Ninguno de los casos observados en el ensayo clínico fue clasificado como grave.

Las reacciones adversas y sus frecuencias se resumen a continuación:

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Tabla 1 Reacciones adversas		
Clasificación de órganos del sistema (COS)	Término MedDRA pre ferido	Frecuencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Quiste dérmico	Poco frecuentes
	Prurito	Frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Fallo del injerto de piel	Frecuentes
Trastornos vasculares	Embolia gaseosa ^p debido al uso inapropiado de los equipos pulverizadores (ver sección 4.4)	No conocida

^pReacción adversa observada durante la experiencia postcomercialización.

Reacciones de clase

Otras reacciones adversas asociadas con los medicamentos que contienen adhesivos de fibrina/hemostáticos incluyen: reacciones de hipersensibilidad incluyen irritación en el lugar de aplicación, dolor en el pecho, escalofríos, dolor de cabeza, letargo, inquietud y vómitos.

Otras reacciones de clase son: reacción anafiláctica, bradicardia, taquicardia, hipotensión, hematoma, disnea, náuseas, urticaria, enrojecimiento, alteración de la cicatrización, edema, pirexia y seroma.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano:

<https://www.notificaRAM.es>

4.9. Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: hemostáticos locales, combinaciones, código ATC: B02BC30; adhesivos tisulares, código ATC: V03A K.

ARTISS puede reemplazar a las suturas o a las grapas cuando se utiliza para la fijación de injertos de piel en áreas quemadas o heridas de algún otro modo. ARTISS se puede utilizar como un complemento de las suturas o grapas para adherir o sellar capas de piel en los casos en los que se espera que las suturas/grapas van a tener un resultado insatisfactorio con respecto a la aparición de hematoma o formación de un seroma postoperatorio.

El sistema de adhesión de la fibrina inicia la última fase de la coagulación sanguínea.

La conversión de fibrinógeno en fibrina se produce por la separación del fibrinógeno en monómeros de fibrina y fibrinopéptidos. Los monómeros de fibrina se agregan y forman un coágulo de fibrina. El factor XIIIa es activado desde el factor XIII por la trombina, a través de puentes cruzados de fibrina. Los iones de calcio son necesarios para la conversión del fibrinógeno y el entrecruzamiento de fibrina.

A la vez que avanza el proceso de curación de la herida, se experimenta un aumento de la actividad fibrinolítica inducida por la acción de la plasmina, y la fibrina empieza a descomponerse en sus productos de degradación. La degradación proteolítica de la fibrina se inhibe mediante antifibrinolíticos. La aprotinina se encuentra presente en ARTISS (presentación congelada) como antifibrinolítico para prevenir la degradación prematura del coágulo.

Para el estudio de su eficacia, se utilizaron estudios *in vivo* en modelos animales imitando al máximo la situación en pacientes. ARTISS (presentaciones congelada y liofilizada) demostró ser eficaz en sellados de injertos de piel autólogos de grosor dividido y en injertos en forma de red.

ARTISS (presentación congelada) se evaluó en la fijación de injertos de piel de grosor dividido en pacientes quemados en un ensayo clínico multicéntrico, controlado, aleatorizado y prospectivo. En cada uno de los 138 pacientes se identificaron dos zonas de prueba comparables. En una zona de prueba el injerto de piel se fijó con ARTISS y en la otra zona se fijó con grapas (control). ARTISS no fue inferior a las grapas con respecto al criterio principal de valoración de eficacia, la cicatrización completa de la herida el día 28 se evaluó mediante un panel ciego evaluador a partir de las fotografías realizadas. Este criterio se alcanzó en 55/127 (43,3%) de los pacientes tratados con ARTISS (presentación congelada) y en 47/127 (37%) de los pacientes tratados con grapas.

Con respecto a los criterios secundarios de evaluación, ARTISS demostró una incidencia y un tamaño de hematoma/seroma significativamente menores en el día 1 ($p < 0,0001$ para incidencia y tamaño). La incidencia y la superficie del injerto en el día 5 y la cicatrización de la herida en el día 14 así como la cicatrización de la herida en el día 28, no fueron diferentes. ARTISS también fue superior a las grapas con respecto a la satisfacción del paciente ($p < 0,0001$) y los pacientes experimentaron significativamente menos ansiedad por el dolor con ARTISS que con las grapas ($p < 0,0001$). Además, ARTISS fue significativamente superior a las grapas en cuanto a la evaluación del investigador con respecto a la calidad de la adhesión del injerto, la preferencia del método de fijación y la satisfacción con la fijación de injertos, la calidad y la velocidad globales de la curación ($p < 0,0001$).

