

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

VISTASEAL^{MC}

Colle de fibrine (humaine)

Solutions stériles congelées, fibrinogène humain (80 mg/mL) et
thrombine humaine (500 UI/mL), à usage topique

Trousse de colle de fibrine (Ph. Eur.)

Agent hémostatique, code ATC : B02BC30 (antihémorragique, hémostatique topique)

Fabriqué par :
Instituto Grifols, S.A.
Can Guasc, 2 – Parets del Vallès
08150 Barcelone
Espagne

Distribué par :
Johnson & Johnson Medical Products
200 Whitehall Drive
Markham (Ontario)
L3R 0T5
Canada

Date d'autorisation initiale :
25 mars 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 239016

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Sans objet.

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.4 Administration	5
5 SURDOSAGE.....	11
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	12
7.1 Populations particulières	13
7.1.1 Femmes enceintes	13
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	13
7.1.3 Enfants.....	14
7.1.4 Personnes âgées.....	14
8 EFFETS INDÉSIRABLES	14
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	14
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	14
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	18
8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	18
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	19

9.4	Interactions médicament-médicament	19
9.5	Interactions médicament-aliment	19
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	19
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	19
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
10.1	Mode d'action	19
10.2	Pharmacodynamie	19
10.3	Pharmacocinétique	19
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	20
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	20
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	21
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	21
14	ESSAIS CLINIQUES.....	22
14.1	Plan et caractéristiques démographiques de l'étude	22
14.2	Résultats de l'étude.....	25
15	MICROBIOLOGIE.....	26
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	26
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	27

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

VISTASEAL (colle de fibrine [humaine]) est indiqué chez l'adulte comme traitement adjuvant en chirurgie pour favoriser l'hémostase et comme adjuvant à la suture en chirurgie vasculaire, lorsque les techniques habituelles sont insuffisantes.

VISTASEAL est efficace chez les patients sous héparine.

1.1 Enfants

D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de VISTASEAL n'ont pas été établies chez les enfants (< 18 ans). Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées

Les données des études cliniques ne révèlent aucune différence sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité entre les patients âgés (> 65 ans) et les patients plus jeunes.

2 CONTRE-INDICATIONS

- VISTASEAL est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète, voir 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- VISTASEAL ne doit pas être appliqué par voie intravasculaire.
- VISTASEAL ne doit pas être utilisé pour le traitement des saignements artériels sévères ou abondants.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- Des complications thromboemboliques engageant le pronostic vital peuvent survenir si VISTASEAL est administré par voie intravasculaire (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire).
- VISTASEAL est fabriqué à partir d'un pool de plasma humain pouvant contenir des agents infectieux, comme des virus, qui peuvent causer des maladies (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- VISTASEAL doit être appliqué uniquement par des professionnels de la santé expérimentés ayant suivi une formation sur l'utilisation du produit (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Précautions concernant l'application).

- VISTASEAL est uniquement destiné à un usage topique. Ne pas appliquer par voie intravasculaire.
- Avant d'appliquer VISTASEAL, il faut sécher la surface de la plaie par les techniques classiques, par exemple, application intermittente de compresses ou de tampons, utilisation de dispositifs d'aspiration (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- Le volume de VISTASEAL à appliquer et la fréquence d'application doivent toujours être adaptés aux besoins cliniques sous-jacents du patient.
- La dose à appliquer dépend de différents facteurs, à savoir (sans s'y limiter) le type d'intervention chirurgicale, l'étendue de la surface à traiter et le mode d'application prévu, ainsi que le nombre d'applications.
- En pulvérisant VISTASEAL, positionner l'embout du pulvérisateur sans air à une distance d'au moins 2 cm de la surface de tissu visible.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes : L'application du produit doit être adaptée par le médecin traitant. Dans les études cliniques, les posologies individuelles varient généralement de 0,3 à 12 mL. Des volumes plus importants pourraient être nécessaires pendant des interventions chirurgicales autres que celles décrites dans les études cliniques.

Le volume initial de produit à appliquer sur une zone anatomique donnée ou une surface cible doit être suffisant pour couvrir entièrement d'une mince couche (épaisseur de 1 mm) la zone d'application prévue. L'application peut être répétée au besoin.

Le tableau 1 donne la surface approximative pouvant être couverte par chacun des formats de la trousse de VISTASEAL.

Tableau 1. Surface couverte

Format de la trousse de VISTASEAL	Surface (cm ²) couverte par l'application par pulvérisation ou en goutte-à-goutte (couche d'une épaisseur de 1 mm)
2 mL	16 - 22
4 mL	32 - 44
6 mL	48 - 66
10 mL	80 - 110

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucun ajustement posologique n'est requis pour les patients de 65 ans et plus.

