

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### EVICEL®

Trousses de 2 x 1 ml, 2 x 2 ml et 2 x 5 ml

Trousse de colle de fibrine (Ph. Eur.)

Agent hémostatique

<b>Composante</b>	<b>Protéine humaine coagulable :</b>	<b>Thrombine humaine :</b>
<b>Concentration</b>	50 à 90 mg/ml	800 à 1200 UI/ml
<b>Facteur XIII</b>	2 à 15 UI/ml	
<b>Forme posologique</b>	Trousses à usage unique comprenant une fiole de solution stérile congelée de protéine humaine coagulable et une fiole de solution stérile congelée de thrombine	

Nom du promoteur : Omrix Biopharmaceuticals Ltd

Adresse du promoteur : MDA Blood Bank,  
Sheba Hospital, Ramat-Gan  
POB 888, Kiryat Ono 5510801  
ISRAËL

Importateur/Distributeur :  
Produits médicaux Johnson & Johnson  
200 Whitehall Drive  
Markham (Ontario) L3R 0T5  
CANADA

Date d'approbation :  
13 octobre 2017

Numéro de contrôle de la présentation : 208336

EVICEL® est une marque déposée de Johnson & Johnson.

## Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
DESCRIPTION .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	5
CONTRE-INDICATIONS .....	6
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	6
EFFETS INDÉSIRABLES .....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	14
SURDOSAGE .....	18
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	18
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	18
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....	20
ESSAIS CLINIQUES .....	23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	30
TOXICOLOGIE .....	31
RÉFÉRENCES .....	33
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....	34

## EVICEL

Trousse de colle de fibrine (Ph. Eur.)

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

<b>Forme posologique</b>	Trousse à usage unique comprenant une fiole de solution stérile congelée de protéine humaine coagulable et une fiole de solution stérile congelée de thrombine. Offert en trousse de 2 x 1 ml, 2 x 2 ml ou 2 x 5 ml	
<b>Concentration</b>	<b>Composante 1 (protéine coagulable) :</b> Concentré de protéine humaine coagulable (50 à 90 mg/ml)	<b>Composante 2 (thrombine) :</b> Thrombine humaine (800 à 1200 UI/ml)
<b>Ingrédients non médicinaux :</b>	Chlorhydrate d'arginine Glycine Citrate de sodium Chlorure de sodium Chlorure de calcium Eau pour injection	Chlorure de calcium Albumine humaine Mannitol Acétate de sodium Eau pour injection
<b>Voie d'administration</b>	Pour usage topique	
<b>Excipients pertinents sur le plan clinique</b>		Albumine humaine (5,0 à 6,5 mg/ml) Mannitol (18,5 à 20,5 mg/ml)

#### DESCRIPTION

EVICEL est fabriqué à partir de pools de plasma humain. EVICEL est offert sous la forme d'une trousse à usage unique renfermant deux emballages. L'un contient une fiole de protéine humaine coagulable et une fiole de thrombine, l'autre contient un dispositif d'application stérile et des embouts facultatifs (fournis séparément). Les deux composantes (protéine humaine coagulable et thrombine) doivent être mélangées. Elles sont destinées à une application topique.

La composante protéine humaine coagulable et la composante thrombine se présentent sous forme de masse congelée blanche à légèrement jaunâtre. La préparation décongelée est transparente et incolore à légèrement jaunâtre. Les composantes ne contiennent pas d'agents de conservation.

La composante protéine humaine coagulable est une solution stérile dont le pH est compris entre 6,7 et 7,2. Elle consiste principalement en un concentré de fibrinogène humain. Le fibrinogène est un produit dérivé du plasma qui forme un caillot lorsqu'il est combiné à la thrombine. La composition de la solution de protéine humaine coagulable est la suivante : protéine humaine coagulable (50 à 90 mg/ml), chlorhydrate d'arginine, glycine, chlorure de

sodium, citrate de sodium, chlorure de calcium, eau pour injection.

La composante thrombine est une solution stérile dont le pH est compris entre 6,8 et 7,2 et qui renferme une thrombine humaine purifiée. Celle-ci active la coagulation du produit final combiné. La thrombine est une protéase spécifique qui transforme le fibrinogène contenu dans la protéine humaine coagulable en fibrine. La composition de la solution de thrombine est la suivante : thrombine humaine (800 à 1200 UI/ml), chlorure de calcium, albumine humaine, mannitol, acétate de sodium, eau pour injection.

Le cryoprécipité, le matériau à partir duquel la protéine humaine coagulable est fabriquée, et le plasma dépourvu de cryoprotéines, le matériau à partir duquel la thrombine est fabriquée, sont tous deux produits à partir de pools de plasma humain provenant de centres de collecte de plasma approuvés par les autorités américaines.

Les unités de plasma individuelles utilisées pour fabriquer EVICEL sont testées pour les anticorps HBsAg, anti-VIH de types I et II, anti-HCV, et pour la syphilis. Les mini-pools sont soumis à un test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) visant à dépister le virus de l'hépatite A (VHA), le virus de l'hépatite B (VHB), le VIH de type 1, le virus de l'hépatite C (VHC) et le parvovirus B19. Les spécifications de ces tests exigent un résultat négatif pour le VHA, le VHB, le VIH de type 1 et le VHC, tandis que la concentration de parvovirus ne doit pas dépasser  $10^4$  UI/ml. Les pools de plasma sont soumis à des tests de dépistage des anticorps HBsAg, anti-VIH de types 1 et 2 et à un TAAN visant à dépister le VHC, tel que décrit dans le tableau ci-dessous.

Test	Test réalisé sur :		
	Don individuel (Qualtex)	Mini-pool (jusqu'à 512 dons) (NGI)	Pool de plasma
HBsAg	X		X (Sanquin)
Anticorps anti-VIH de types 1 et 2	X		X (Sanquin)
Anticorps anti-VHC	X		
ARN du VHC		X	X (NGI)
ARN du VIH		X	
ADN du VHB		X	
ARN du VHA		X	
ADN du parvovirus B19		X	
<i>Autres tests</i>			
Syphilis (tous les 4 mois seulement)	X		

Le processus de fabrication d'EVICEL inclut des étapes de traitement visant à réduire le risque de transmission virale. Plus précisément, la protéine humaine coagulable et la thrombine subissent deux étapes distinctes d'inactivation/d'élimination des virus, résumées ci-dessous :

Étape	Composante	
	Protéine humaine coagulable	Thrombine
1	Traitement par un solvant/détergent (phosphate de tributyle à 1 %, Triton X-100 à 1 %) pendant 4 heures à 30 °C	Traitement par un solvant/détergent (phosphate de tributyle à 1 %, Triton X-100 à 1 %) pendant 6 heures à 26 °C
2	Pasteurisation (10 heures à 60 °C)	Nanofiltration

## INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

EVICEL est utilisé en tant que traitement de soutien pour favoriser l'hémostase dans le cadre d'une intervention chirurgicale, lorsque les techniques chirurgicales classiques s'avèrent insuffisantes. L'efficacité et l'innocuité du produit ont été établies lors d'essais cliniques dans les contextes suivants :

1. Chirurgie hépatique, comme la résection hépatique et la transplantation d'un foie réduit
2. Chirurgie orthopédique, comme l'arthroplastie totale de la hanche et l'arthroplastie totale du genou
3. Chirurgie rétropéritonéale/intra-abdominale
4. Chirurgie vasculaire

EVICEL est également indiqué afin d'assurer l'étanchéité de la ligne de suture lors de la fermeture de la dure-mère (voir Utilisation en neurochirurgie).

### Personnes âgées (> 65 ans)

Des essais cliniques ont été menés auprès de 101 patients âgés de 65 ans ou plus (dont 30 ayant subi une intervention rétropéritonéale ou intra-abdominale, 24 une intervention hépatique et 47, une intervention vasculaire). D'une manière générale, aucune différence n'a été observée pour ce qui est de l'innocuité et de l'efficacité entre les patients âgés et les patients plus jeunes.

### Enfants et adolescents

Les données sont trop limitées pour établir l'innocuité et l'efficacité d'EVICEL chez les enfants. Parmi les 135 sujets ayant subi une intervention rétropéritonéale ou intra-abdominale ayant pris part à l'étude contrôlée sur EVICEL, 4 patients traités par EVICEL étaient âgés de 16 ans ou moins. Parmi ces quatre patients, deux étaient des enfants âgés de 2 et 5 ans et deux autres, des adolescents âgés de 16 ans. Aucune donnée n'est actuellement disponible pour les enfants de moins de 2 ans.

## **CONTRE-INDICATIONS**

EVICEL est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Personnes ayant eu une réaction anaphylactique ou une réaction générale grave aux produits fabriqués à partir de sang humain.
- Injection directe dans le système circulatoire. EVICEL ne doit pas être administré par voie intravasculaire. L'administration intravasculaire d'EVICEL risque de causer des complications thromboemboliques susceptibles de menacer le pronostic vital.

Il ne faut pas utiliser EVICEL pour traiter une hémorragie artérielle grave ou soudaine.

On ne doit pas appliquer EVICEL par vaporisation dans le cadre d'interventions endoscopiques (intraluminales). Pour les interventions par laparoscopie, voir les sections Mises en garde et précautions et Méthode d'application par vaporisation.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **MISES EN GARDE**

Il est impossible d'exclure totalement le risque de transmission d'agents infectieux lorsque des produits médicaux fabriqués à partir de plasma humain sont administrés. Le médecin doit parler des risques et des bienfaits associés à l'administration de ce produit avec le patient avant de le lui prescrire ou de le lui administrer (voir Mises en garde – Généralités).

