

TISSEEL

23.5.2016, Version 3.0

OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN

Delområden för en offentlig sammanfattning

Information om sjukdomsförekomst

Kirurgikrävande tillstånd utgör en stor del av den globala sjukdomsburden: I Europa genomförs årligen ca 500 000 hjärtoperationer där det kan krävas läkemedel för att stoppa blödningar. Man beräknar också att omkring 2,5 miljoner tarmoperationer utförs årligen, där 48 % av operationerna innebär att en del av tarmen tas bort. Vidare utförs 2,1 miljoner operationer per år i hjärnan eller ryggraden. Dessa kan bland annat innefatta ingrepp som ska förhindra att ryggmärgsvätska läcker ut från ryggraden, näsan, halsen eller ögonen.

Under sådana operationer kan fibrinvävnadslim eller ”fibrinlim” användas för att hjälpa till att försluta och läka sår. Målet med fibrinlim är att hjälpa sår att läka så att färre eller inga stygn och stift behövs. Användning av fibrinlim ensamt eller tillsammans med stift och stygn under kirurgi kan vara ett bra alternativ för snabbare sårhäkning och minskad smärta. TISSEEL är ett sorts fibrinlim av hög koncentration. TISSEEL kan användas för att:

- Hjälpa till att stoppa blödningar vid operationer
- Underlätta sårhäkningen (ensamt eller tillsammans med stygn) vid följande typer av operationer:
 - Kärlsystemet (blodkärlen)
 - Magsäcken eller tarmarna (återförslutning)
 - Ryggraden eller hjärnan där det förekommer kontakt med ryggmärgsvätska eller ryggradens/hjärnans yttre lager (t.ex. ingrepp i öron, näsa, hals, ögon eller ryggrad)¹³
- Hjälpa vävnaden att läka, hjälpa till att hålla ihop två hudbitar eller fästa en ny hudbit på ett område där det saknas hud.

Varje år genomförs omkring 1,2 miljoner hjärtoperationer där det kan krävas läkemedel för att stoppa blödningar. Man beräknar också att omkring 2,5 miljoner tarmoperationer utförs årligen, där 48 % av operationerna innebär att en del av tarmen tas bort. Vidare utförs 2,1 miljoner operationer per år i hjärnan eller ryggraden, däribland ingrepp som ska förhindra att ryggmärgsvätska läcker ut från ryggraden vid ingrepp i öron, näsa, hals, ögon eller ryggrad.¹⁴

^{13 14} Inom EU är TISSEEL godkänt antingen nationellt eller via ett förfarande för ömsesidigt erkännande

Baxter

(MRP). När det gäller nationella godkännanden skiljer sig indikationerna åt i olika länder. Indikationen ”som vävnadslim för att främja tätning eller som suturstöd vid kirurgiska ingrepp inklusive vaskulära ingrepp, gastrointestinala anastomoser, neurokirurgi och kirurgiska ingrepp där kontakt med cerebrospinalvätska eller dura mater kan uppstå (t.ex. ENT-, oftalmisk och spinalkirurgi)” är inte godkänd i alla EU-länder.

Sammanfattning av behandlingsnyttan

Vid operationer används oftast stygn och stift för att försluta sår. Man vet att fibrinlim utgör en bra behandling för att hjälpa till att stoppa blödningar och läka sår. Målet med användningen av fibrinlim är sår som läker väl med mindre smärta och på kortare tid.

Okänt gällande behandlingsnyttan

Fibrinlim har testats på många människor i olika åldersgrupper och av olika etniciteter. Det är sannolikt att fibrinlim fungerar väl på människor av alla etniciteter.