4.4 Administration

Appliquer VISTASEAL à l'aide de l'applicateur double fourni en utilisant le porte-seringue et le piston fournis. D'autres embouts d'applicateurs VISTASEAL pour un usage spécifique de ce produit (p. ex., dispositif utilisé en chirurgie laparoscopique) peuvent également être utilisés. En cas d'utilisation de l'applicateur double fourni, suivre les instructions ci-dessous. En cas d'utilisation d'autres embouts d'applicateur VISTASEAL, suivre le mode d'emploi fourni avec les embouts.

Le produit doit seulement être appliqué selon le mode d'emploi et au moyen des dispositifs recommandés.

Instructions pour la préparation du produit

Sortir la boîte du congélateur, l'ouvrir et sortir les deux plaquettes.

Placer la plaquette contenant l'applicateur double à température ambiante jusqu'à ce que la colle de fibrine soit prête à être utilisée.

A. Décongélation

Décongélation à température ambiante (méthode à privilégier)

Décongeler la plaquette contenant les seringues préremplies VISTASEAL à température ambiante en suivant les étapes ci-dessous :

1. Placer la plaquette contenant le porte-seringue avec seringues préremplies sur un plan de travail à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C)
 - pendant environ 70 minutes pour les présentations de 2 mL et de 4 mL,
 - pendant environ 90 minutes pour les présentations de 6 mL et de 10 mL.

Après la décongélation, il n'est pas nécessaire de chauffer le produit pour l'utiliser.

Après la décongélation, les solutions doivent être limpides à légèrement opalescentes et incolores à jaunâtre. Ne pas utiliser des solutions troubles ou contenant des particules.

Conservation après la décongélation :

Après la décongélation, la trousse contenant le porte-seringue avec seringues préremplies VISTASEAL et l'applicateur double peut être conservée au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C pendant une période maximale de 48 heures avant son utilisation ou à la température ambiante (entre 20 °C et 25 °C) pendant une période maximale de 24 heures s'il demeure dans son emballage d'origine fermé. Après l'ouverture des plaquettes, utiliser VISTASEAL immédiatement et jeter toute solution non utilisée.

Ne pas recongeler après la décongélation.

Instructions pour le transfert :

1. Une fois le produit décongelé, retirer la plaquette du plan de travail à température ambiante ou du réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.
2. Ouvrir la plaquette et remettre le porte-seringue avec seringues préremplies VISTASEAL à une deuxième personne pour transfert sur le champ stérile. L'extérieur de la plaquette ne doit pas entrer en contact avec le champ stérile. Voir la figure 1.



Figure 1

Bain-marie stérile (décongélation rapide)

Décongeler les seringues préremplies VISTASEAL enveloppées dans le champ stérile dans un bain-marie stérile thermostatique à une température ne dépassant pas 37 °C en suivant les étapes ci-dessous :

REMARQUE : le produit doit être utilisé immédiatement après l'ouverture des plaquettes VISTASEAL. Utiliser une technique stérile pour prévenir tout risque de contamination due à une manipulation incorrecte et suivre exactement les étapes ci-dessous. Ne pas retirer les capuchons Luer des seringues avant que la décongélation soit terminée et que l'applicateur double soit prêt à être fixé.

1. Ouvrir la plaquette et remettre le porte-seringue avec seringues préremplies VISTASEAL à une deuxième personne pour transfert sur le champ stérile. L'extérieur de la plaquette ne doit pas entrer en contact avec le champ stérile. Voir la figure 1.
2. Placer le porte-seringue avec seringues préremplies directement dans le bain-marie stérile en veillant à ce qu'il soit complètement immergé. Voir la figure 2.
3. À 37 °C, le temps nécessaire est d'environ 5 minutes pour les présentations de 2 mL, 4 mL, 6 mL et 10 mL, mais le produit ne doit pas être laissé à cette température pendant plus de 10 minutes. La température du bain-marie ne doit pas dépasser 37 °C.
4. Après la décongélation, sécher le porte-seringue avec seringues préremplies à l'aide d'une compresse de gaze stérile.

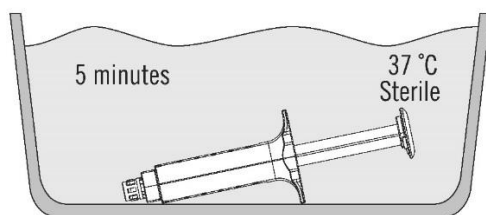


Figure 2

Après la décongélation, les solutions doivent être limpides à légèrement opalescentes et incolores à jaunâtre. Ne pas utiliser des solutions troubles ou contenant des particules.