Des cas d'embolie gazeuse menaçant le pronostic vital/mortelle sont survenus lors de l'utilisation de dispositifs de vaporisation à régulateur de pression pour appliquer les colles de fibrine, dont EVICEL. Ces manifestations semblent être liées à l'utilisation du dispositif de vaporisation à une pression plus élevée que celle recommandée et/ou à une très faible distance de la surface du tissu. Pour réduire le risque d'embolie gazeuse pouvant menacer le pronostic vital, vaporiser EVICEL au moyen de CO<sub>2</sub> sous pression seulement (voir Méthode d'application par vaporisation).

### **Généralités**

- EVICEL est destiné à un usage topique uniquement. Ne pas administrer par voie intravasculaire. L'administration accidentelle du produit par voie intravasculaire peut donner lieu à des complications thromboemboliques susceptibles de menacer le pronostic vital.
- Comme c'est le cas avec n'importe quel produit à base de protéines, des réactions d'hypersensibilité de type allergique sont possibles. Les signes d'une réaction d'hypersensibilité sont l'urticaire, l'urticaire généralisée, l'oppression thoracique, la respiration sifflante, l'hypotension et l'anaphylaxie. Si ces symptômes surviennent, il convient d'interrompre immédiatement l'administration. En cas de choc, il convient d'entreprendre le traitement habituel pour le choc.
- Les mesures habituelles pour prévenir les infections résultant de l'utilisation de produits médicaux préparés à partir de sang ou de plasma humain sont la sélection des donneurs, les tests réalisés sur les dons individuels et les pools de plasma pour déceler des marqueurs spécifiques de l'infection et l'instauration de mesures efficaces

d'élimination/d'inactivation des virus tout au long du processus de fabrication. En dépit de ces précautions, la transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclue en cas d'administration de produits médicaux préparés à partir de sang ou de plasma humain. Cela s'applique également aux virus inconnus ou nouveaux, aux autres agents pathogènes et en théorie, à l'agent responsable de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

Les mesures prises sont jugées efficaces pour les virus à enveloppe comme le VIH, le virus de l'hépatite C et le virus de l'hépatite B, et pour le virus de l'hépatite A, un virus dépourvu d'enveloppe. Les mesures prises peuvent avoir un effet limité contre les virus dépourvus d'enveloppe, comme le parvovirus B19. L'infection par le parvovirus B19 peut avoir de graves conséquences chez la femme enceinte (infection fœtale), chez les personnes présentant une immunodéficience ou en cas d'érythropoïèse accrue (p. ex., anémie hémolytique).

Chaque fois qu'EVICEL est administré à un patient, il est fortement recommandé de consigner le nom du patient et le numéro de lot du produit pour conserver un lien entre le patient et le numéro de lot en question.

#### *Précautions concernant l'application*

- Avant d'administrer EVICEL, il convient de protéger suffisamment (couvrir) les parties du corps voisines de la zone d'application pour éviter une adhésion des tissus à des endroits non souhaités.
- L'application d'EVICEL par vaporisation peut être effectuée uniquement s'il est possible de juger avec précision la distance de vaporisation, particulièrement pendant une laparoscopie (voir Méthode d'application par vaporisation).
- Lorsqu'on utilise des embouts avec ce produit, on doit suivre leur mode d'emploi, en portant une attention particulière aux intervalles recommandés de pression et de distance pour chaque embout (voir Méthode d'application par vaporisation).
- EVICEL doit être appliqué en couche mince. Une couche de colle de fibrine trop épaisse pourrait nuire à l'efficacité du produit et au processus de cicatrisation de la plaie.
- En raison de la survenue possible d'une embolie gazeuse, il convient de surveiller les variations de la tension artérielle, du pouls, de la saturation en oxygène et du CO<sub>2</sub> de fin d'expiration lors de la vaporisation d'EVICEL.

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes ou qui allaitent**

L'innocuité des colles de fibrine/des agents hémostatiques pendant la grossesse, le travail, l'accouchement ou l'allaitement n'a pas été établie dans les essais cliniques contrôlés. Les études expérimentales chez l'animal sont insuffisantes pour évaluer l'innocuité pour la reproduction, le développement embryofœtal, le déroulement de la gestation et le développement péri- et postnatal.

Par conséquent, le produit ne devrait être administré aux femmes enceintes et qui allaitent qu'en cas d'absolue nécessité.

### **Personnes âgées (> 65 ans)**

Des essais cliniques ont été menés auprès de 101 patients âgés de 65 ans ou plus (dont 30 ayant subi une intervention rétro-péritonéale ou intra-abdominale, 24 une intervention hépatique et 47, une intervention vasculaire). D'une manière générale, aucune différence n'a été observée pour ce qui est de l'innocuité et de l'efficacité entre les patients âgés et les patients plus jeunes.

### **Enfants et adolescents**

Les données sont trop limitées pour établir l'innocuité et l'efficacité d'EVICEL chez les enfants. Parmi les 135 sujets ayant subi une chirurgie rétro-péritonéale ou intra-abdominale et ayant pris part à l'étude contrôlée sur EVICEL, quatre patients traités par EVICEL étaient âgés de 16 ans ou moins. Parmi ces quatre patients, deux étaient des enfants âgés de 2 et 5 ans et deux autres, des adolescents âgés de 16 ans. Aucune donnée n'est actuellement disponible pour les enfants de moins de 2 ans.

### **Utilisation comme adhésif tissulaire, en endoscopie ou pour des anastomoses gastro-intestinales.**

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes pour étayer l'usage de ce produit comme adhésif tissulaire et en application à travers un endoscope pour le traitement des saignements ou les anastomoses gastro-intestinales.

### **Utilisation en neurochirurgie**

EVICEL ne doit pas être employé :

- Pour assurer l'étanchéité de la ligne de suture lors de la fermeture de la dure-mère, en présence d'ouvertures de plus de 2 mm après la suture;
- Comme colle pour fixer des greffons durs;
- Comme colle, lorsqu'il est impossible de suturer la dure-mère.

On ne dispose pas de données adéquates pour étayer l'utilisation d'EVICEL dans les situations suivantes, car elles n'ont pas été évaluées dans le cadre d'essais cliniques randomisés :

- Chez les patients devant subir une radiothérapie dans les 7 jours suivant l'intervention chirurgicale. On ignore si la radiothérapie peut affecter l'efficacité de la colle de fibrine, lorsque ce produit est utilisé pour assurer l'étanchéité de la ligne de suture lors de la fermeture de la dure-mère;
- Comme colle, lors d'interventions transsphénoïdales et otoneurochirurgicales;
- Emploi concomitant d'EVICEL et d'implants en matériaux synthétiques ou de greffons durs, lors de la fermeture étanche de la ligne de suture durale.

On doit établir l'hémostase complète avant d'appliquer EVICEL pour sceller la ligne de suture durale.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Les effets indésirables susceptibles d'être signalés en association avec les colles de fibrine sont décrits ci-dessous. Étant donné qu'aucun effet de ce type n'a été signalé pendant les essais cliniques sur EVICEL, la fréquence de ces effets avec EVICEL n'est pas connue.

Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (pouvant comprendre œdème de Quincke, sensation de brûlure ou de picotements au point d'application, bronchospasme, frissons, bouffées vasomotrices, urticaire généralisée, céphalées, urticaire, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, fourmillements, vomissements et respiration sifflante) peuvent se manifester dans de rares cas chez les patients traités avec des colles de fibrine/agents hémostatiques. Dans des cas isolés, ces réactions se sont aggravées pour donner lieu à une anaphylaxie sévère. Ce type de réactions peut être plus particulièrement observé si la préparation est appliquée de manière répétée ou si elle est administrée à des patients ayant une hypersensibilité connue à une ou plusieurs composantes du produit. Les réactions légères peuvent être traitées avec des antihistaminiques. Les réactions d'hypotension sévères nécessitent une intervention immédiate conformément aux principes en vigueur de la thérapie de choc.

Les anticorps dirigés contre les composantes des colles de fibrine/les agents hémostatiques sont rares.

L'injection intravasculaire accidentelle pourrait se traduire par des manifestations thromboemboliques et causer une coagulation intravasculaire disséminée. Il y a également un risque de réaction anaphylactique.

### **Effets indésirables signalés dans les essais cliniques**

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans les essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les taux.

Au cours des interventions rétropéritonéales, intra-abdominales ou de neurochirurgie, les effets indésirables suivants ont été fréquents (entre  $> 1/100$  et  $< 1/10$ ). Au cours des interventions vasculaires, les effets indésirables ont été peu fréquents dans leur ensemble (entre  $\geq 1/1000$  et  $< 1/100$ ).

Classe de systèmes et organes (MedDRA)	Terme privilégié	Fréquence
<i>Effets indésirables observés dans l'étude sur la chirurgie rétro-péritonéale ou intra-abdominale</i>		
Infections et infestations	Abcès abdominal	Fréquent
<i>Effets indésirables observés dans l'étude sur la chirurgie vasculaire</i>		
Infections et infestations	Infection du greffon, infection à staphylocoques	Peu fréquent
Affections vasculaires	Hématome	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	Œdème périphérique	Peu fréquent
Investigations	Baisse du taux d'hémoglobine	Peu fréquent
Blessure, empoisonnement et complications d'une intervention	Hémorragie au point d'incision	Peu fréquent
	Occlusion du greffon vasculaire/thrombose du greffon vasculaire	Peu fréquent
	Plaie	Peu fréquent
	Hématome post-intervention	Peu fréquent
	Complication postopératoire au niveau de la plaie	Peu fréquent
<i>Effets indésirables observés dans l'étude sur la neurochirurgie</i>		
Infections et infestations	Méningite	Fréquent
Troubles du système nerveux	Hypotension intracrânienne (fuite de liquide céphalorachidien)	Fréquent
	Rhinorrhée (liquide céphalorachidien)	Fréquent
	Céphalées	Fréquent
	Hydrocéphale	Fréquent
	Hygroma sous-dural	Fréquent
Troubles vasculaires	Hématome	Fréquent

*Taux d'effets indésirables observés dans l'étude sur la chirurgie rétro-péritonéale ou intra-abdominale*

Parmi les 135 patients ayant subi une intervention rétro-péritonéale ou intra-abdominale (67 patients traités par EVICEL et 68 témoins), aucun effet indésirable n'a été attribué au traitement à l'étude d'après les évaluations de l'investigateur. Toutefois, 3 effets indésirables

graves (EIG), soit un abcès abdominal dans le groupe traité par EVICEL et deux abcès dont un abcès abdominal et un abcès pelvien dans le groupe témoin, ont été jugés par le promoteur comme étant possiblement liés au traitement à l'étude.