En este ensayo se evaluaron treinta y siete (37) pacientes pediátricos entre 1,1 a 18 años de edad. De estos pacientes, dieciocho (18) tenían 6 años o menos.

En los ensayos clínicos se utilizó la misma posología en pacientes adultos y pediátricos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

ARTISS está indicado solamente para uso epilesional. La administración intravascular está contraindicada. Por tanto, no se han realizado estudios farmacocinéticos intravasculares con personas.

No se han realizado estudios farmacocinéticos en diferentes especies animales de laboratorio.

Los adhesivos/hemostáticos de fibrina se metabolizan de la misma forma que la fibrina endógena: por fibrinólisis y fagocitosis.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No hay datos preclínicos de seguridad disponibles para ARTISS (4 UI/ml de trombina). Los estudios de toxicidad se han realizado con otros adhesivos tisulares de fibrina que contienen 500 UI/ml de trombina, que son representativos para los productos que contienen 4 UI/ml de trombina. Los estudios de toxicidad a dosis única en ratas y conejos no indicaron toxicidad aguda del adhesivo de fibrina VH S/D (500 UI/ml).

Además, se demostró que el adhesivo de fibrina VH S/D (500 UI/ml) fue bien tolerado en modelos de curación de heridas en ratas y conejos y en cultivos *in vitro* de fibroblastos humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Componente 1: Solución de proteína sellante

Solución de albúmina humana
L-Histidina
Niacinamida
Polisorbato 80 (Tween 80)
Citrato de sodio dihidratado
Agua para preparaciones inyectables

Componente 2: Solución de trombina

Solución de albúmina humana
Cloruro de sodio
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos. Las preparaciones que contienen oxixelulosa pueden reducir la eficacia de ARTISS y no deben ser utilizadas como materiales de soporte.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar y transportar congelado ($a \leq -20^{\circ}\text{C}$) sin interrupción hasta la preparación para su uso.

Conservar la jeringa en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Las bolsas descongeladas a temperatura ambiente sin abrir pueden conservarse hasta 14 días a temperatura ambiente controlada (que no exceda los $+25^{\circ}\text{C}$).

Una vez descongelado, no volver a congelar o refrigerar.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Contenido del envase con jeringa PRIMA:

1 ml, 2 ml o 5 ml de solución de proteína sellante y 1 ml, 2 ml o 5 ml de solución de trombina en jeringa con doble cámara precargada de un solo uso (polipropileno) sellada con tapón, envasada en dos bolsas y un dispositivo con 2 boquillas de unión y 4 cánulas de aplicación.

O

Contenido del envase con jeringa AST:

1 ml, 2 ml o 5 ml de solución de proteína sellante de y 1ml, 2 ml o 5 ml de solución de trombina en una jeringa con doble cámara precargada de un solo uso (polipropileno) sellada con tapón, envasada en dos bolsas y un dispositivo con un émbolo de jeringa doble, 2 boquillas de unión y 4 cánulas de aplicación.

Envase unitario (1 x 1 ml + 1 ml, 1 x 2 ml + 2 ml, 1 x 5 ml + 5 ml).

Tanto la solución de proteína sellante como la solución de trombina están contenidas en una jeringa precargada de doble cámara de un sólo uso hecha de polipropileno.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Pueden obtenerse otros accesorios de BAXTER para la aplicación del producto.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Las instrucciones de uso también se describen en la parte del prospecto destinada a profesionales sanitarios.