Utiliser VISTASEAL immédiatement et jeter toute solution non utilisée.

B. Instructions pour le branchement

1. Ouvrir la plaquette et remettre l'applicateur double VISTASEAL et deux embouts pulvérisateurs sans air supplémentaires à une deuxième personne pour transfert sur le champ stérile. L'extérieur de la plaquette ne doit pas entrer en contact avec le champ stérile.
2. Tenir le porte-seringue VISTASEAL en pointant vers le haut les capuchons Luer des seringues. Voir la figure 3.
3. Dévisser et jeter les capuchons Luer des seringues de fibrinogène et de thrombine. Voir la figure 3.

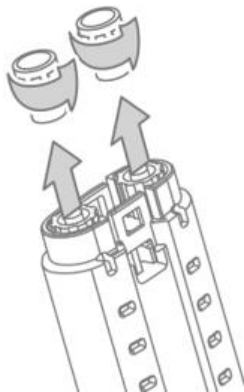


Figure 3

4. Tenir le porte-seringue en pointant les capuchons Luer vers le haut. Pour éliminer les bulles d'air présentes dans les seringues, tapoter doucement le côté du porte-seringue une ou deux fois tout en le tenant en position verticale et appuyer légèrement sur le piston pour expulser l'air. Voir la figure 4.

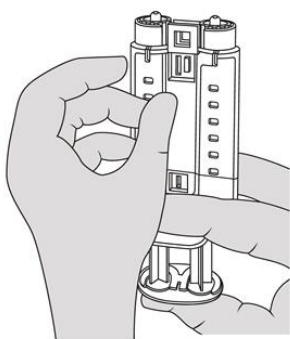


Figure 4

5. Fixer l'applicateur double. Voir la figure 5.

REMARQUE : ne pas appuyer sur le piston en fixant l'applicateur double ou avant l'utilisation prévue, car les deux composants biologiques se mélangeraient prématurément dans l'embout pulvérisateur sans air et formeraient un caillot de fibrine empêchant l'application du produit. Voir la figure 6.

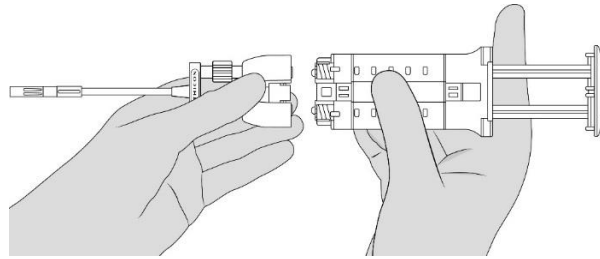


Figure 5

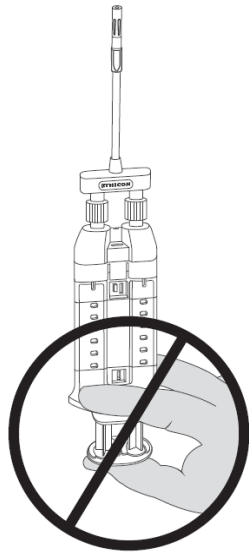


Figure 6

6. Serrer les raccords Luer-Lock et s'assurer que l'applicateur double est fixé fermement. Le dispositif est maintenant prêt à être utilisé.

Application

En pulvérisant VISTASEAL, positionner l'embout du pulvérisateur sans air à une distance d'au moins 2 cm de la surface de tissu visible.

Application par pulvérisation

1. Tenir l'applicateur double et le courber dans la position souhaitée. L'embout conservera sa forme.

2. Positionner l'embout pulvérisateur sans air à une distance d'au moins 2 cm du tissu cible. Exercer une pression ferme et régulière sur le piston pour pulvériser la colle de fibrine. Augmenter la distance en conséquence pour obtenir la couverture souhaitée de la zone cible.
3. Si l'application est arrêtée pour une quelconque raison, changer l'embout pulvérisateur sans air. Pour cela, retirer le dispositif du patient et dévisser l'embout pulvérisateur sans air. Voir la figure 7. Placer l'embout pulvérisateur sans air usagé à distance des embouts de rechange. Nettoyer l'extrémité de l'applicateur à l'aide d'une compresse de gaze stérile sèche ou humide. Brancher ensuite un nouvel embout pulvérisateur sans air fourni dans la boîte et s'assurer qu'il est fixé fermement avant l'utilisation.

REMARQUE : le voyant rouge ne sera pas visible si l'embout pulvérisateur sans air est branché correctement. Voir la figure 8.