#### *Effets indésirables – Chirurgie vasculaire*

Dans une étude contrôlée à laquelle ont pris part 147 patients ayant subi une greffe vasculaire (75 patients traités par EVICEL et 72 témoins), il a été signalé qu'un total de 16 sujets ont eu une thrombose/occlusion du greffon pendant la période de l'étude. Ces manifestations étaient réparties de manière uniforme entre les groupes de traitement, soit 8 cas dans le groupe traité par EVICEL et 8 autres dans les groupes témoins.

On a effectué une étude d'innocuité prospective, non interventionnelle, auprès de 300 patients devant subir une intervention vasculaire, pendant laquelle EVICEL a été utilisé. La surveillance de l'innocuité était axée sur ces effets indésirables spécifiques : perméabilité des greffons, accidents thrombotiques et saignements. Aucun effet indésirable n'a été rapporté pendant l'étude.

#### *Taux d'effets indésirables observés dans les études sur la chirurgie hépatique*

Soixante-huit types d'effets indésirables ont été signalés chez au moins 5 % des patients appartenant à l'un ou l'autre des groupes de traitement lors de deux études contrôlées sur la chirurgie hépatique. Sept cas ont mis en évidence une différence statistiquement significative entre les traitements (valeur de  $p$  bilatérale  $< 0,05$ , test du chi carré de Mantel-Haenszel). Parmi ces cas, seule la bradycardie a été plus fréquente dans le groupe traité par Crosseal que dans le groupe témoin (9,5 % et 2,5 %,  $p = 0,041$ ). La cholécystopathie (comprenant fuite de bile, sténose biliaire et chirurgie des voies biliaires) a été moins fréquente dans le groupe traité par Crosseal que dans le groupe témoin (9,5 % et 21,3 %,  $p = 0,002$ ). Il convient néanmoins de noter que sur 68 comparaisons, il faut s'attendre à ce que trois comparaisons avec  $p < 0,05$  soient uniquement dues au hasard.

**Effets indésirables – Tirés d’une liste de 68 effets indésirables signalés chez au moins 5 % des patients dans l’un ou l’autre des groupes de traitement, pour lesquels il existait une différence avérée au niveau de la fréquence entre le groupe traité par Crosseal et le groupe témoin dans les études sur la chirurgie hépatique**

Système ou appareil	Effet indésirable	Crosseal (n = 74)	Témoin (n = 80)	Valeur de $p^a$
Appareil gastro-intestinal	Diarrhée	9 (12,2 %)	17 (21,3 %)	0,032
	Nausées	29 (39,2 %)	39 (48,8 %)	0,046
Rythme et fréquence cardiaques	Bradycardie	7 (9,5 %)	2 (2,5 %)	0,041
Foie et vésicule biliaire	Cholécystopathie	7 (9,5 %)	17 (21,3 %)	0,002
Globules rouges	Anémie	17 (23 %)	23 (28,8 %)	0,029
Appareil respiratoire	Bronchite	1 (1,4 %)	5 (6,3 %)	0,030
	Rhinite	2 (2,7 %)	5 (6,3 %)	0,026

<sup>a</sup> Test du chi carré de Mantel-Haenszel

D’après les résultats des études contrôlées, 18 des 74 patients appartenant au groupe traité par Crosseal (24 %) et 22 des 80 patients appartenant au groupe témoin (28 %) ont présenté un ou plusieurs effets indésirables graves. Les effets indésirables graves les plus fréquents dans le groupe traité par Crosseal ont été la septicémie (4 cas; 5,4 %) et la candidose (3 cas; 4,1 %). Les effets indésirables graves observés dans le groupe traité par Crosseal n’ont pas été considérés comme étant probablement ou possiblement liés à Crosseal.

*Taux d’effets indésirables observés les études sur l’arthroplastie*

Vingt-deux effets indésirables ont été signalés chez au moins 5 % des patients dans l’un ou l’autre des groupes de traitement des études contrôlées menées sur l’arthroplastie. Deux cas ont mis en évidence une différence statistiquement significative entre les traitements (valeur de  $p$  bilatérale < 0,05, test du chi carré de Mantel-Haenszel). Parmi ces effets, les nausées et l’anémie ont été moins fréquentes dans le groupe traité par Crosseal que dans le groupe témoin (29,3 % et 45,5 %, et 26,1 % et 34,7 %,  $p = 0,046$  et  $0,029$ , respectivement).

**Effets indésirables – Tirés d’une liste de 22 effets indésirables signalés chez au moins 5 % des patients dans l’un ou l’autre groupe de traitement, pour lesquels il existait une différence avérée au niveau de la fréquence entre le groupe traité par Crosseal et le groupe témoins dans les études sur l’arthroplastie**

Système ou appareil	Effet indésirable	Crosseal (n = 92)	Témoin (n = 101)	Valeur de p <sup>a</sup>
Appareil gastro-intestinal	Nausées	27 (29,3 %)	46 (45,5 %)	0,046
Globules rouges	Anémie	24 (26,1 %)	35 (34,7 %)	0,029

<sup>a</sup> Test du chi carré de Mantel-Haenszel

D’après les résultats des études contrôlées, 8 des 92 patients appartenant au groupe traité par Crosseal (8,7 %) et 10 des 101 patients appartenant au groupe témoin (9,9 %) ont présenté un ou plusieurs effets indésirables graves. Aucun des effets indésirables graves observés dans les études sur l’arthroplastie n’a été considéré comme étant probablement ou possiblement lié au traitement à l’étude.

*Effets indésirables – Neurochirurgie*

Dans une étude contrôlée auprès de 139 patients devant subir une intervention neurochirurgicale non urgente (89 traités par EVICEL et 50 dans le groupe témoin), 7 sujets traités par EVICEL ont présenté 9 effets indésirables, et 2 sujets du groupe témoin ont présenté 3 effets indésirables possiblement liés au produit à l’étude. Les effets indésirables incluaient : hypotension intracrânienne (fuite de liquide céphalorachidien), rhinorrhée (liquide céphalorachidien), méningite, céphalée, hydrocéphale, hygroma sous-dural et hématome.

L’incidence de fuite de liquide céphalorachidien et d’infections au foyer opératoire a été surveillée, à titre de paramètres d’innocuité de l’étude. Trente jours après l’intervention, l’incidence d’infections au foyer opératoire était semblable dans les deux groupes de traitement. On a noté une fuite postopératoire de liquide céphalorachidien dans les 30 jours suivant le traitement chez 2/89 (2,2 %) sujets traités par EVICEL. En incluant les deux cas de rhinorrhée, le taux global de fuite de liquide céphalorachidien s’élevait à 4,5 % (4/89) chez les sujets traités par EVICEL et 2,0 % (1/50) chez les sujets traités par des sutures additionnelles.

## **Effets indésirables du médicament observés en postcommercialisation**

Les effets indésirables suivants sont ceux signalés après la commercialisation d'EVICEL :

**Troubles du système immunitaire :** réactions anaphylactiques, hypersensibilité

**Affections cardiovasculaires :** bradycardie, tachycardie, arrêt cardiaque, hypertension

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** dyspnée, tachypnée, hyperventilation

**Thromboembolies**

**Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :** urticaire

**Troubles généraux et anomalies au point d'administration :** œdème, pyrexie

**Blessure, empoisonnement et complications des suites d'une intervention :** sérome

**Embolie gazeuse :** Depuis la commercialisation du produit, des décès liés à l'application d'EVICEL au moyen d'un dispositif de vaporisation utilisé à une pression plus élevée et/ou à une distance inférieure à celles recommandées ont été signalés.

Étant donné que ces effets ont été signalés spontanément dans une population dont la taille est incertaine, il n'est pas toujours possible de faire une estimation fiable de leur fréquence ni d'établir une relation de causalité avec l'exposition au médicament.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Aucune étude officielle n'a été menée sur les interactions. À l'instar des produits comparables ou des solutions de thrombine, le produit peut être dénaturé en cas d'exposition à des solutions contenant de l'alcool, de l'iode ou des métaux lourds (p. ex., solutions antiseptiques). Ces substances devraient être éliminées autant que possible avant l'application du produit.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

Pour usage topique. Le produit doit être préparé et administré uniquement selon le mode d'emploi et au moyen des dispositifs recommandés.

Avant d'administrer EVICEL, il convient de protéger suffisamment (couvrir) les parties du corps voisines de la zone d'application pour éviter une adhésion des tissus à des endroits non souhaités. La surface de la plaie doit être asséchée au moyen de techniques standards (p. ex., application intermittente de compresses et emploi de dispositifs d'aspiration).

La quantité d'EVICEL qu'il convient d'appliquer dépend de la surface de tissu à traiter pendant l'intervention. Le produit doit être appliqué goutte à goutte sur le tissu ou vaporisé en infimes quantités (0,1 à 0,2 ml), de manière à obtenir une couche fine et uniforme. Si l'application d'une seule couche d'EVICEL n'arrête pas complètement l'hémorragie, une deuxième couche peut être appliquée.

La surface pouvant être traitée au moyen d'une trousse d'EVICEL en supposant qu'une couche de 1 mm soit vaporisée est donnée à titre indicatif dans le tableau qui suit :

Emballage d'EVICEL	Zone traitée (couche de 1 mm d'épaisseur)
2 x 1,0 ml	20 cm <sup>2</sup>
2 x 2,0 ml	40 cm <sup>2</sup>
2 x 5,0 ml	100 cm <sup>2</sup>

### **Posologie recommandée**

Le volume d'EVICEL qu'il convient d'appliquer et la fréquence d'application doivent toujours dépendre des besoins cliniques sous-jacents du patient.