Sammanfattning av säkerhetsfrågor**Tabell 1. Viktiga kända risker**

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
Överkänslighet	TISSEEL kan orsaka allergiska reaktioner. Om TISSEEL av misstag ges i en ven kan risken för att få en allergisk reaktion vara större. Det finns rapporter om allergiska reaktioner mot TISSEEL. I sällsynta fall har de här allergiska reaktionerna lett till dödsfall.	Om du har fått en allergisk reaktion mot ett fibrinlim ska du inte använda fibrinlim igen. Försäkra dig om att läkaren berättar för dig om eventuella allergiska reaktioner mot TISSEEL, så som nässelutslag, klåda, utslag, tryck över bröstet, pipande andning och lågt blodtryck.
Blodproppar kan uppstå och förflytta sig till ett annat ställe i kroppen på grund av att läkemedlet av misstag injicerats i en ven (tromboemboliska händelser på grund av oavsiktlig intravaskulär administrering)	Det finns rapporter om uppkomst av blodproppar med TISSEEL på grund av att sjukvårdspersonal oavsiktligt injicerat läkemedlet i en ven. Om det här händer kan situationen vara livshotande.	Sjukvårdspersonalen varnas om att aldrig ge TISSEEL i ett blodkärl.
Om läkemedlet inte hanteras rätt kan det hända att läkemedlet inte fungerar, särskilt om endast en liten mängd läkemedel används. (avsaknad av effekt vid användning av små volymer på grund av felaktig administrering av läkemedel)	Vid operationer där endast små mängder läkemedel används är det viktigt att läkemedlet blandas noggrant. De flesta av de här operationerna var ögonoperationer.	Sjukvårdspersonalen instrueras att kassera de första dropparna TISSEEL som kommer ut från sprutan.

<p>Spraying av luft eller gas från spraysetet kan förorsaka uppkomst av luft- eller gasbubblor i blodomloppet om spraysetet används på fel sätt (risk för luft- eller gasemboli, vävnadsruptur och inneslutning av luft eller gas vid användning av sprayset vid högre tryck än rekommenderat och nära vävnadsytan)</p>	<p>Luft- eller gasbubblor tycks ha samband med användning av sprayset vid högre tryck än rekommenderat och/eller nära vävnadsytan.</p>	<p>Kirurger som använder ett sprayset ska se till att använda ett tryck som ligger inom det tryckintervall och det avstånd som rekommenderas av spraysetets tillverkare.</p>
---	--	--

Tabell 2. Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt
Infektion från användning av läkemedlet (risk för överföring av infektioner)	Fibrinlim tillverkas av människoprodukter (human plasma). All human plasma genomgår en mycket noggrann kontrollprocess. Trots det kan risken för att få en infektion inte helt uteslutas.
Vävnadsförslutning på fel ställe, för mycket vävnadsbildning eller ärrbildning kan uppstå om för mycket läkemedel används på samma ställe (Vidhäftning av vävnad på oönskade områden och uppkomst av granulovävnad på grund av applicering av ett överskott av produkten)	Sjukvårdspersonalen måste vara noga med att täcka hela kroppen utom det område som ska behandlas, för att undvika vävnadsförslutning på oönskade områden. TISSEEL ska endast användas som ett tunt lager. Om TISSEEL appliceras för tjockt kan för mycket vävnad bildas eller ärrbildning uppstå, vilket kan påverka läkemedlets funktionsförmåga och kroppens förmåga att läkas på rätt sätt.
TISSEEL skulle kunna användas på fel sätt vid bräckoperationer (suboptimal appliceringsteknik vid bräckoperation)	Oavsett när och hur TISSEEL används är det viktigt att dosen anpassas efter operationstyp, områdets storlek, appliceringssättet (spray eller annan form) och hur stor mängd som behövs.
TISSEEL kan reagera med eller påverka vissa andra läkemedel (interaktioner/inkompatibiliteter med andra läkemedelsprodukter)	Vissa andra läkemedel kan reagera med eller påverka TISSEEL. Det gäller särskilt läkemedel som används för att rengöra kroppen innan en operation och som innehåller alkohol – dessa kan göra så att TISSEEL inte fungerar.

Tabell 3. Information som saknas

Risk	Vad är känt
Inga djurstudier av biverkningar vid måttlig eller långvarig användning, förmåga att orsaka cancer, effekter på graviditet eller foster eller effekt på immunsystemet har genomförts. (Prekliniska uppgifter gällande subakut och kronisk toxicitet, karcinogenicitet, reproduktions- och utvecklingstoxicitet eller stimulering av immunsystemet)	Inga djurstudier av effekt efter långvarig användning har genomförts. Inga djurstudier på dräktiga eller digivande honor har genomförts. TISSEEL rekommenderas inte för gravida kvinnor.
Avsaknad av kliniska uppgifter om användning under graviditet eller amning hos människan	Säkerheten hos fibrinvävnadslim vid användning under graviditet eller amning hos människan har inte fastställts i kontrollerade kliniska studier. TISSEEL rekommenderas inte för gravida eller ammande kvinnor.
Begränsad information från pediatrika patienter	Säkerheten och effekten hos fibrinvävnadslim vid användning på pediatrika patienter har inte fastställts ordentligt i kontrollerade kliniska studier.

Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

Alla läkemedel har en så kallad produktresumé (SmPC) där läkare, apotekspersonal och annan sjukvårdspersonal kan hitta information om hur man använder läkemedlet, eventuella risker och rekommendationer för hur man minimerar dem. En förkortad version av den här informationen på lekmannaspråk finns i bipacksedeln. De åtgärder som anges i dessa dokument kallas för rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Det här läkemedlet har särskilda villkor och begränsningar för en säker och effektiv användning (ytterligare riskminimeringsåtgärder).

Dessa ytterligare riskminimeringsåtgärder gäller följande risk:

Tabell 4. Sprayning av luft eller gas från spraysetet kan förorsaka uppkomst av luft- eller gasbubblor i blodomloppet om spraysetet används på fel sätt (risk för luft- eller gasemboli, vävnadsruptur och inneslutning av luft eller gas vid användning av sprayset vid högre tryck än rekommenderat och nära vävnadsytan)

<p>Riskminimeringsåtgärd(er): Ytterligare riskminimeringsåtgärder har införts för att informera sjukvårdspersonal om risken för luft- eller gasemboli med fibrinvävnadslim i sprayset när de används vid för högt tryck och/eller på för kort avstånd. Försäljningspersonalen hos Baxter har utbildats gällande riktig användning och har i sin tur utbildat sjukvårdspersonal gällande riktig användning.</p>
<p>Mål och motivering: Målen med aktiviteterna nämnda nedan är att uppmärksamma riskerna förknippade med användning av fibrinvävnadslim, förebygga patientskada, säkerställa att användarna är rätt skolade i användningen av fibrinvävnadslim och säkerställa riktig användning av fibrinvävnadslim från Baxter.</p>
<p>Huvudsakliga ytterligare riskminimeringsåtgärder:</p> <ul style="list-style-type: none">• <u>Aktivitet 1:</u> Direkt information till sjukvårdspersonal (DHPC-brev)• <u>Aktivitet 2:</u> Användning av etikett/märkning som sätts på tryckreglerarna med en symbol som upplyser om vilket tryck och avstånd som ska användas• <u>Aktivitet 3:</u> Omformning av tryckregleraren för EasySpray för att minska det maximala trycket som kan fås• <u>Aktivitet 4:</u> Framtagande av undervisningsmaterial för sjukvårdspersonal och intern personal hos Baxter• <u>Aktivitet 5:</u> Utbildningsprogram för sjukvårdspersonal• <u>Aktivitet 6:</u> Utbildningsprogram för intern personal hos Baxter• <u>Aktivitet 7:</u> Utbildningswebbplats som informerar om korrekt användning av produkten med sprayapplicering

Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Det finns inga planerade säkerhetsstudier för TISSEEL efter godkännande för försäljning.

Studier som är ett villkor för godkännandet för försäljning

Det finns inga planerade studier som utgör ett villkor för godkännandet för försäljning för TISSEEL.

Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplanen

En tabell med uppdateringar som gjorts av riskhanteringsplanen för TISSEEL finns nedan.

Betydande uppdateringar i riskhanteringsplanen**Tabell 5. Betydande uppdateringar av riskhanteringsplanen**

Versionsnummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
2.0	31.5.2009	<ul style="list-style-type: none">• Ändring av risken för ”intravaskulär administrering” till ”tromboemboliska händelser på grund av oavsiktlig intravaskulär administrering”.• Tillägg av ”medicineringsfel” som en eventuell risk för beskrivning av risken för avsaknad av effekt om de första dropparna av TISSEEL inte kasseras.• Tillägg av den eventuella risken ”uppkomst av granulovävnad, resterande fibrin, inflammation och reaktion mot främmande föremål samt förhårdnad av hud”.• Tillägg av information som saknades gällande ”interaktion med andra läkemedelsprodukter; inkompatibiliteter”.• Tillägg av information som saknades gällande ”prekliniska uppgifter gällande subakut och kronisk toxicitet,	Ingen.