REMARQUE : ne pas continuer à appuyer sur le piston pour essayer d'éliminer le caillot de fibrine dans l'embout pulvérisateur sans air, sinon l'applicateur peut devenir inutilisable.

REMARQUE : ne pas découper l'applicateur double pour éviter d'exposer le câble interne.

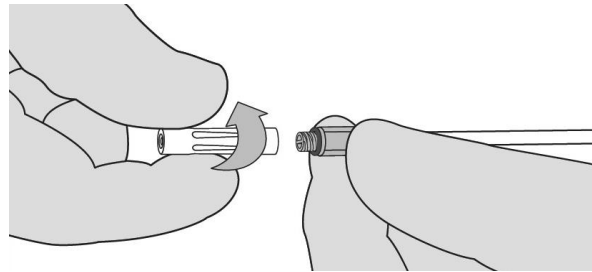


Figure 7

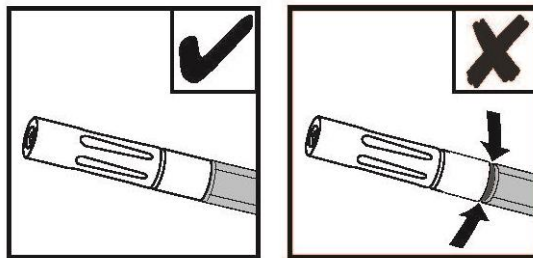


Figure 8

Application en goutte-à-goutte

1. Retirer l'embout pulvérisateur sans air de l'embout de pulvérisation et de goutte-à-goutte en le dévissant. Voir la figure 7.
2. Tenir l'embout de goutte-à-goutte et le courber dans la position souhaitée. L'embout conservera sa forme.
3. Pendant l'application en goutte-à-goutte, maintenir l'extrémité de l'embout de goutte-à-goutte le plus près possible de la surface du tissu, sans toucher le tissu pendant l'application.

- Déposer les gouttes l'une après l'autre sur la surface à traiter. Pour éviter une coagulation non contrôlée, laisser les gouttes se détacher l'une de l'autre et de l'extrémité de l'embout de goutte-à-goutte.

REMARQUE : ne pas rebrancher un embout de goutte-à-goutte usagé après l'avoir retiré de l'adaptateur; sinon, un caillot peut se former à l'intérieur de l'embout et l'applicateur peut devenir inutilisable.

5 SURDOSAGE

Appliquer seulement la quantité nécessaire de VISTASEAL pour atteindre l'hémostase afin d'éviter toute formation de tissu de granulation en excès et pour assurer une absorption graduelle de la colle de fibrine. Une épaisseur excessive peut nuire au processus de cicatrisation de la plaie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Précautions concernant l'application).

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pour faciliter la traçabilité des médicaments biologiques, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de noter le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif), ainsi que d'autres indicateurs propres au produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 2. Formes pharmaceutiques, concentrations/teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ concentration/teneur/ composition	Ingrédients non médicinaux	
Topique	Solutions stériles congelées de fibrinogène humain à 80 mg/mL et de thrombine humaine à 500 UI/mL, chacune dans des seringues préremplies de 1 mL, de 2 mL, de 3 mL ou de 5 mL	Seringue de fibrinogène humain : arginine, chlorure de sodium, citrate de sodium dihydraté, glutamate monosodique, L-isoleucine, eau pour injection	Seringue de thrombine humaine : albumine humaine, chlorure de calcium, chlorure de sodium, glycine, eau pour injection

VISTASEAL est offert en trousse à usage unique de 2, de 4, de 6 ou de 10 mL, contenant chacune deux seringues préremplies (en verre de type 1) munies d'un bouchon en caoutchouc et fixées sur un porte-seringue. Les deux seringues renferment respectivement 1, 2, 3 ou 5 mL d'une solution stérile congelée de fibrinogène humain et de thrombine humaine. Une fois décongelées, les deux solutions sont limpides ou légèrement opalescentes et incolores ou jaunâtres. VISTASEAL ne contient aucun agent de conservation.

Un applicateur double avec deux embouts pulvérisateurs sans air supplémentaires est fourni avec le produit pour l'application par pulvérisation ou en goutte-à-goutte. Les embouts pulvérisateurs sans air sont radio-opaques. Voir la figure 9.