La dose à appliquer dépend de plusieurs facteurs et notamment du type d'intervention chirurgicale, de la taille de la surface à traiter, du mode d'application utilisé et du nombre d'applications.

L'application du produit doit être individualisée par le médecin traitant. La posologie individuelle utilisée allait jusqu'à 4 ml dans les essais cliniques sur la chirurgie vasculaire, jusqu'à 8 ml pour assurer l'étanchéité de la ligne de suture lors de la fermeture de la dure-mère et jusqu'à 10 ml dans les essais sur la chirurgie rétropéritonéale et intra-abdominale. Toutefois, dans le cas de certaines interventions (p. ex., en cas de traumatisme hépatique), des volumes plus importants pourraient s'avérer nécessaires.

Le volume initial du produit à appliquer à une zone anatomique donnée ou sur la surface cible devrait être suffisant pour recouvrir entièrement la zone d'application prévue. L'application peut être répétée, au besoin.

### **Administration**

EVICEL est offert dans une trousse contenant deux emballages distincts :

- L'un contient une fiole de solution congelée de protéine humaine coagulable (50 à 90 mg/ml de protéine humaine coagulable) et une fiole de solution congelée de thrombine (800 à 1200 UI/ml de thrombine humaine).
- L'autre contient un dispositif d'application et des embouts facultatifs appropriés (fournis séparément).

Les deux composantes (protéine humaine coagulable et thrombine) doivent être décongelées et administrées par vaporisation ou au goutte-à-goutte directement sur la surface de tissu à traiter, à l'aide du dispositif d'application d'EVICEL. Ce dispositif permet d'appliquer simultanément des quantités égales des deux composantes et assure le mélange des composantes, deux facteurs essentiels pour garantir l'efficacité optimale de la colle.

## **Décongélation**

Décongeler les deux composantes d'EVICEL (protéine humaine coagulable et thrombine) de l'une des manières suivantes :

- **entre 2 et 8 °C** (réfrigérateur) : les fioles décongèlent en l'espace d'une journée ou
- **entre 20 et 25 °C** (température ambiante) : les fioles décongèlent en l'espace d'une heure ou
- **à 37 °C** (p. ex., au bain-marie, en utilisant une technique aseptique ou en réchauffant les fioles dans la main) : les fioles décongèlent en l'espace de 10 minutes et ne doivent pas être laissées à cette température pendant plus de 10 minutes ou jusqu'à ce qu'elles soient complètement décongelées. La température ne doit pas dépasser 37 °C.

**Avant d'être utilisé, le produit doit être amené à une température comprise entre 20 et 30 °C.**

**Les fioles décongelées à une température égale ou supérieure à la température ambiante doivent être utilisées dans les 24 heures et ne doivent pas être à nouveau réfrigérées.**

## **Préparation**

EVICEL doit être appliqué en utilisant le dispositif d'application EVICEL, avec recours facultatif à un embout ajouté au dispositif. L'emballage qui contient le dispositif d'application et les embouts renferme des dépliants donnant des consignes détaillées sur la manière d'utiliser EVICEL avec le dispositif d'application et les embouts.

EVICEL doit être utilisé uniquement par des chirurgiens expérimentés ayant suivi une formation sur l'emploi du produit.

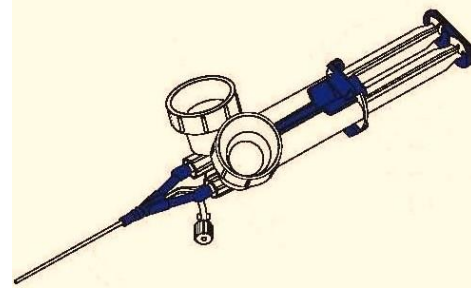
- a) Aspirer le contenu des deux fioles dans les deux seringues stériles (voir le diagramme joint à l'emballage du dispositif d'application).
- b) Remplir les deux seringues du dispositif d'application avec des volumes égaux. Les solutions ne doivent pas contenir de bulles d'air.
- c) Il faut prendre des précautions lorsque l'on ouvre les fioles. La manœuvre doit être accomplie avec délicatesse, de manière à bien engager la soupape.

## **Méthode d'application goutte à goutte**

Maintenir l'extrémité de l'applicateur aussi près que possible de la surface tissulaire sans toucher le tissu pendant l'application et déposer des gouttes individuelles sur la zone à traiter. Les gouttes doivent être séparées l'une de l'autre et de l'extrémité de l'applicateur. Si l'extrémité de l'applicateur se bouche, l'extrémité du cathéter peut être coupée, par incréments de 0,5 cm.

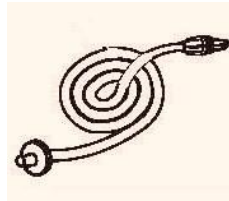
## Méthode d'application par vaporisation

Pour réduire le risque d'embolie gazeuse menaçant le pronostic vital, EVICEL doit être vaporisé seulement au moyen de CO<sub>2</sub> sous pression, aux pressions et aux distances indiquées pour chaque embout (consulter le tableau ci-dessous).



→ Conduit de gaz raccordé au conduit d'air court

Raccordé au régulateur de pression ←



- Raccorder le conduit d'air court du dispositif d'application à la prise mâle luer-lock située à l'extrémité du conduit de gaz long.
- Raccorder la prise femelle luer-lock du conduit d'air (muni du filtre de 0,2 µm) à un régulateur de pression capable d'acheminer le CO<sub>2</sub> à une pression de 15 à 25 psi (1,0 à 1,7 bar).
- Lorsqu'EVICEL est appliqué au moyen d'un dispositif de vaporisation, veiller à maintenir la pression dans l'intervalle recommandé par le fabricant du dispositif. Ne pas vaporiser le produit à une distance inférieure à celle recommandée par le fabricant du dispositif de vaporisation.

Intervention chirurgicale	Embouts à utiliser	Distance recommandée du tissu cible	Pression de vaporisation recommandée
Chirurgie à ciel ouvert	Embout flexible jaune, 6 cm	10 – 15 cm (4 – 6 po)	20 – 25 psi (1,4 – 1,7 bar)
	Embout rigide noir, 35 cm		
	Embout flexible jaune, 45 cm		
Interventions par laparoscopie	Embout rigide noir, 35 cm	4 – 10 cm (1,6 – 4 po)	15 – 20 psi (1,0 – 1,4 bar)
	Embout flexible jaune, 45 cm	4 – 10 cm (1,6 – 4 po)	20 psi (1,4 bar)

- Le produit doit être ensuite vaporisé par infimes quantités (de 0,1 à 0,2 ml par vaporisation) de manière à former une couche fine et uniforme. EVICEL forme une

pellicule transparente sur la surface d'application.

- e) En raison de la possibilité de survenue d'une embolie gazeuse, il convient de surveiller les variations de la tension artérielle, du pouls, de la saturation en oxygène et du CO<sub>2</sub> de fin d'expiration lors de la vaporisation d'EVICEL.

## **SURDOSAGE**

Aucun cas de surdosage n'a été signalé.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Le système d'adhésion de la fibrine amorce la phase finale de la coagulation sanguine physiologique. La thrombine active la conversion du fibrinogène en fibrine, qui survient par la division du fibrinogène en monomères de fibrine et en fibrinopeptides. Les monomères de fibrine s'agrègent et forment un caillot de fibrine. Le facteur XIIIa, forme du facteur XIII activée par la thrombine, stabilise la fibrine. La conversion du fibrinogène et la stabilisation de la fibrine nécessitent des ions de calcium.

### **Pharmacodynamie**

Aucune étude de pharmacodynamie n'a été réalisée sur EVICEL.

### **Pharmacocinétique**

Étant donné qu'EVICEL est uniquement destiné à un usage topique (application directe sur le tissu pendant la chirurgie) et que l'administration intravasculaire est contre-indiquée, aucune étude de pharmacocinétique intravasculaire n'a été réalisée chez l'être humain.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Les fioles doivent être entreposées en position verticale.

Garder congelé à une température  $\leq -18$  °C et à l'abri de la lumière. Si le produit est décongelé, ne pas le recongeler. EVICEL est stable pendant 2 ans à compter de la date de production et ne doit pas être utilisé au-delà de la date de péremption imprimée sur l'emballage.

Une fois le produit décongelé, il faut inscrire la date de décongélation sur l'emballage. Les fioles non ouvertes peuvent être entreposées à une température comprise entre 2 et 8 °C, dans leur emballage, avec mention de la date de décongélation et à l'abri de la lumière, pendant une période maximale de 30 jours, sans être recongelées pendant cette période. Le produit décongelé doit être utilisé dans les 30 jours suivant la date de décongélation ou avant la date de péremption du produit, selon la première de ces deux éventualités. Le produit doit être mis au rebut s'il n'est pas utilisé à la fin de cette période et/ou après 24 heures à une température de  $25 \pm 2$  °C.

Le produit doit être utilisé immédiatement après son aspiration dans le dispositif d'application.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

EVICEL est fourni dans un emballage contenant deux fioles (verre de type I) munies d'un bouchon de caoutchouc (type I), chaque fiole renfermant 1 ml, 2 ml ou 5 ml de solution de fibrinogène humain et de thrombine humaine, respectivement. Un dispositif d'application et des embouts appropriés sont fournis séparément.

Le fibrinogène (50 à 90 mg/ml) est un concentré de protéine coagulable et la thrombine (800 à 1200 UI/ml) est une enzyme qui induit la coalescence de la protéine coagulable. Les deux composantes coagulent donc instantanément lorsqu'elles sont mélangées.