Generales

- Antes de la administración de ARTISS, se debe tener la precaución de cubrir todas las partes del cuerpo exteriores al área a tratar, con el fin de prevenir cualquier adhesión de tejido en áreas no deseadas.
- Para evitar la adhesión de ARTISS a guantes e instrumentos quirúrgicos, éstos deben humedecerse con solución de cloruro de sodio antes de que se produzca el contacto.
- Como guía para el sellado de superficies, 1 envase de ARTISS de 2 ml (1 ml de solución de proteína sellante más 1 ml de solución de trombina) será suficiente, como mínimo, para un área de 10 cm².
- La dosis necesaria dependerá del tamaño de la superficie que se debe cubrir.
- NO aplique los dos componentes de ARTISS por separado. Ambos componentes deben aplicarse juntos.
- NO exponga ARTISS a temperaturas superiores a 37°C. NO calentar en microondas.
- NO descongele el producto sosteniéndolo con las manos.
- NO utilice ARTISS hasta que se haya descongelado por completo y calentado a 33°C – 37°C.
- Retire el tapón protector de la jeringa solo cuando la descongelación y el calentamiento se hayan completado.
En el caso de la jeringa PRIMA: Para facilitar la extracción del tapón de la jeringa, balancee el tapón moviéndolo hacia delante y hacia atrás y retire la tapa protectora de la jeringa.
- Expulse todo el aire de la jeringa y luego conecte la boquilla de unión y la cánula de aplicación.

Instrucciones de manipulación y preparación

La bolsa interior y su contenido son estériles a menos que la integridad del envase exterior esté alterada. Use una técnica estéril para transferir la bolsa interior estéril y su contenido al campo estéril.

La jeringa lista para usar puede descongelarse Y calentarse mediante uno de los siguientes métodos:

1. **Descongelación/calentamiento rápido (baño de agua estéril): método recomendado**
2. Descongelación/calentamiento en un baño de agua no estéril
3. Descongelación/calentamiento en un incubador

4. La jeringa lista para usar también se puede descongelar y mantener a temperatura ambiente (no superior a 25°C) durante un máximo de 14 días. Se debe calentar antes de su utilización.

1. Descongelación/calentamiento rápido (baño de agua estéril), método recomendado:

Se recomienda descongelar y calentar los dos componentes del adhesivo tisular utilizando un baño de agua estéril a una temperatura de 33°C –37°C.

- El baño de agua no debe exceder los 37°C. Para monitorizar el rango de temperatura especificado, debe controlarse la temperatura del agua utilizando un termómetro y cambiar el agua cuando sea necesario.
- Si se utiliza el baño de agua estéril para la descongelación y calentamiento, retire la jeringa precargada de las bolsas antes de colocarla en el baño de agua estéril.

Instrucciones:

Coloque la bolsa interior en el campo estéril, retire la jeringa lista para usar de la bolsa interior y colóquela directamente en el baño de agua estéril. Asegúrese de que el contenido de la jeringa lista para usar quede totalmente sumergido en el agua.

Tabla 1: Tiempos mínimos de descongelación y calentamiento con un baño de agua estéril

<u>Tamaño del envase</u>	<u>Tiempos mínimos de descongelación/calentamiento 33°C a 37°C, baño de agua estéril, producto retirado de las bolsas</u>	
	<u>Jeringa PRIMA</u>	<u>Jeringa AST</u>
<u>2 ml</u>	<u>5 minutos</u>	<u>5 minutos</u>
<u>4 ml</u>	<u>5 minutos</u>	<u>5 minutos</u>
<u>10 ml</u>	<u>10 minutos</u>	<u>12 minutos</u>

2) Descongelación/calentamiento en un baño de agua no estéril

Instrucciones:

Deje la jeringa lista para usar dentro de ambas bolsas y colóquela en un baño de agua fuera del campo estéril durante un período de tiempo adecuado (vea la tabla 2). Asegúrese de que las bolsas permanezcan sumergidas en el agua durante todo el tiempo de descongelación. Tras la descongelación, retire las bolsas del baño de agua, seque la bolsa exterior y coloque la bolsa interior con la jeringa lista para usar en el campo estéril.

Tabla 2: Tiempos mínimos de descongelación y calentamiento con un baño de agua no estéril

<u>Tamaño del envase</u>	<u>Tiempos mínimos de descongelación/calentamiento 33°C a 37°C, baño de agua no estéril</u>	
	<u>Producto en bolsas</u>	
	<u>Jeringa PRIMA</u>	<u>Jeringa AST</u>
<u>2 ml</u>	<u>15 minutos</u>	<u>30 minutos</u>
<u>4 ml</u>	<u>20 minutos</u>	<u>40 minutos</u>
<u>10 ml</u>	<u>35 minutos</u>	<u>80 minutos</u>

3) Descongelación/calentamiento en un incubador

Instrucciones:

Deje la jeringa lista para usar dentro de ambas bolsas y colóquela en un incubador fuera del campo estéril durante un período de tiempo adecuado (vea la tabla 3). Tras la descongelación/el calentamiento, retire las bolsas del incubador, retire la bolsa exterior y coloque la bolsa interior con la jeringa lista para usar en el campo estéril.