		karcinogenicitet, reproduktions- och utvecklingstoxicitet eller stimulering av immunsystemet”.	
3.0	13.12.2010	<ul style="list-style-type: none"> • Tillägg till RMP har gjorts i form av ”risken för luftemboli, vävnadsruptur och inneslutning av gas under tryck vid användning av sprayset”. • Tillägg av den eventuella risken ”suboptimal appliceringsteknik vid bräckoperation”. 	Uppdatering av RMP som svar på dag 59-frågorna i CCSI-uppdateringen, vilken innehöll den senaste formuleringen gällande varningen för luft-/gaseemboli.
4.0	18.1.2012	<ul style="list-style-type: none"> • Inga nya säkerhetsfrågor. • Ändring av risken för ”interaktion/inkompatibilitet med andra läkemedelsprodukter” från information som saknas till en eventuell risk enligt definitionerna för information som saknas och eventuella risker. • Ändring av risken för ”medicineringsfel” till ”avsaknad av effekt vid användning av små volymer på grund av felaktig administrering av läkemedel” samt ändring av densamma från eventuell risk till känd risk då Baxter fått rapporter om detta (trots att det inte blev en säkerhetssignal). 	Inlämnat som en del av en förpliktelse gentemot den nationella myndigheten (AGES) att tillhandahålla en uppdaterad RMP med nästa PSUR. Innefattar också resultat från studie 550801 och 550904.
1.0 (Första versionen under ny GVP, kombinerat med ARTISS)	Q1/2013	<ul style="list-style-type: none"> • Inga nya säkerhetsfrågor. • Ändring av den eventuella risken för ”luftemboli, vävnadsruptur och inneslutning av gas under tryck vid användning av sprayset” till ”risk för luft- eller gaseemboli, vävnadsruptur och inneslutning av luft eller gas under tryck vid användning av sprayset vid högre tryck än rekommenderat och nära vävnadsytan” för att klargöra risken. 	Inlämnat till nationella vederbörande sjukvårdsmyndigheter i länder där TISSEEL och/eller ARTISS finns godkända efter remittering under artikel 31 gällande luft- eller gaseemboli med fibrinvävnadslim i sprayset (EMEA/H/A-31/1337). Procedurnummer AT/H/0317/001-

		<p>Uppdatering av version 1.0 efter PVAR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inbegripande av ytterligare riskminimeringsåtgärder som en ytterligare läkemedelssäkerhetsåtgärd gällande risken för luft- eller gasemboli • Tillägg av följande som information som saknas: ”Avsaknad av kliniska uppgifter om användning under graviditet eller amning hos människan”. 	002/IB/026
2.0	Q4/2013	Inga förändringar i säkerhetsfrågor från senast inlämnade version.	<ul style="list-style-type: none"> • Anpassningar till specifika myndighetskrav: Uppdatering som svar på frågor från irländska hälsovårdsministeriet den 13 SEP 2013 • Uppdatering som svar på finska hälsovårdsministeriets krav på åtagande att ändra version 1.0 av RMP enligt följande: Avsnitt VI.2.4 • Sammanfattning av säkerhetsfrågor – ändring av den aktuella formuleringen ”Läkaren måste vara noga med att inte injicera TISSEEL i någon vävnad” till en mer specifik formulering. • Återspegla det faktum att indikationen ”som vävnadslim för att främja tätning eller som suturstöd vid kirurgiska ingrepp