EVICEL s'applique pendant les interventions chirurgicales pour réduire les saignements et les suintements pendant et après l'intervention. Il peut être appliqué goutte à goutte ou être vaporisé sur le tissu lésé où il forme une fine couche qui scelle le tissu et arrête l'hémorragie.

EVICEL peut également être utilisé dans le cadre de la chirurgie vasculaire et d'une chirurgie pratiquée dans la zone se situant entre les intestins et la paroi abdominale postérieure.

Le fibrinogène et la thrombine doivent être décongelés et administrés directement, en vaporisation ou goutte à goutte, sur la surface de tissu à traiter, tel que décrit dans la section Posologie et administration. Le dispositif d'application permet d'appliquer une quantité égale des deux composantes simultanément et de garantir qu'elles se mélangent uniformément, ce qui est important pour que la colle agisse de façon optimale.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

- **Nom propre** : Trousse de colle de fibrine
- **Nom chimique** : Sans objet
- **Formule moléculaire** : Sans objet
- **Masse moléculaire** : Fibrinogène humain : 340 KD;  $\alpha$ -thrombine humaine : 35 à 39 KD.
- **Formule développée** : Sans objet
- **Propriétés physicochimiques** : Solutions pour colle photosensibles et thermolabiles

#### **Caractéristiques du produit**

Le cryoprécipité, le matériau à partir duquel la protéine humaine coagulable est fabriquée, et le plasma dépourvu de cryoprotéines, le matériau à partir duquel la thrombine est fabriquée, sont tous deux produits à partir de pools de plasma humain provenant de centres de collecte de plasma approuvés par les autorités américaines.

#### Fibrinogène :

La protéine coagulable humaine est fabriquée en traitant un cryoprécipité au gel d'hydroxyde d'aluminium pour adsorber les facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K. Elle est ensuite mise en incubation dans un mélange solvant/détergent. Les réactifs solvant/détergent sont éliminés et la préparation est ensuite pasteurisée.

Avant la pasteurisation, des stabilisateurs sont ajoutés. Après la pasteurisation, les stabilisateurs utilisés pour le traitement thermique sont éliminés par diafiltration et le produit est concentré. Une étape de chromatographie covalente est ensuite utilisée pour éliminer le plasminogène du produit, après quoi ce dernier est concentré. Après la concentration, la solution est formulée, filtrée dans des conditions stériles, mise en fiole dans des conditions aseptiques et congelée.

#### Thrombine :

La thrombine est fabriquée par purification chromatographique de la prothrombine, à partir de plasma pauvre en cryoprotéines, suivie d'une activation au chlorure de calcium. Le processus de fabrication comprend deux étapes distinctes pour inactiver et éliminer les virus. La première de ces étapes consiste à traiter la thrombine au moyen d'un mélange solvant/détergent pour inactiver les virus à enveloppe lipidique.

Les réactifs solvant/détergent sont éliminés et des stabilisateurs sont ajoutés avant la nanofiltration nécessaire à l'élimination à la fois des virus à enveloppe et des virus dépourvus d'enveloppe. Après la nanofiltration, la solution est formulée avec du chlorure de calcium, filtrée dans des conditions stériles, mise en fiole dans des conditions aseptiques et congelée.

## Inactivation virale

Les unités de plasma individuelles utilisées pour fabriquer EVICEL sont testées pour les anticorps HBsAg, anti-VIH de types I et II, anti-HCV et pour la syphilis. Les mini-pools sont soumis à un test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) visant à dépister le virus de l'hépatite A (VHA), le virus de l'hépatite B (VHB), le VIH de type 1, le virus de l'hépatite C (VHC) et le parvovirus B19. Les spécifications de ces tests exigent un résultat négatif pour le VHA, le VHB, le VIH de type 1 et le VHC, tandis que la concentration de parvovirus ne doit pas dépasser 10<sup>4</sup> UI/ml. Les pools de plasma sont soumis à des tests de dépistage des anticorps HBsAg, anti-VIH de types 1 et 2 et à un TAAN visant à dépister le VHC, tel que décrit dans le tableau ci-dessous.

Test	Test réalisé sur :		
	Don individuel (Qualtex)	Mini-pool (jusqu'à 512 dons) (NGI)	Pool de plasma
HBsAg	X		X (Sanquin)
Anticorps anti-VIH de types 1 et 2	X		X (Sanquin)
Anticorps anti-VHC	X		
ARN du VHC		X	X (NGI)
ARN du VIH		X	
ADN du VHB		X	
ARN du VHA		X	
ADN du parvovirus B19		X	
<i>Autres tests</i>			
Syphilis (tous les 4 mois seulement)	X		

Le processus de fabrication d'EVICEL inclut des étapes de traitement visant à réduire le risque de transmission virale. Plus précisément, la protéine humaine coagulable et la thrombine humaine subissent deux étapes distinctes d'inactivation/d'élimination des virus, résumées ci-dessous :

Étape	Composante	
	Protéine humaine coagulable	Thrombine
1	Traitement par un solvant/détergent (phosphate de tributyle à 1 %, Triton X-100 à 1 %) pendant 4 heures à 30 °C	Traitement par un solvant/détergent (phosphate de tributyle à 1 %, Triton X-100 à 1 %) pendant 6 heures à 26 °C
2	Pasteurisation (10 heures à 60 °C)	Nanofiltration

L'efficacité de ces procédures pour inactiver un éventail de virus a été évaluée. Les virus utilisés dans les études de validation ont été sélectionnés de manière à obtenir un éventail de caractéristiques physico-chimiques. Les résultats des études de validation sont résumés dans le tableau qui suit :

**a) Protéine humaine coagulable**

Virus	VIH-1	VDVB	VPR	VEMC	VHA	PVC	MVS
<b>Facteur de réduction (log<sub>10</sub>)*</b>							
Traitement solvant/détergent	> 4,4	> 4,4	> 4,0	Non mesuré	Non mesuré	0,0	Non mesuré
Pasteurisation	> 4,4	> 5,5	Non mesuré	3,7	> 5,8	1,3	Non mesuré
Neutralisation immunitaire et filtration	Non testé	Non testé	Non testé	Non testé	> 3,5	Non testé	Non testé
Facteur de réduction global	<b>&gt; 8,8</b>	<b>&gt; 9,9</b>	<b>&gt; 4,0</b>	<b>3,7</b>	<b>&gt; 5,8</b>	<b>1,3</b>	Non mesuré

**\*Valeurs arrondies**

**b) Thrombine**

Virus	VIH-1	VSBS	VDVB	VPR	VEMC	VHA	PVC	MVS
<b>Facteur de réduction (log<sub>10</sub>)*</b>								
Traitement solvant/détergent	> 5,8	> 5,3	> 4,7	> 4,3	Non mesuré	Non mesuré	0,0	Non mesuré
Nanofiltration	> 4,6 <sup>‡</sup>	Non mesuré	> 5,6	> 5,7 <sup>‡</sup>	> 7,4	> 7,6	Non mesuré	> 6,7
Facteur de réduction global	<b>&gt; 10,4</b>	<b>&gt; 5,3</b>	<b>&gt; 10,3</b>	<b>&gt; 10,0</b>	<b>&gt; 7,4</b>	<b>&gt; 7,6</b>	<b>0,0</b>	<b>&gt; 6,7</b>

**\*Valeurs arrondies**

<sup>‡</sup>En tenant compte de l'effet virucide du matériau à partir duquel la protéine est fabriquée

VIH-1 : Virus d'immunodéficience humaine de type 1

VSBS : Virus Sindbis

VDVB : Virus de la diarrhée virale des bovins

VPR : Virus de la pseudorage

VEMC : Virus encéphalomyocardique

VHA : Virus de l'hépatite A

PVC : Parvovirus du chien

MVS : Minivirus de la souris

## ESSAIS CLINIQUES

### Aspects démographiques et méthodologie des essais

**Tableau 1. Résumé de l'étude 400-05-006 sur EVICEL dans le traitement de l'hémorragie au niveau des tissus mous et de l'étude 400-05-001 sur l'utilisation d'EVICEL dans le cadre d'une chirurgie vasculaire**

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie et durée	Nombre de patients (traitement/témoin)	Âge moyen (ans, fourchette)	Sexe (H/F)
400-05-006	Étude de phase III, prospective, randomisée et contrôlée visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité d'EVICEL	Application de deux trousse de 5 ml d'EVICEL (2 ml de fibrinogène humain et de thrombine chacune [total de 8 ml])	66/69	55,1 (16 – 75)	57 F 78 H
400-05-001	Étude multicentrique de phase III, prospective, randomisée, contrôlée, avec groupes parallèles	Application d'une trousse d'EVICEL (2 ml de fibrinogène humain et de thrombine chacune [total de 4 ml])	75/72	66,0 (17 – 75)	70 F 77 H

**Tableau 2. Résumé des caractéristiques démographiques des patients ayant pris part aux essais sur la chirurgie hépatique**

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie et durée	Nombre de patients (traitement/témoin)	Âge moyen (ans, fourchette)	Sexe (H/F)
Q LIV 008 US	Étude multicentrique de phase III, à simple insu, randomisée, avec contrôle par témoin actif (traitement classique) et groupes parallèles	Application de 10 ml max. (moyenne de 7,9 ml)	58/63	57 (19 – 79)	52 F 69 H
OFI LIV 003 B	Étude clinique comparative de phase II, ouverte, avec contrôle par témoin actif, sans randomisation	Application de 1 à 2 ml par 100 cm <sup>2</sup> de surface incisée (moyenne de 3,4 ml)	17/17	16,5 (< 1 – 37)	13 F 21 H
OFI LIV 002 UK	Étude de phase II ouverte, prospective et non comparative	Application de 1 à 2 ml par 100 cm <sup>2</sup> de surface incisée (moyenne de 12,4 ml) Aucun témoin	21/0	58 (2 – 80)	9 F 12 H