Tabla 3: Tiempos mínimos de descongelación y calentamiento en un incubador

Tamaño del envase	Tiempos mínimos de descongelación/calentamiento	
	33°C a 37°C, incubador	
	Producto en bolsas	
	<u>Jeringa PRIMA</u>	<u>Jeringa AST</u>
<u>2 ml</u>	<u>40 minutos</u>	<u>40 minutos</u>
<u>4 ml</u>	<u>50 minutos</u>	<u>85 minutos</u>
<u>10 ml</u>	<u>90 minutos</u>	<u>105 minutos</u>

4. Descongelación a temperatura ambiente (no superior a +25°C) ANTES de calentar:

Instrucciones:

Deje la jeringa lista para usar dentro de ambas bolsas y descongélela a temperatura ambiente fuera del campo estéril durante un período de tiempo adecuado (vea la tabla 4). Una vez descongelado, para calentar el producto para su uso, caliéntelo en la bolsa exterior en un incubador.

Después de descongelar a temperatura ambiente, el tiempo máximo que el producto puede mantenerse (en ambas bolsas) a temperatura ambiente es 14 días.

Tabla 4: Tiempos mínimos de descongelación a temperatura ambiente (= TA) fuera del campo estéril y tiempos de calentamiento adicional, previo a su utilización, en un incubador a 33°C hasta un máximo de 37°C

Tamaño del envase	Tiempos mínimos de descongelación del producto a temperatura ambiente (no superior a 25°C) seguidos de calentamiento adicional, previo a su utilización, en incubador a 33°C hasta un máximo de 37°C			
	Producto en bolsas			
	<u>Jeringa PRIMA</u>		<u>Jeringa AST</u>	
	Descongelación a temperatura ambiente (no superior a 25°C)	Calentamiento en incubador (33°C -37°C)	Descongelación a temperatura ambiente (no superior a 25°C)	Calentamiento en incubador (33°C -37°C)
2 ml	80 minutos	+11 minutos	60 minutos	+15 minutos
4 ml	90 minutos	+13 minutos	110 minutos	+25 minutos
10 ml	160 minutos	+25 minutos	160 minutos	+35 minutos

Estabilidad después de la descongelación

Después de **la descongelación y el calentamiento** (a temperaturas entre 33°C y 37°C, métodos 1, 2 y 3), se ha demostrado la estabilidad química y física durante 4 horas a una temperatura entre 33°C y 37°C.

En el caso del producto **descongelado** a temperatura ambiente en la bolsa sin abrir (método 4), se ha demostrado la estabilidad química y física durante 14 días a temperaturas no superiores a 25°C. Calentar a una temperatura entre 33°C y 37°C inmediatamente antes de su utilización.

Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura y descongelación excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe utilizarse inmediatamente después de haber sido calentado entre 33°C y 37°C.

De no utilizarse inmediatamente, las condiciones y los tiempos de conservación necesarios para su uso son responsabilidad del usuario.

No volver a congelar o refrigerar una vez iniciada la descongelación.

Manipulación después de la descongelación/antes de la aplicación

Para conseguir una mezcla óptima de las dos soluciones y la solidificación óptima del adhesivo tisular de fibrina, **mantenga los dos componentes a 33°C - 37°C hasta la aplicación.**

Las soluciones de proteína sellante y de trombina deben ser transparentes o ligeramente opalescentes. No utilizar soluciones que estén turbias o tengan depósitos. El producto descongelado debe inspeccionarse visualmente antes de su uso para descartar la presencia de partículas y decoloración o cualquier variación de su apariencia. Si se da alguna de estas circunstancias, deseche las soluciones.