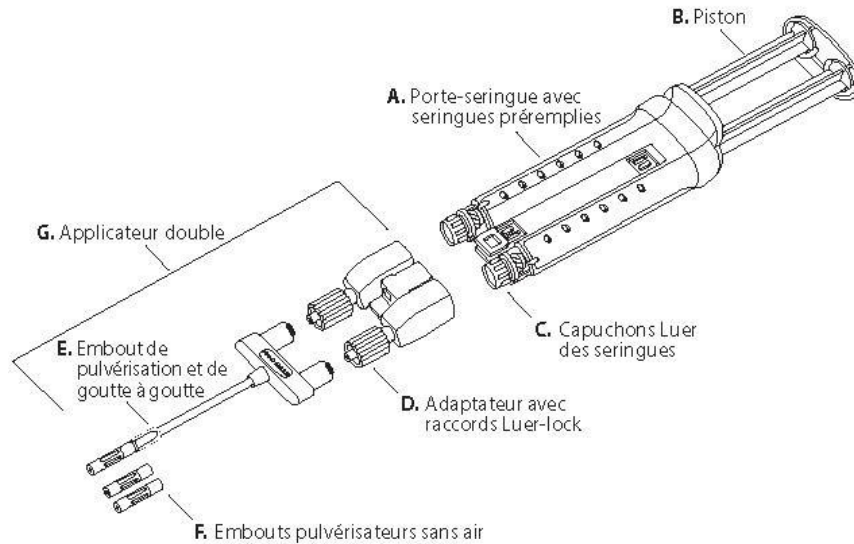


Figure 9

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.

Ce produit est fabriqué à partir d'importants pools de plasma humain. Par conséquent, il pourrait contenir des agents pathogènes pouvant provoquer des maladies virales ou autres de nature indéterminée.

Généralités

Pour réduire le risque de transmission d'agents infectieux par VISTASEAL, on effectue des tests chez les donneurs de plasma pour déterminer s'ils ont déjà été exposés à certains virus ou s'ils présentent certaines infections virales et on procède à l'inactivation et/ou à l'élimination de certains virus. Les mesures prises sont jugées efficaces contre les virus enveloppés tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B et le virus de l'hépatite C, ainsi que contre le virus de l'hépatite A, un virus non enveloppé (voir 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES, Inactivation virale).

Malgré ces mesures, il subsiste tout de même un risque de transmission de maladies par VISTASEAL. Les mesures prises pourraient être inefficaces contre les virus non enveloppés tels que le parvovirus B19. L'infection par le parvovirus B19 peut être grave pour les femmes enceintes (infection fœtale) et les personnes immunodéprimées ou présentant une érythropoïèse accrue (p. ex., en cas d'anémie hémolytique). Il existe aussi une possibilité que VISTASEAL renferme des agents infectieux inconnus.

Des signes et/ou symptômes de certaines infections virales pourraient se manifester chez les patients qui reçoivent VISTASEAL. Les médecins et les autres professionnels de la santé doivent signaler à Grifols Canada Ltée (1-866-482-5226) et à Santé Canada TOUTE infection qui, à l'avis d'un médecin, peut être

liée à l'utilisation du produit (*voir RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS, Déclaration des effets secondaires*).

Précautions concernant l'application

VISTASEAL doit être préparé et utilisé uniquement selon le mode d'emploi et au moyen des dispositifs recommandés. Lorsque des embouts accessoires sont utilisés, il faut suivre leur mode d'emploi.

Avant d'utiliser VISTASEAL, il faut veiller à protéger suffisamment (couvrir) les parties du corps voisines de la zone d'application pour éviter une adhésion des tissus à des endroits non souhaités.

VISTASEAL doit être appliqué en couche mince. Une épaisseur excessive du caillot peut nuire au processus de cicatrisation de la plaie.

VISTASEAL ne doit être appliqué par pulvérisation que s'il est possible d'établir avec précision la distance entre l'embout pulvérisateur sans air et la surface du tissu.

Il n'existe aucune donnée pertinente pour étayer l'utilisation de ce produit en tant que colle tissulaire, en neurochirurgie, en application par un endoscope souple pour le traitement des hémorragies ou dans les anastomoses gastro-intestinales.

Appareil cardiovasculaire

L'injection intravasculaire accidentelle de VISTASEAL pourrait entraîner un accident thromboembolique et une coagulation intravasculaire disséminée.

Système immunitaire

Comme avec tout produit protéique, des réactions d'hypersensibilité de type allergique sont possibles. Les signes de réactions d'hypersensibilité sont notamment : urticaire, urticaire généralisée, oppression thoracique, sibilances, hypotension et anaphylaxie. En cas de survenue de ces symptômes, l'administration doit être arrêtée immédiatement. En cas de choc, le traitement médical usuel d'un choc doit être mis en œuvre.