**Tableau 3. Résumé des caractéristiques démographiques des patients ayant pris part aux essais sur la chirurgie orthopédique**

N° de l'étude (réf.)	Méthodologie de l'étude	Posologie et durée	Nombre de patients		Âge moyen (ans, fourchette)		Sexe (H/F)	
			Crosseal	Témoin	Crosseal	Témoin	Crosseal	Témoin
Q LIV 009 US	Étude multicentrique de phase III, à simple insu, randomisée, avec groupes parallèles et contrôle par traitement classique	Application de 10 ml max. (moyenne de 9,5 ml)	54	43	67 (34 – 84)	68 (40 – 88)	24 F; 30 H	20 F; 23 H
OFI TKR 001 IL (1)	Étude multicentrique de phase II, à simple insu, randomisée, avec groupes parallèles et contrôle par traitement classique	Application de 10 à 20 ml (moyenne de 17,6 ml)	29	30	70 (62 – 82)	70 (47 – 83)	22 F; 7 H	24 F; 6 H
OFI TKR 004 US (2)	Étude multicentrique de phase III, à simple insu, randomisée, avec groupes parallèles et contrôle par traitement classique	Application de 10 ml max. (moyenne de 10 ml)	25	28	68 (41 – 86)	69 (43 – 85)	12 F; 13 H	17 F; 11 H
OFI THR 005 UK (3)	Étude pilote ouverte de phase II comparant trois schémas d'administration de Crosseal dans l'arthroplastie totale de la hanche Comparaison avec témoins historiques appariés	Application de 10 ml max. (moyenne de 9,8 ml)	13	0	68 (50 – 83)	S. O.	8 F; 5 H	S. O.

**Tableau 4. Résumé des caractéristiques démographiques des patients ayant pris part à l'étude sur la neurochirurgie (étude 400-09-001)**

N° de l'étude (réf.)	Méthodologie de l'étude	Posologie et durée	Nombre de patients (traitement/témoin)	Âge moyen (ans, fourchette)	Sexe (H/F)
400-09-001	Étude multicentrique de phase III, prospective, randomisée et contrôlée.	Application de 8 ml max. (deux troussees de 2 ml d'EVICEL)	89/50	56 (20-78)	72 F 67 M

### Résultats des études

#### Essai clinique sur l'hémorragie au niveau des tissus mous (étude 400-05-006)

Il s'agissait d'une étude de phase III, prospective, randomisée et contrôlée visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité d'EVICEL. L'efficacité a été évaluée en déterminant la non-infériorité d'EVICEL par rapport à Surgicel® dans l'obtention d'une hémostase pendant des interventions chirurgicales rétropéritonéales et intra-abdominales avec saignements des tissus mous. Surgicel® est un agent hémostatique à base de cellulose oxydée régénérée.

**Tableau 5. Résultats de l'étude 400-05-006 sur le traitement de l'hémorragie au niveau des tissus mous**

Critère d'évaluation principal	Valeur associée et signification statistique pour le médicament (pourcentage d'efficacité en 10 minutes)	Valeur associée et signification statistique pour le témoin actif (Surgicel®)
Le critère d'évaluation principal était l'efficacité hémostatique, définie comme l'absence d'hémorragie au siège cible de l'hémorragie 10 minutes après l'affectation aléatoire au traitement.	95,5 %	81,2 %

La différence globale au niveau des traitements (test de Mantel-Haenszel) a été très significative ( $p < 0,001$ ) en faveur d'EVICEL.

### **Essai clinique sur la chirurgie vasculaire (400-05-001)**

Il s'agissait d'une étude multicentrique de phase III, prospective, randomisée, contrôlée, avec groupes parallèles, menée dans des centres situés au Royaume-Uni et aux États-Unis. La population à l'étude comprenait des patients sur le point de subir une intervention vasculaire, soit la mise en place d'un greffon prothétique en PTFE enduit ou non d'héparine pour la réalisation d'au moins une anastomose fémorale termino-latérale ou une anastomose artérielle au niveau d'un bras.

**Tableau 6. Résultats de l'étude 400-05-006 sur la chirurgie vasculaire**

<b>Critère d'évaluation principal</b>	<b>Valeur associée et signification statistique pour le médicament (pourcentages d'efficacité en 4 minutes)</b>	<b>Valeur associée et signification statistique pour le témoin actif (compression manuelle)</b>
Le critère d'évaluation principal était l'efficacité hémostatique, définie comme l'absence d'hémorragie au siège de l'anastomose étudié (SAÉ) 4 minutes après l'affectation aléatoire au traitement. Le SAÉ était l'anastomose terminale vers l'artère fémorale ou une artère des membres supérieurs, à l'exception de l'intervention fémoro-fémorale, où le SAÉ était l'anastomose proximale pratiquée en tant qu'anastomose terminale dans le cadre de l'intervention.	85,3 %	38,9 %

La différence globale au niveau des traitements (test de Mantel-Haenszel) a été très significative ( $p < 0,001$ ) en faveur d'EVICEL.

## Essais cliniques sur la chirurgie hépatique

Les résultats de deux études cliniques comparatives sur la chirurgie hépatique sont présentés aux tableaux 7 et 8. L'étude non comparative ouverte OFI LIV 002 UK a fourni des données relatives à l'innocuité (exposition) de Crosseal, mais aucune évaluation contrôlée de l'efficacité. Elle n'est donc pas présentée ci-dessous.

**Tableau 7. Résultats de l'étude Q LIV 008 US sur la chirurgie de résection hépatique**

<b>Critère d'évaluation principal</b>	<b>Valeur associée pour Crosseal</b>	<b>Valeur associée pour le témoin (agents hémostatiques topiques approuvés par la FDA dans le cadre des soins habituels)</b>	<b>Signification statistique</b>
Le critère d'évaluation principal était le temps nécessaire à l'obtention de l'hémostase, lequel était défini comme l'intervalle entre T <sub>0</sub> et T <sub>1</sub> : <ul style="list-style-type: none"><li>• T<sub>0</sub> : Moment de l'application d'un tampon de gaze sur la surface hépatique après la résection et après la maîtrise de tous les sièges des hémorragies par cautérisation ou par suture.</li><li>• T<sub>1</sub> : Absence d'autre signe d'hémorragie à la surface de la zone d'incision, après observation directe pendant une minute.</li></ul>	5,3 minutes	7,7 minutes	Valeur de <i>p</i> unilatérale = 0,011; Valeur de <i>p</i> bilatérale = 0,021
Survenue d'épanchements abdominaux de liquide	2 patients (3,4 %)	9 patients (14,3 %)	Valeur de <i>p</i> unilatérale = 0,037 Valeur de <i>p</i> bilatérale = 0,050
Proportion de patients ayant présenté l'une des complications suivantes : nouvelle intervention (pour un motif quelconque), diagnostic d'épanchements abdominaux, aspect bilieux du liquide de drainage pendant au moins un jour	10 (17,2 %), témoin	23 (36,5 %)	Valeur de <i>p</i> bilatérale = 0,017

La population de patients subissant une greffe du foie d'un donneur vivant apparenté comprenait deux groupes radicalement différents. Les donneurs étaient des adultes normaux en bonne santé subissant une résection hépatique, tandis que les receveurs étaient des nourrissons ou des enfants gravement malades subissant une greffe de foie réduit. Les deux groupes ont par conséquent été analysés séparément au regard de la plupart des paramètres de l'étude. Aucune différence significative n'a été mise en évidence pour la plupart des paramètres

évalués, à l'exception de l'évaluation de la qualité de l'hémostase, comme indiqué au tableau 8.

**Tableau 8. Résultats de l'étude Q LIV 003 US sur la greffe du foie d'un donneur vivant apparenté**

Critère d'évaluation	Valeur associée pour Crosseal	Valeur associée pour le témoin (trousse de colle de fibrine Tissucol)	Signification statistique
Qualité de l'hémostase 10 minutes après l'application au donneur et 10 minutes après la reperfusion du receveur	17 patients : Aucun saignement	11 patients : Aucun saignement 6 patients : hémostase adéquate	$p = 0,009$

### Essais cliniques sur la chirurgie orthopédique

Les résultats de deux essais comparatifs sur la chirurgie orthopédique sont présentés aux tableaux 9 et 10. L'étude OFI TKR 004 US est incomplète, tandis que l'étude OFI THR 005 UK est une étude pilote d'établissement de la dose. Ces études ont permis de recueillir des données relatives à l'innocuité (exposition) de Crosseal, mais ne fournissent pas une évaluation contrôlée de l'efficacité. Elles ne sont donc pas présentées ci-dessous.

**Tableau 9. Résultats de l'étude Q THR 009 US sur l'arthroplastie totale de la hanche**

Critère d'évaluation	Valeur associée pour Crosseal	Valeur associée pour le témoin (technique chirurgicale classique)	Signification statistique
Réduction de la perte de sang péri-opératoire totale	Perte de sang moyenne (géométrique) après ajustement = 626 ml	Perte de sang moyenne (géométrique) après ajustement = 819 ml	Réduction de 197 ml; Valeur de $p$ unilatérale = 0,0071; valeur de $p$ bilatérale = 0,0141

**Tableau 10. Résultats de l'étude OFI TKR 001 IL sur l'arthroplastie totale du genou**

Critère d'évaluation	Valeur associée pour Crosseal	Valeur associée pour le témoin (technique chirurgicale classique)	Signification statistique
Perte de sang postopératoire moyenne par le drain	383 ± 295 ml	885 ± 408 ml	$p < 0,001$
Nombre de patients ayant nécessité une transfusion de sang ou de produits sanguins :	6	19	$p < 0,001$

## Essai clinique en neurochirurgie

Dans une étude multicentrique de phase III, randomisée et contrôlée, menée dans des centres de l'Union européenne, la population était composée de patients devant subir une intervention non urgente au niveau de la fosse postérieure ou dans les régions sus-tentorielles. Après la réparation primaire de la suture durale, l'étanchéité a été évaluée en recherchant la présence d'une fuite intraopératoire de liquide céphalorachidien, au moyen d'une manœuvre de Valsalva initiale (gradient de 20 à 25 cm d'H<sub>2</sub>O pendant 5 à 10 secondes). Si une fuite de liquide céphalorachidien était décelée, les patients étaient inscrits à l'étude et randomisés pour recevoir EVICEL ou être traités par des techniques de fermeture durale complémentaires, soit la pose de sutures additionnelles de réparation seulement (groupe témoin), dans un rapport de répartition de 2:1.