La solución de proteína sellante descongelada debe ser un líquido ligeramente viscoso. Si la solución tiene la consistencia de un gel solidificado, se debe asumir que se ha desnaturalizado (posiblemente debido a la interrupción de la cadena de conservación en frío o por exceso de calor durante el calentamiento). En este caso, NO utilice ARTISS de ninguna manera.

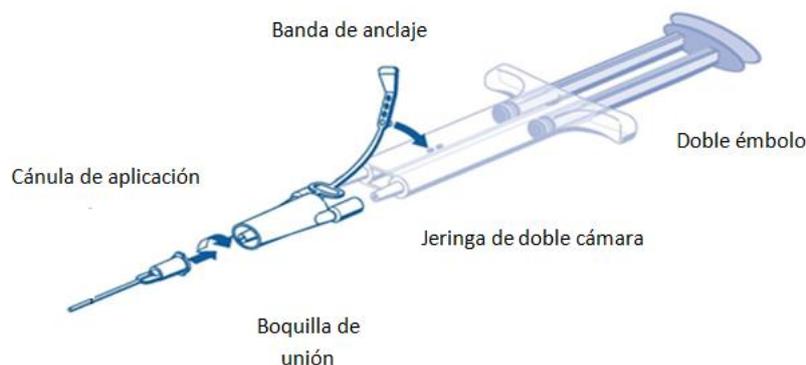
- Retire la jeringa de las bolsas poco antes de utilizarla.
- Utilice ARTISS solo cuando se haya descongelado y calentado totalmente (consistencia líquida).
- Retire el tapón protector de la jeringa inmediatamente antes de la aplicación.

En el caso de la jeringa PRIMA: Para facilitar la extracción del tapón de la jeringa, balancee el tapón moviéndolo hacia delante y hacia atrás y retire la tapa protectora de la jeringa.

Administración sin pulverización con la jeringa PRIMA:

Para la aplicación, la jeringa de doble cámara lista para usar con la solución de proteína sellante y la solución de trombina tiene que conectarse a una boquilla de unión y a una cánula de aplicación, incluidas en el equipo de dispositivos de aplicación. La pieza que une en el extremo los émbolos de la jeringa de doble cámara lista para usar, garantiza que volúmenes iguales de los dos componentes del adhesivo tisular saldrán a través de la boquilla de unión hacia la cánula de aplicación en la que se mezclarán antes de su aplicación.

Instrucciones de uso de la jeringa PRIMA:



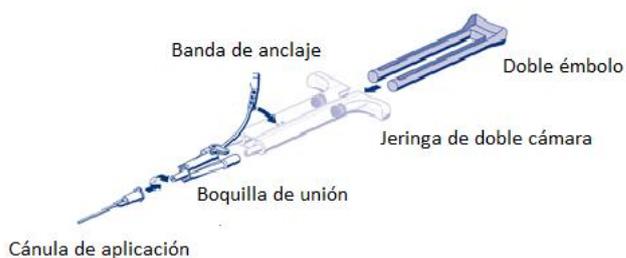
- Expulse todo el aire de la jeringa antes de conectarla a cualquier dispositivo de aplicación.
- Alinee la boquilla de unión y ancle el lateral de la jeringa en el orificio de la banda de anclaje.
- Conecte las boquillas de la jeringa de doble cámara lista para usar a la boquilla de unión y asegúrese de que ambas estén firmemente sujetas.
 - Asegure la boquilla de unión fijando la banda de anclaje a la jeringa de doble cámara lista para usar.
 - Si la banda de anclaje se rompe, utilice la boquilla de unión de repuesto incluida en el equipo.
 - Si no hay ninguna boquilla de unión de repuesto disponible, todavía es posible utilizar el sistema si se tiene cuidado de que la conexión sea segura y a prueba de fugas.
 - NO expulse el aire que quede dentro de la boquilla de unión.
- Conecte una cánula de aplicación a la boquilla de unión.
 - NO expulse el aire que quede dentro de la boquilla de unión y dentro de la cánula de aplicación hasta que inicie la aplicación porque esto podría obstruir la cánula de aplicación.

O

Administración sin pulverización con la jeringa AST:

Para la aplicación, la jeringa de doble cámara lista para usar con la solución de proteína sellante y la solución de trombina tiene que conectarse a una boquilla de unión y una cánula de aplicación, incluidas en el equipo de dispositivos de aplicación. El émbolo común de la jeringa de doble cámara lista para usar, incluida en el equipo de dispositivos de aplicación, garantiza que volúmenes iguales de los dos componentes del adhesivo tisular saldrán a través de una boquilla de unión hacia la cánula de aplicación en la que se mezclarán antes de su aplicación.