La formation d'anticorps dirigés contre les composants de la colle de fibrine peut être observée dans de rares cas.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de VISTASEAL chez les femmes enceintes. Aucune étude sur les effets de VISTASEAL sur la reproduction animale n'a été menée. On ne sait pas si VISTASEAL peut porter atteinte au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut entraver la capacité de procréer. Par conséquent, le produit ne doit être administré chez les femmes enceintes qu'en cas de nécessité absolue. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités (agents infectieux).

7.1.2 Femmes qui allaitent

Il n'existe aucune donnée sur la présence de VISTASEAL dans le lait maternel humain, les effets chez les nourrissons allaités et les effets sur la production de lait. Les bienfaits de l'allaitement pour le développement et la santé du nourrisson doivent être soupesés en regard du besoin clinique d'administrer VISTASEAL à la mère ainsi que des effets indésirables possibles de VISTASEAL ou de la maladie sous-jacente de la mère pour le nourrisson allaité.

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de VISTASEAL chez les enfants n'ont pas été établies. Sur les 500 sujets qui ont reçu VISTASEAL pendant les essais cliniques, 11 étaient des enfants. Parmi ces 11 enfants, 5 étaient âgés de moins de 2 ans, 5 étaient âgés de 2 à 11 ans et 1 était un adolescent âgé de 15 ans. Seul l'adolescent était inclus dans l'évaluation de l'efficacité.

7.1.4 Personnes âgées

Au cours des essais cliniques, 172 sujets âgés de 65 ans et plus ont reçu VISTASEAL. Aucune différence d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents signalés au cours des essais cliniques étaient les nausées, une douleur liée à l'intervention et le prurit.

Les effets indésirables les plus graves survenus au cours des essais cliniques étaient les suivants : abcès abdominal et hépatique, déhiscence d'une plaie abdominale, cellulite, test parvovirus B19 positif, péritonite, infection de plaie postopératoire, fuite biliaire postopératoire (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Précautions concernant l'application*), embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire*).

Comme c'est le cas avec n'importe quel produit à base de protéines, des réactions d'hypersensibilité de type allergique sont possibles.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Trois essais cliniques contrôlés par témoin actif, à répartition aléatoire et à simple insu ont été menés chez des patients subissant des interventions chirurgicales ouvertes non laparoscopiques au cours desquelles VISTASEAL a été administré au moyen d'applicateurs en goutte-à-goutte ou à pulvérisation Fibrijet®. Les traitements témoins étaient la compression manuelle pendant des interventions de chirurgie vasculaire périphérique (étude IG1101) ou la cellulose régénérée oxydée pendant des résections de parenchyme hépatique (étude IG1102) et des interventions chirurgicales sur des tissus mous, p. ex., chirurgie rétropéritonéale ou pelvienne, abdominoplasties ou mastopexies (étude IG1103).

VISTASEAL a été administré à 500 patients alors que les traitements témoins ont été administrés à 377 patients; les types d'interventions étaient les suivants : 26 % étaient des interventions de chirurgie vasculaire (greffes), 37 % étaient des interventions chirurgicales sur des tissus parenchymateux et 37 %

étaient des interventions chirurgicales sur des tissus mous. Dans l'ensemble des essais, l'âge moyen des patients était de 57 ans (min.-max : 0,3 à 86 ans); 87 % des patients étaient de race blanche, 49 % étaient de sexe féminin et 51 % de sexe masculin. Onze (11) patients étaient âgés de moins de 18 ans (voir 7.1.3 Enfants).

Dans le groupe VISTASEAL, 13 % des patients ont affiché au moins un effet indésirable, comparativement à 8 % des patients du groupe témoin ayant reçu la cellulose régénérée oxydée et à 5 % des patients du groupe ayant reçu la compression manuelle.

Les tableaux 3 à 5 résument les effets indésirables des médicaments survenus chez au moins 1 % des patients de chaque étude.

Tableau 3. Effets indésirables survenus chez au moins 1 % des sujets dans le cadre d'interventions de chirurgie vasculaire

INTERVENTION CHIRURGICALE Terme privilégié de MedDRA	VISTASEAL	Compression manuelle
<u>CHIRURGIE VASCULAIRE (étude IG1101)</u>	N = 168 n (%)	N = 57 n (%)
Douleur lors d'une intervention	4 (2,4)	1 (1,8)
Nausée	2 (1,2)	0
Pyrexie	2 (1,2)	0
Complication liée à une greffe vasculaire	2 (1,2)	0
Test parvovirus B19 positif	2 (1,2)	0
Rétention urinaire	2 (1,2)	0
Coagulopathie	0	1 (1,8)
Sepsie	0	1 (1,8)
Infection des voies urinaires	0	1 (1,8)
Agitation	0	1 (1,8)