**Tableau 11. Étude 400-09-001 – Résultats relatifs au paramètre primaire d'efficacité (ensemble d'analyse intégral)**

Paramètre	EVICEL	Groupe témoin	Différence entre les groupes de traitement	Valeur $p^{\dagger}$
Proportion de succès* (fermeture intraopératoire étanche) dans le traitement des fuites intraopératoires de liquide céphalorachidien	82/89 (92,1 %)	19/50 (38,0 %)	54,1 % (IC à 95 % : 38,9 à 67,4)	< 0,001
<i>*Définition du succès : aucune fuite intraopératoire de liquide céphalorachidien découlant de la réparation durale, pendant la manœuvre de Valsalva (gradient de 20 à 25 cm d'H<sub>2</sub>O pendant 5 à 10 secondes)</i>				

$\dagger$  Test exact de Fisher et test du chi carré

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

La thrombine est une protéase hautement spécifique qui transforme le fibrinogène contenu dans la protéine humaine coagulable en fibrine. La thrombine est partiellement absorbée par la fibrine ainsi formée. L'excès de thrombine, le cas échéant, est inactivé par les inhibiteurs de la protéase dans le sang.

Les études pharmacologiques menées sur EVICEL étaient centrées sur l'évaluation de l'efficacité hémostatique, les propriétés physiques et la stabilité du caillot après sa formation comparativement à QUIXIL et à d'autres colles de fibrine disponibles sur le marché (Tissuocol<sup>MC</sup> et Tisseel<sup>MC</sup>). Ces études indiquent que l'efficacité hémostatique d'EVICEL et la stabilité du caillot in vivo sont à tout le moins aussi bonnes qu'avec QUIXIL.

Les propriétés hémostatiques d'EVICEL et de QUIXIL, telles qu'observées dans les deux études ayant utilisé un modèle d'hémorragie rénale chez le rat, sont similaires. La longévité du caillot formé grâce à EVICEL dans le modèle d'incision de paroi abdominale chez le rat s'est révélée comparable à celle obtenue avec QUIXIL et similaire à celle d'autres colles de fibrine disponibles dans le commerce telles que Tissuocol<sup>MC</sup> et Tisseel<sup>MC</sup>. Ce constat indique que l'élimination du plasminogène endogène dans EVICEL compense celle de l'inhibiteur de la

fibrinolyse présent dans les autres colles de fibrine.

En conclusion, les résultats des études pharmacologiques plaident en faveur de l'utilisation d'EVICEL en traitement d'appoint lors d'interventions chirurgicales afin d'améliorer l'hémostase lorsque les techniques chirurgicales habituelles s'avèrent insuffisantes, et pour renforcer la suture hémostatique en cas de chirurgie vasculaire.

## **TOXICOLOGIE**

L'évaluation toxicologique d'EVICEL et de ses principales composantes, le fibrinogène humain et la thrombine humaine, était principalement fondée sur les données démontrant la comparabilité de QUIXIL et d'EVICEL, les données relatives à l'innocuité de QUIXIL, notamment celles relatives à la toxicologie des différentes substances présentes dans la formulation finale qui ne sont pas dérivées d'un pool de plasma humain, et sur l'évaluation de la tolérance locale des composantes combinées de la colle de fibrine. L'innocuité (la toxicité) du fibrinogène, de la thrombine et de la formulation finale n'a pas été étudiée de manière approfondie chez l'animal parce que les composantes du produit sont d'origine humaine et donc, le système immunitaire serait probablement stimulé. L'activation du système immunitaire risquerait de fausser l'interprétation des résultats des études de toxicologie et éventuellement, d'imiter ou de masquer des effets toxicologiques réels.

La toxicité générale et/ou la tolérance locale, de même que l'efficacité hémostatique d'EVICEL, ont été évaluées dans une étude menée chez le lapin utilisant un modèle d'hépatectomie partielle uniformisé. Ce modèle avait été utilisé antérieurement pour évaluer QUIXIL, parallèlement à des études menées chez le rat à l'aide d'un modèle de résection pancréatique partielle ou évaluant la tolérance au niveau de divers tissus lésés. Ces études ont montré l'absence de signes macroscopiques majeurs d'intolérance locale ou de toxicité générale parallèlement à l'efficacité hémostatique. Des études de mutagénicité ont par ailleurs montré que la thrombine humaine et le fibrinogène humain n'étaient pas mutagènes. Dans une étude ayant évalué la tolérance oculaire, QUIXIL s'est révélé légèrement irritant pour les yeux.

Bien que les études menées sur QUIXIL n'aient mis en évidence aucun signe d'intolérance locale ou de toxicité générale, l'acide tranexamique qui le compose s'est révélé exercer un effet neurotoxique dans un modèle de lapin. EVICEL ne contient pas d'acide tranexamique. L'innocuité d'EVICEL a également été démontrée après administration sous-durale chez le lapin, avec suivi de la réponse tissulaire locale.

Parmi les autres ingrédients ou résidus, la toxicologie du phosphate de tributyle et de Triton X-100 ainsi que celle de deux excipients, l'albumine humaine et le mannitol, ont été examinées. Les études ayant évalué le phosphate de tributyle et Triton X-100 ont montré que les concentrations résiduelles de ces substances dans EVICEL étaient bien inférieures à la dose cytotoxique :  $\leq 5$  pour le phosphate de tributyle et  $< 5$  pour Triton X-100, dans le fibrinogène comme dans la thrombine.

L'albumine humaine est ajoutée à la composante thrombine d'EVICEL en tant que stabilisateur, à une concentration comprise entre 5,0 et 6,5 mg/ml. Chez l'animal, l'évaluation de la toxicité de l'albumine humaine après l'administration d'une seule dose n'est pas très pertinente puisqu'elle ne permet pas de déterminer les doses létales ni de mettre en évidence une relation dose/effet. Il est impossible d'évaluer la toxicité de doses répétées en raison du

développement d'anticorps dirigés contre les protéines hétérologues dans les modèles animaux. Il n'a pas été rapporté à ce jour que l'albumine humaine était associée à une toxicité embryofœtale ni qu'elle présentait un potentiel oncogène ou mutagène. Aucun signe de toxicité aiguë n'a été décrit dans les modèles animaux (CPMP/PhVWP/BPWG/2231/99 rev.2, résumé des caractéristiques principales de l'albumine humaine, Comité européen des médicaments à usage humain, 2005).

Le mannitol est ajouté à la composante thrombine d'EVICEL à une concentration comprise entre 18,5 et 20,5 mg/ml. Le mannitol ne pose pas de problèmes inhérents d'innocuité (mannite, 1,2,3,4,5,6-hexanehexol, N° CAS : 69-65-8; N° Communauté européenne [Inventaire européen des produits chimiques commercialisés, EINECS] : 200-711-8) lorsqu'il est utilisé en tant qu'excipient. La quantité de mannitol utilisée en tant qu'excipient est nettement moindre que celle utilisée à des fins thérapeutiques. Elle est donc associée à une incidence plus faible d'effets indésirables. Des réactions d'hypersensibilité ou de type allergique peuvent néanmoins se manifester lorsque le mannitol est utilisé comme excipient.

## RÉFÉRENCES

- 1) Levy O, Martinowitz U, Oran A, Tauber H, Horoszowski H. The use of fibrin tissue adhesive to reduce blood loss and the need for blood transfusion after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg.* 1999; 81-A(11): 1580-1588.
- 2) Wang GJ, Hungerford P, Savory C, Rosenberg A, Mont M, Burks S, Mayers L, Spotnitz W. Use of fibrin sealant to reduce bloody drainage and hemoglobin loss after total knee arthroplasty. *J. Bone and Joint Surg.* 2001; 83-A (10):1503-1505.
- 3) Crawford R, Giangrande P, Murray D. Fibrin sealant reduces blood loss in total hip arthroplasty. *Hip International.* 1999; 9(3): 127-132.
- 4) Nur I, Routledge G, Lushkov G, Paulmier P, Virat M. Absorption and elimination of  $\alpha$ -thrombin and tranexamic acid after fibrin sealant application on resected livers in rabbits. *Blood Coagulation and Fibrinolysis.* 1998; 9(6): 533-537.
- 5) Green AL, Arnaud A, Batiller J, Eljamel S, Gauld J, Jones P, Martin D, Mehdorn M, Ohman J, Weyns F. A multicentre, prospective, randomized, controlled study to evaluate the use of a fibrin sealant as an adjunct to sutured dural repair. *Br J Neurosurgery* 2014; Aug 12: 1-7.

## **PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

### **EVICEL**

#### **Trousse de colle de fibrine**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente du médicament au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'EVICEL. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

### **AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

#### Raisons d'utiliser ce médicament :

EVICEL est utilisé comme traitement de soutien pour diminuer les saignements et le suintement pendant et après une intervention chirurgicale. L'efficacité et l'innocuité d'EVICEL ont été démontrées dans les essais cliniques suivants : 1) chirurgie du foie, comme la résection du foie ou la greffe de foie réduit, 2) chirurgie orthopédique, comme l'arthroplastie totale de la hanche et du genou, 3) chirurgie rétro-péritonéale/intra-abdominale et 4) chirurgie vasculaire.