			inklusive vaskulära ingrepp, gastrointestinala anastomoser, neurokirurgi och kirurgiska ingrepp där kontakt med cerebrospinalvätska eller dura mater kan uppstå (t.ex. ENT-, oftalmisk och spinalkirurgi)" inte är godkänd för TISSEEL i alla EU-länder.
3.0	Q4/2015	<p>Ändring av riskkategorin för "Risk för luft- eller gasemboli, vävnadsruptur och inneslutning av luft eller gas vid användning av sprayset vid högre tryck än rekommenderat och nära vävnadsytan" från viktig eventuell risk till viktig känd risk enligt GVP-definitionerna.</p> <p>Genomfört ytterligare riskminimeringsåtgärder enligt följande:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DHPC • Användning av etikett/märkning som sätts på tryckreglerarna med en symbol som upplyser om vilket tryck och avstånd som ska användas • Omformning av tryckregleraren för EasySpray för att minska det maximala trycket som kan fås • Framtagande av undervisningsmaterial och instruktioner för sjukvårdspersonal och intern personal hos Baxter • Utbildningsprogram för sjukvårdspersonal • Utbildningsprogram för intern personal hos Baxter 	RMP uppdaterades för att återspegla att ytterligare riskminimeringsåtgärder vidtagits.

		<ul style="list-style-type: none">• Utbildningswebbplats som informerar om korrekt användning av produkten med sprayapplicering <p>Uppdatering av version 3.0 efter PVAR:</p> <ul style="list-style-type: none">• Ändring av den viktiga kända risken för ”allergiska reaktioner” till ”överkänslighet”• Ändring av den viktiga kända risken för ”uppkomst av granulotionsvävnad på grund av applicering av ett överskott av produkten” till ”vidhäftning av vävnad på oönskade områden och uppkomst av granulotionsvävnad på grund av applicering av ett överskott av produkten”.• Tillägg av information som saknas angående ”begränsad information från pediatriiska patienter” (TISSEEL)	
--	--	--	--

ARTISS**23.5.2016, Version 3.0****OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN****Delområden för en offentlig sammanfattning****Information om sjukdomsförekomst**

Kirurgikrävande tillstånd utgör en stor del av den globala sjukdomsbördan: I Europa genomförs årligen ca 500 000 hjärtoperationer där det kan krävas läkemedel för att stoppa blödningar. Man beräknar också att totalt omkring 3,9 miljoner plastikkirurgiska ingrepp genomfördes i Europa under 2010. Omkring 10 % av dessa ingrepp rapporterades vara ingrepp i ansiktet. Den population som kan tänkas använda ARTISS varierar beroende på sjukdomstillstånd, men när det gäller ARTISS i samband med brännskador är populationen vanligen unga män och barn.

Under sådana operationer kan fibrinvävnadslim eller ”fibrinlim” användas för att hjälpa till att försluta och läka sår. Målet med fibrinlim är att hjälpa vävnaden att fästa eller försluta vävnaden och bidra till att stoppa blödningar.

ARTISS är ett sorts fibrinlim av låg koncentration. ARTISS kan användas till att:

- hjälpa till att läka och förena vävnader vid kosmetiska ingrepp, rekonstruktiva operationer och operationer av brännskador
- ersätta och/eller stödja användningen av stygn och stift vid operationer
- hjälpa till att stoppa blödningar från ytor strax under huden.

Varje år genomförs omkring 54 000 brännskadeoperationer. Ungefär 1,5 miljoner människor drabbas varje år av brännskador som kräver behandling; hälften av dessa är brännskador som orsakats av lågor. I hela världen uppgår antalet människor som får brandrelaterade brännskador till ungefär 1,1 per 100 000 invånare. Incidensen av brännskador i låg- och medelinkomstländer är 1,3 per 100 000 invånare jämfört med en frekvens på 0,14 per 100 000 invånare i höginkomstländer.

Totalt genomfördes omkring 3 980 135 plastikkirurgiska ingrepp i Europa under 2010. Omkring 10 % av dessa ingrepp rapporterades vara ingrepp i ansiktet.

Sammanfattning av behandlingsnyttan

Vid operationer används oftast stygn och stift för att försluta sår. Man vet att fibrinlim utgör en bra behandling för att hjälpa till att stoppa blödningar och läka sår. Målet med användningen av fibrinlim är sår som läker väl med mindre smärta och på kortare tid.

Okänt gällande behandlingsnyttan

Fibrinlim har testats på många människor i olika åldersgrupper och av olika etniciteter. De flesta människor som studerades var kaukasier. Latinamerikanska, svarta, asiatiska och infödda amerikanska människor studerades också, men inte lika mycket. Det är sannolikt att fibrinlim fungerar väl på människor av alla etniciteter.

Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Tabell 1. Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
Överkänslighet	ARTISS kan orsaka allergiska reaktioner. Om ARTISS av misstag ges i en ven kan risken för att få en allergisk reaktion vara större. Det finns rapporter om allergiska reaktioner mot ARTISS. I sällsynta fall har de här allergiska reaktionerna lett till dödsfall.	Om du har fått en allergisk reaktion mot ett fibrinlim ska du inte använda fibrinlim igen. Försäkra dig om att läkaren berättar för dig om eventuella allergiska reaktioner mot ARTISS, så som nässelutslag, klåda, utslag, tryck över bröstet, pipande andning och lågt blodtryck.
Blodproppar kan uppstå och förflytta sig till ett annat ställe i kroppen på grund av att läkemedlet av misstag injicerats i en ven (tromboemboliska händelser på grund av oavsiktlig intravaskulär administrering)	Det finns rapporter om uppkomst av blodproppar med ARTISS på grund av att sjukvårdspersonal oavsiktligt injicerat läkemedlet i en ven. Om det här händer kan situationen vara livshotande.	Sjukvårdspersonalen varnas om att aldrig ge ARTISS i ett blodkärl.
Om läkemedlet inte hanteras rätt kan det hända att läkemedlet inte fungerar, särskilt om endast en liten mängd läkemedel används (avsaknad av effekt vid användning av små volymer på grund av felaktig administrering av läkemedel)	Vid operationer där endast små mängder läkemedel används är det viktigt att läkemedlet blandas noggrant. De flesta av de här operationerna var ögonoperationer.	Sjukvårdspersonalen instrueras att kassera de första dropparna ARTISS som kommer ut från sprutan.
Sprayning av luft eller gas från spraysetet kan förorsaka uppkomst av luft- eller gasbubblor i blodomloppet om spraysetet används på fel sätt (risk för luft- eller gasemboli, vävnadsruptur och inneslutning av luft eller gas vid användning av sprayset vid högre tryck än rekommenderat och nära vävnadsytan)	Luft- eller gasbubblor tycks ha samband med användning av sprayset vid högre tryck än rekommenderat och/eller nära vävnadsytan	Kirurger som använder sprayset ska se till att använda ett tryck som ligger inom det tryckintervall och det avstånd som rekommenderas av spraysetets tillverkare.

Tabell 2. Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt
Infektion från användning av läkemedlet (risk för överföring av infektioner)	Fibrinlim tillverkas av människoprodukter (human plasma). All human plasma genomgår en mycket noggrann kontrollprocess. Trots det kan risken för att få en infektion inte helt uteslutas.
Vävnadsförslutning på fel ställe, för mycket vävnadsbildning eller ärrbildning kan uppstå om för mycket läkemedel används på samma ställe (Vidhäftning av vävnad på oönskade områden och uppkomst av granulationsvävnad på grund av applicering av ett överskott av produkten)	Sjukvårdspersonalen måste vara noga med att täcka hela kroppen utom det område som ska behandlas, för att undvika förslutning i oönskade områden. ARTISS ska endast användas som ett tunt lager. Om ARTISS appliceras för tjockt kan för mycket vävnad bildas eller ärrbildning uppstå, vilket kan påverka läkemedlets funktionsförmåga och kroppens förmåga att läkas på rätt sätt.
ARTISS kan reagera med eller påverka vissa andra läkemedel (interaktioner/inkompatibiliteter med andra läkemedelsprodukter)	Vissa andra läkemedel kan reagera med eller påverka ARTISS. Det gäller särskilt läkemedel som används för att rengöra kroppen innan en operation och som innehåller alkohol – dessa kan göra så att ARTISS inte fungerar.

Tabell 3. Information som saknas

Risk	Vad är känt
Inga djurstudier av biverkningar vid måttlig eller långvarig användning, förmåga att orsaka cancer, effekter på graviditet eller foster eller effekt på immunsystemet har genomförts. (Prekliniska uppgifter gällande subakut och kronisk toxicitet, karcinogenicitet, reproduktions- och utvecklingstoxicitet eller stimulering av immunsystemet)	Inga djurstudier av effekt efter långvarig användning har genomförts. Inga djurstudier på dräktiga eller digivande honor har genomförts. ARTISS rekommenderas inte för gravida kvinnor.
Avsaknad av kliniska uppgifter om användning under graviditet eller amning hos människan	Säkerheten hos fibrinvävnadslim vid användning under graviditet eller amning hos människan har inte fastställts i kontrollerade kliniska studier. ARTISS rekommenderas inte för gravida eller ammande kvinnor.