Tableau 4. Effets indésirables survenus chez au moins 1 % des sujets dans le cadre d'interventions sur des tissus parenchymateux

INTERVENTION CHIRURGICALE Terme privilégié de MedDRA	VISTASEAL	Cellulose régénérée oxydée
<u>INTERVENTIONS CHIRURGICALES SUR DES TISSUS PARENCHYMATEUX (étude IG1102)</u>	N = 163 n (%)	N = 162 n (%)
Douleur lors d'une intervention	2 (1,2)	2 (1,2)
Fuite biliaire postopératoire	2 (1,2)	0
Embolie pulmonaire	2 (1,2)	0
Thrombose veineuse profonde	2 (1,2)	0

Tableau 5. Effets indésirables survenus chez au moins 1 % des sujets dans le cadre d'interventions sur des tissus mous

INTERVENTION CHIRURGICALE Terme privilégié de MedDRA	VISTASEAL	Cellulose régénérée oxydée
<u>INTERVENTIONS CHIRURGICALES SUR DES TISSUS MOUS</u> <u>(étude IG1103)</u>	N = 169 n (%)	N = 158 n (%)
Douleur lors d'une intervention	4 (2,4)	4 (2,5)
Prurit	4 (2,4)	2 (1,3)
Nausée	4 (2,4)	1 (0,6)
Anémie	2 (1,2)	5 (3,2)
Insomnie	2 (1,2)	2 (1,3)
Hypertension	2 (1,2)	2 (1,3)
Leucocytose	2 (1,2)	1 (0,6)
Iléus	2 (1,2)	1 (0,6)
Temps de prothrombine allongé	2 (1,2)	1 (0,6)
Alanine aminotransférase augmentée	2 (1,2)	0
Aspartate aminotransférase augmentée	2 (1,2)	0
Hypercalcémie	2 (1,2)	0
Hypokaliémie	2 (1,2)	0
Hyponatrémie	2 (1,2)	0
Céphalée	2 (1,2)	0
Pyrexie	1 (0,6)	5 (3,2)
Constipation	1 (0,6)	3 (1,9)
Sibilances	1 (0,6)	2 (1,3)

Dans le cadre de l'essai sur les interventions de chirurgie vasculaire, 21/168 (12,5 %) patients du groupe VISTASEAL ont présenté un effet indésirable, comparativement à 3/57 (5,3 %) patients du groupe de compression manuelle.

Dans l'essai sur les interventions chirurgicales sur des tissus parenchymateux, 11/163 (6,7 %) patients du groupe VISTASEAL ont présenté un effet indésirable, comparativement à 3/162 (1,9 %) patients du groupe de cellulose régénérée oxydée.

Dans l'essai sur les interventions chirurgicales sur des tissus mous, 32/169 (18,9 %) patients du groupe VISTASEAL ont présenté un effet indésirable, comparativement à 24/158 (15,2 %) patients du groupe de cellulose régénérée oxydée.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques sont les suivants, par classe de système-organe :

- Affections hématologiques et du système lymphatique : anémie hémorragique, leucopénie, neutropénie.
- Affections cardiaques : fibrillation auriculaire, tachycardie, tachycardie ventriculaire.
- Affections oculaires : irritation conjonctivale.
- Affections gastro-intestinales : distension abdominale, pancréatite, nausée liée à une intervention, hématome rétropéritonéal, vomissements.
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : asthénie, frissons, hyperthermie, œdème périphérique, douleur, hématome au site de ponction vasculaire.
- Infections et infestations : abcès abdominal, cellulite, abcès hépatique, péritonite, infection de plaie postopératoire, infection de la plaie, infection au site d'incision, infection des voies urinaires, infection postopératoire, cellulite vaginale.
- Lésions, intoxications et complications d'interventions : déhiscence d'une plaie abdominale, contusion, érythème au site d'incision, douleur au site d'incision, hémorragie postopératoire, hypotension lors d'une intervention, thrombose de greffe vasculaire, plaie suintante.
- Investigations : test parvovirus B19 positif, temps de céphaline activée allongé, bilirubine sanguine augmentée, glucose sanguin augmenté, température augmentée, hématicrite diminué, hémoglobine diminuée, INR augmenté, transaminases augmentées, volume urinaire diminué, poids diminué, globules blancs augmentés.
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperglycémie, hyperkaliémie, hypoglycémie, hypomagnésémie.
- Affections musculosquettiques et du tissu conjonctif : dorsalgie, tuméfaction articulaire, extrémités douloureuses.
- Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) : myélome à plasmocytes.
- Affections du système nerveux : perturbation de l'attention, hypoesthésie, somnolence.
- Affections psychiatriques : anxiété.
- Affections du rein et des voies urinaires : spasme vésical, dysurie, insuffisance rénale, douleur urétrale, incontinence urinaire.
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : toux, dyspnée, flatulence, hypoxie, œdème laryngé, épanchement pleural, pleurésie, œdème pulmonaire, ronchi, sibilances.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : ecchymose, érythème, irritation cutanée, prurit.
- Affections vasculaires : hypotension.