EVICEL est également utilisé pour assurer la fermeture étanche de l'enveloppe cérébrale (dure-mère) pendant les interventions de neurochirurgie, lorsque d'autres techniques chirurgicales sont insuffisantes (voir Utilisation en neurochirurgie).

#### Effets de ce médicament :

Le fibrinogène est un concentré de protéine coagulable et la thrombine, une enzyme qui induit la fusion de la protéine coagulable. Les deux composantes coagulent donc instantanément lorsqu'elles sont mélangées.

#### Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne pas utiliser pas EVICEL :

- Si vous êtes hypersensible (allergique) aux produits fabriqués à partir de sang humain ou à tout autre ingrédient d'EVICEL. Les signes d'une réaction allergique sont l'urticaire, l'éruption cutanée, l'oppression thoracique, la respiration sifflante, la baisse de la tension artérielle et les difficultés respiratoires. Si ces symptômes se manifestent, l'administration du produit doit être interrompue immédiatement.
- Pour traiter une hémorragie artérielle grave ou soudaine.

On ne doit pas appliquer EVICEL par vaporisation dans le cadre d'interventions endoscopiques (intraluminales). Pour les interventions par laparoscopie, voir les sections Mises en garde et précautions et Mode d'emploi de ce médicament.

#### Ingrédients médicinaux :

Ce produit est une colle de fibrine humaine, fournie dans un emballage contenant les deux composantes appelées protéine humaine coagulable et thrombine.

### Ingrédients non médicinaux :

La composante protéine humaine coagulable contient les ingrédients non médicinaux suivants :

Chlorhydrate d'arginine  
Chlorure de calcium  
Chlorure de sodium  
Citrate de sodium  
Eau pour injection  
Glycine

La composante thrombine contient les ingrédients non médicinaux suivants :

Acétate de sodium  
Albumine humaine  
Chlorure de calcium  
Eau pour injection  
Mannitol

### Formes posologiques :

EVICEL est offert en trousse de 2 x 1 ml, 2 x 2 ml ou 2 x 5 ml, chacune contenant une fiole de protéine humaine coagulable et une fiole de thrombine sous forme de solutions congelées et stériles, ayant l'aspect d'une masse opaque, de couleur blanche à légèrement jaunâtre. La préparation décongelée est claire et incolore à légèrement jaunâtre.

La composante protéine humaine coagulable contient de 50 à 90 mg/ml de protéines coagulables. La composante thrombine contient de 800 à 1200 UI/ml de thrombine humaine.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **MISES EN GARDE**

Réservé à l'usage topique. Ne pas administrer par voie intravasculaire.

Le risque de transmission d'une infection ne peut être totalement exclu lorsque des produits médicinaux préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés à des patients.

Des cas d'embolie gazeuse menaçant le pronostic vital/mortelle sont survenus lors de l'utilisation de dispositifs de vaporisation à régulateur de pression pour appliquer les colles de fibrine dont EVICEL. Ces manifestations semblent être liées à l'utilisation du dispositif de vaporisation à une pression plus élevée que celle recommandée et/ou à une très faible distance de la surface du tissu. Pour réduire le risque d'embolie gazeuse pouvant menacer le pronostic vital, vaporiser EVICEL au moyen de CO<sub>2</sub> sous pression seulement.

Demandez l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien avant d'utiliser EVICEL si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, même des médicaments en vente libre.

Les données sont trop limitées pour établir l'innocuité et l'efficacité d'EVICEL chez les enfants.

Les données disponibles ne sont pas suffisantes pour déterminer si l'utilisation d'EVICEL pendant la grossesse, le travail, l'accouchement ou l'allaitement présente des risques. Toutefois, puisqu'EVICEL est utilisé pendant une intervention chirurgicale, vous devriez discuter des risques globaux de l'intervention avec votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

En raison de la possibilité de la survenue d'une embolie gazeuse, le médecin pourrait surveiller les

variations de la tension artérielle, du pouls, de la saturation en oxygène et du CO<sub>2</sub> de fin d'expiration lors de la vaporisation d'EVICEL.

#### **Utilisation comme adhésif tissulaire, en endoscopie ou pour des anastomoses gastro-intestinales.**

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes pour étayer l'usage de ce produit comme adhésif tissulaire, ou pour l'application par voie endoscopique dans le traitement des saignements ou les anastomoses gastro-intestinales.

#### **Utilisation en neurochirurgie**

Comme l'utilisation d'EVICEL dans les interventions suivantes n'a pas fait l'objet d'études, aucune information n'est disponible pour démontrer que le produit serait efficace dans ces situations :

- Coller les tissus ensemble ou fixer des greffons ou des implants duraux;
- Interventions chirurgicales au cerveau pour fermer l'enveloppe du cerveau (dure-mère) de façon étanche;
- Sceller les tissus durant les interventions transsphénoïdales (par le nez) et otoneurochirurgicales (par l'oreille);
- On ignore si la radiothérapie dans la semaine suivant une intervention chirurgicale pourrait affecter l'efficacité de la colle de fibrine lorsqu'on l'utilise pour assurer l'étanchéité de la ligne de suture pendant une intervention de neurochirurgie.

### **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Aucune étude officielle n'a été menée sur les interactions. À l'instar des produits comparables ou des solutions de thrombine, le produit peut être dénaturé en cas d'exposition à des solutions contenant de l'alcool, de l'iode ou des métaux lourds (p. ex., les solutions antiseptiques). Ces substances devraient être éliminées autant que possible avant l'application du produit.

### **UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

Dose habituelle : Le médecin en charge de votre traitement vous administrera EVICEL pendant la chirurgie.

Le médecin appliquera EVICEL goutte à goutte ou le vaporisera sur le tissu à vif pendant l'intervention en utilisant un dispositif d'application. Ce dispositif permet d'appliquer une quantité égale des deux composantes d'EVICEL simultanément et de garantir qu'elles se mélangent uniformément, ce qui est important pour que la colle agisse de façon optimale. Lors de la vaporisation d'EVICEL, votre médecin surveillera la distance et la pression de vaporisation pour qu'elles soient conformes à celles recommandées par le fabricant (voir le tableau à la section Méthode d'application par vaporisation).

La quantité d'EVICEL qu'il convient d'appliquer dépend de la surface de tissu à traiter pendant l'intervention. Le produit doit être appliqué goutte à goutte sur le tissu ou vaporisé en infimes quantités (de 0,1 à 0,2 ml par vaporisation), de manière à obtenir une couche fine et uniforme. Si l'application d'une seule couche d'EVICEL n'arrête pas complètement l'hémorragie, une deuxième couche peut être appliquée.

## **EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Comme tous les médicaments, EVICEL peut causer des effets secondaires. Toutefois, ces effets ne surviennent pas chez tous les patients.

EVICEL est une colle de fibrine. Les colles de fibrine en général peuvent, dans de rares cas (de 1 à 10 patients sur 10 000), causer une réaction allergique. Si vous faites une réaction allergique, vous pourriez présenter un ou plusieurs des symptômes suivants : éruption cutanée, urticaire ou plaques d'urticaire, serrement de poitrine, frissons, bouffées vasomotrices, maux de tête, baisse de la tension artérielle, léthargie, nausées, agitation, augmentation de la fréquence cardiaque, picotements, vomissements ou respiration sifflante. Aucune réaction allergique n'a été signalée à ce jour chez les patients traités par EVICEL.

En théorie, il est également possible que vous fabriquiez des anticorps dirigés contre EVICEL, ce qui pourrait compromettre la coagulation du sang.

Des effets indésirables pour lesquels un lien de causalité avec l'application d'EVICEL n'a pu être exclu ont été observés dans les études cliniques menées sur EVICEL. Certains patients ayant subi une chirurgie abdominale ont présenté un abcès, tandis que quelques cas d'occlusion du greffon ayant nécessité une nouvelle intervention après une chirurgie vasculaire ont été signalés. Voici certains des effets indésirables signalés dans l'essai clinique sur la neurochirurgie : méningite, accumulation de sang et accumulation de liquide céphalorachidien dans les cavités du cerveau.

Si vous ne vous sentez pas bien, dites-le immédiatement à votre médecin, même si vos symptômes sont différents de ceux décrits ci-dessus.

Si vous notez un autre effet secondaire, signalez-le à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Garder congelé à une température  $\leq -18^{\circ}\text{C}$ . Ne pas utiliser EVICEL au-delà de la date de péremption imprimée sur l'emballage.

Les fioles doivent être entreposées en position verticale, dans leur emballage, à l'abri de la lumière.

Si le produit est décongelé, ne pas le recongeler. Une fois le produit décongelé, il faut inscrire la date de décongélation sur l'emballage. Une fois décongelées, les fioles non ouvertes peuvent être entreposées :

- à une température comprise entre 2 et 8 °C pendant une période allant jusqu'à 30 jours ou
- pendant une période allant jusqu'à 24 heures à température ambiante, dans leur emballage

Le produit décongelé doit être utilisé dans les 30 jours suivant la date de décongélation ou avant la date de péremption du produit, selon la première de ces deux éventualités.

Le produit doit être utilisé immédiatement après son aspiration dans le dispositif d'application.

## **DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1 866 234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1 866 678-6789
  - par la poste au : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701E  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada au [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

*REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

## **POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.omrix.com> ou en communiquant avec le service à la clientèle d'Ethicon au 1 800 268-5577.

### **Fabriqué par :**

Omrix Biopharmaceuticals Ltd.  
MDA Blood Bank,  
Sheba Hospital, Ramat-Gan  
POB 888, Kiryat Ono 5510801  
ISRAËL

### **Importé et distribué au Canada par :**

Produits médicaux Johnson & Johnson,  
une division de Johnson & Johnson Inc.,  
Markham (Ontario) L3R 0T5  
CANADA

Ce dépliant a été préparé par Omrix Biopharmaceuticals Ltd.

Dernière révision : août 2015