Instrucciones de uso de la jeringa AST:



- Expulse todo el aire de la jeringa antes de conectarla a cualquier dispositivo de aplicación.
- Alinee la boquilla de unión y ancle el lateral de la jeringa en el orificio de la banda de anclaje.
- Conecte las boquillas de la jeringa de doble cámara lista para usar a la boquilla de unión y asegúrese de que ambas estén firmemente sujetas.
 - Asegure la boquilla de unión fijando la banda de anclaje a la jeringa de doble cámara lista para usar.
 - Si la banda de anclaje se rompe, utilice la boquilla de unión de repuesto incluida en el equipo.
 - Si no hay ninguna boquilla de unión de repuesto disponible, todavía es posible utilizar el sistema si se tiene cuidado de que la conexión sea segura y a prueba de fugas.
 - NO expulse el aire que quede dentro de la boquilla de unión.
- Conecte una cánula de aplicación a la boquilla de unión.
 - NO expulse el aire que quede dentro de la boquilla de unión y dentro de la cánula de aplicación hasta que inicie la aplicación porque esto podría obstruir la cánula de aplicación.

Administración

Antes de aplicar ARTISS, es necesario secar la superficie de la herida utilizando para ello una técnica estándar (por ejemplo, aplicación intermitente de compresas, torundas, el uso de dispositivos de succión). No utilice aire ni gas presurizado para secar la zona.

- Aplique la mezcla de solución de proteína sellante-trombina sobre la superficie o superficies de las partes que se van a sellar presionando lentamente la parte posterior del émbolo común.
- En los procedimientos quirúrgicos que requieran el uso de volúmenes mínimos de adhesivo tisular de fibrina, es recomendable expulsar y desechar las primeras gotas del producto.
- Después de aplicar ARTISS, espere al menos 3 minutos para conseguir una polimerización suficiente.

Nota: Si la aplicación de los componentes del adhesivo tisular de fibrina se interrumpe, se podrían producir coágulos en la cánula. En este caso, sustituya la cánula de aplicación por una nueva inmediatamente antes de reanudar la aplicación. Si las aberturas de la boquilla de unión se obstruyen, utilice la boquilla de unión adicional proporcionada en el envase.

BAXTER también proporciona otros accesorios para realizar la aplicación que son especialmente adecuados para, p. ej., aplicación en áreas grandes o de difícil acceso. Cuando se

utilizan estos dispositivos de aplicación, deben seguirse estrictamente las Instrucciones de Uso de los dispositivos.

Para más instrucciones de preparación consultar a la enfermera o médico responsable.

Aplicación por pulverización

El regulador de presión se debe utilizar según las instrucciones del fabricante.

Al aplicar ARTISS con un equipo pulverizador, se debe asegurar de que la presión y la distancia al tejido se encuentran dentro de los intervalos recomendados por el fabricante, según se indica a continuación:

Presión, distancia y equipos recomendados para la aplicación por pulverización de ARTISS					
	Equipo pulverizador que se debe utilizar	Puntas aplicadoras que se debe utilizar	Regulador de presión que se debe utilizar	Distancia del tejido de destino recomendada	Presión de pulverización recomendada
Cirugía de herida abierta de tejido subcutáneo	Equipo pulverizador Tisseel/Artiss	n.a.	EasySpray	10–15 cm	1,5-2,0 bares (21,5-28,5 psi)
	Equipo pulverizador Tisseel/Artiss, envase de 10	n.a.	EasySpray		

Siempre que se pulverice ARTISS, y debido a que cabe la posibilidad de que se produzca una embolia gaseosa (aire o gas), se deben monitorizar los cambios en la presión arterial, el pulso, la saturación de oxígeno y el nivel de CO2 al final de la espiración (ver secciones 4.2 y 4.4).

Cuando se usan boquillas accesorias con este producto, se deben seguir las instrucciones de uso de las boquillas.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BAXTER, S.L.
Pouet de Camilo, 2
46394 Ribarroja del Turia (Valencia)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

70914

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Mayo 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2021