Sammanfattning av ytterligare riskminimeringsåtgärder

Alla läkemedel har en så kallad produktresumé (SmPC) där läkare, apotekspersonal och annan sjukvårdspersonal kan hitta information om hur man använder läkemedlet,

eventuella risker och rekommendationer för hur man minimerar dem. En förkortad version av den här informationen på lekmannaspråk finns i bipacksedeln. De åtgärder som anges i dessa dokument kallas för rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Det här läkemedlet har särskilda villkor och begränsningar för en säker och effektiv användning (ytterligare riskminimeringsåtgärder).

Dessa ytterligare riskminimeringsåtgärder gäller följande risk:

Tabell 4. Sprayning av luft eller gas från spraysetet kan förorsaka uppkomst av luft- eller gasbubblor i blodomloppet om spraysetet används på fel sätt (risk för luft- eller gasemboli, vävnadsruptur och inneslutning av luft eller gas vid användning av sprayset vid högre tryck än rekommenderat och nära vävnadsytan)

Riskminimeringsåtgärd(er): Ytterligare riskminimeringsåtgärder har införts för att informera sjukvårdspersonal om risken för luft- eller gasemboli med fibrinvävnadslim i sprayset när de används vid för högt tryck och/eller på för kort avstånd. Försäljningspersonalen hos Baxter har utbildats gällande riktig användning och har i sin tur utbildat sjukvårdspersonal gällande riktig användning.
Mål och motivering: Målen med aktiviteterna nämnda nedan är att uppmärksamma riskerna förknippade med användning av fibrinvävnadslim, förebygga patientskada, säkerställa att användarna är rätt skolade i användningen av fibrinvävnadslim och säkerställa riktig användning av fibrinvävnadslim från Baxter.
Huvudsakliga ytterligare riskminimeringsåtgärder: <ul style="list-style-type: none">• Aktivitet 1: Direkt information till sjukvårdspersonal (DHPC-brev)• Aktivitet 2: Användning av etikett/märkning som sätts på tryckreglerarna med en symbol som upplyser om vilket tryck och avstånd som ska användas• Aktivitet 3: Omformning av tryckregleraren för EasySpray för att minska det maximala trycket som kan fås• Aktivitet 4: Framtagande av undervisningsmaterial för sjukvårdspersonal och intern personal hos Baxter• Aktivitet 5: Utbildningsprogram för sjukvårdspersonal• Aktivitet 6: Utbildningsprogram för intern personal hos Baxter• Aktivitet 7: Utbildningswebbplats som informerar om korrekt användning av produkten vid sprayapplicering

Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Det finns inga planerade studier för ARTISS efter godkännande för försäljning.

Studier som är ett villkor för godkännandet för försäljning

Det finns inga planerade studier som utgör ett villkor för godkännandet för försäljning för ARTISS.

Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplanen

En tabell med uppdateringar som gjorts av riskhanteringsplanen för ARTISS finns nedan.

Tabell 5. Betydande uppdateringar av riskhanteringsplanen

Versionsnummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
2.0	18.1.2008	<ul style="list-style-type: none">• Tillägg av den eventuella risken ”uppkomst av granulationsvävnad, resterande fibrin, inflammation och reaktion mot främmande föremål samt förhårdnad av hud”.• Tillägg av information som saknades gällande ”interaktion med andra läkemedelsprodukter; inkompatibiliteter”.• Tillägg av information som saknades gällande ”prekliniska uppgifter gällande subakut och kronisk toxicitet, karcinogenicitet, reproduktions- och utvecklingstoxicitet eller stimulering av immunsystemet”.• Tillägg av ”medicineringsfel” som en eventuell risk för beskrivning av risken för avsaknad av effekt om de första dropparna av ARTISS inte kasseras.	Ingen.
3.0	10.8.2009	Inga ändringar i säkerhetsfrågorna.	Innefattade resultat från studie 550703.
4.0	18.1.2012	<ul style="list-style-type: none">• Ändring av risken för ”intravaskulär administrering” till ”tromboemboliska händelser på grund av oavsiktlig intravaskulär administrering”.• Tillägg av den kända risken för ”avsaknad av effekt på grund av felaktig administrering av läkemedel”.	Uppdatering av RMP i linje med CCSI, vilken innehöll den senaste formuleringen gällande varningen för luft-/gasemboli. Innefattade resultat från studie 550901.

		<ul style="list-style-type: none"> • Tillägg av den eventuella risken för "luftemboli, vävnadsruptur och inneslutning av gas under tryck vid användning av sprayset". • Ändring av risken för "interaktion/inkompatibilitet med andra läkemedelsprodukter" från information som saknas till en eventuell risk enligt definitionerna för information som saknas och eventuella risker. 	
5.0	18.1.2012	Tillägg av den kända risken för "avsaknad av effekt vid användning av små volymer på grund av felaktig administrering av läkemedel".	Inlämnat som en del av en förpliktelse gentemot den nationella myndigheten (AGES) att tillhandahålla en uppdaterad RMP med nästa PSUR. Innefattar också resultat från studie 550902.
1.0 (Första versionen under ny GVP, kombinerat med TISSEEL och ARTISS)	Q1/2013	<p>Inga nya säkerhetsfrågor.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ändring av den eventuella risken för "luftemboli, vävnadsruptur eller inneslutning av gas under tryck vid användning av sprayset" till "risk för luft- eller gasemboli, vävnadsruptur och inneslutning av luft eller gas vid användning av sprayset vid högre tryck än rekommenderat och nära vävnadsytan" för att klargöra risken. <p>Uppdatering av version 1.0 efter PVAR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inbegripande av ytterligare riskminimeringsåtgärder som en ytterligare läkemedelssäkerhetsåtgärd gällande risken för luft- eller gasemboli • Tillägg av följande som information som saknas: "Avsaknad av kliniska uppgifter om användning under graviditet eller 	Inlämnat till nationella vederbörande sjukvårdsmyndigheter i länder där TISSEEL och/eller ARTISS finns godkända efter remittering under artikel 31 gällande luft- eller gasemboli med fibrinvävnadslim i sprayset (EMA/H/A-31/1337)

		amning hos människan.”	
2.0	Q4/2013	Inga förändringar i säkerhetsfrågor från senast inlämnade version.	Anpassningar till specifika myndighetskrav: <ul style="list-style-type: none"> • Uppdatering som svar på frågor från irländska hälsovårdsministeriet den 13 sep 2013
3.0	Q4/2015	<p>Ändring av riskkategorin för ”risk för luft- eller gasemboli, vävnadsruptur och inneslutning av luft eller gas vid användning av sprayset vid högre tryck än rekommenderat och nära vävnadsytan” från viktig eventuell risk till viktig känd risk enligt GVP-definitionerna.</p> <p>Genomfört ytterligare riskminimeringsåtgärder enligt följande:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DHPC • Användning av etikett/märkning som sätts på tryckreglerarna med en symbol som upplyser om vilket tryck och avstånd som ska användas • Omformning av tryckregleraren för EasySpray för att minska det maximala trycket som kan fås • Framtagande av undervisningsmaterial och instruktioner för sjukvårdspersonal och intern personal hos Baxter • Utbildningsprogram för sjukvårdspersonal • Utbildningsprogram för intern personal hos Baxter • Utbildningswebbplats som informerar om korrekt användning av produkten med sprayapplicering <p>Uppdatering av version 3.0 efter PVAR:</p>	RMP uppdaterades för att återspegla att ytterligare riskminimeringsåtgärder vidtagits.

		<ul style="list-style-type: none">• Ändring av den viktiga kända risken för ”allergiska reaktioner” till ”överkänslighet”• Ändring av den viktiga kända risken för ”uppkomst av granulationsvävnad på grund av applicering av ett överskott av produkten” till ”vidhäftning av vävnad på oönskade områden och uppkomst av granulationsvävnad på grund av applicering av ett överskott av produkten ”.	
--	--	--	--