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données d'études cliniques

Les variations par rapport aux valeurs initiales de l'hémogramme, des paramètres biochimiques sériques et des paramètres de coagulation ont été caractéristiques des interventions chirurgicales ouvertes, et aucune différence notable n'a été observée entre les groupes de traitement à cet égard.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude en bonne et due forme n'a été menée sur les interactions avec VISTASEAL.

9.4 Interactions médicament-médicament

VISTASEAL peut être dénaturé par des solutions contenant de l'alcool, de l'iode ou des métaux lourds (solutions antiseptiques par exemple). Ces substances doivent être éliminées au maximum avant l'application du produit.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les plantes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

VISTASEAL est une colle de fibrine à deux composants, soit une solution stérile de fibrinogène humain (composant 1) et une solution stérile de thrombine humaine et de chlorure de calcium (composant 2), qui génèrent un caillot de fibrine réticulé dans un processus recréant la dernière phase de la coagulation sanguine humaine. La thrombine convertit le fibrinogène en monomères de fibrine et en fibrinopeptides. Les monomères de fibrine s'agrègent et forment un caillot de fibrine qui stoppe le saignement. Le facteur XIIIa endogène, forme du facteur XIII activée par la thrombine, stabilise la fibrine. Les ions calcium sont nécessaires à la fois pour la transformation du fibrinogène et la stabilisation de la fibrine.

Au fur et à mesure que la plaie cicatrise, la plasmine induit une augmentation de l'activité fibrinolytique et débute alors la décomposition de la fibrine en ses produits de dégradation.

10.2 Pharmacodynamie

Il n'existe aucune donnée pharmacodynamique pertinente sur la colle de fibrine (humaine).

10.3 Pharmacocinétique

La colle de fibrine (humaine) est métabolisée de la même façon que la fibrine endogène par fibrinolyse et phagocytose. Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée sur la colle de fibrine (humaine).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver VISTASEAL au congélateur (à une température égale ou inférieure à -18 °C). La chaîne du froid ne doit pas être interrompue jusqu'à l'utilisation. Conserver la plaquette stérilisée dans la boîte à l'abri de la lumière.

Décongeler avant l'utilisation. Après la décongélation, ne pas recongeler. Après la décongélation, le produit peut être conservé au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C pendant une période maximale de 48 heures avant son utilisation ou à la température ambiante (entre 20 °C et 25 °C) pendant une période maximale de 24 heures s'il demeure dans son emballage d'origine fermé. Après l'ouverture de la plaquette, VISTASEAL doit être utilisé immédiatement.

Ne pas utiliser le produit après la date de péremption imprimée sur les étiquettes de la boîte et du contenant. Jeter le produit si l'emballage est endommagé.

Toute portion de solution restante et tous les déchets doivent être jetés conformément à la réglementation locale en vigueur.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : colle de fibrine (humaine)

Nom chimique : fibrinogène humain
thrombine humaine

Masse moléculaire : fibrinogène humain : 330 kDa
thrombine humaine : 39 kDa

Propriétés physicochimiques : solutions stériles congelées photosensibles et thermolabiles

Caractéristiques du produit :

Le matériau à partir duquel les composants fibrinogène et thrombine de VISTASEAL (colle de fibrine [humaine]) sont fabriqués provient de pools de plasma humain provenant de centres de collecte de plasma approuvés par la FDA aux États-Unis.

Le fibrinogène humain est obtenu de la fraction I du fractionnement du plasma humain selon un procédé fondé sur la méthode de Cohn. La suspension clarifiée de la fraction I est soumise à un traitement par solvant-détergent puis précipitée à plusieurs reprises par l'ajout de glycine. Les étapes suivantes consistent en une nanofiltration sur filtres de 35 nm et de 20 nm et en une ultrafiltration pour l'échange des composés ioniques ainsi que pour l'ajustement de la préparation et de la concentration finale.

La thrombine humaine est tirée du concentré de complexe prothrombique capté par échange d'ions sur résine à partir du surnageant de la fraction I obtenu dans le même processus de fractionnement du plasma. L'activation de la thrombine contenue dans l'éluat du complexe prothrombine se fait par incubation sous l'action catalytique du gluconate et du calcium. Le produit est ensuite soumis à un traitement par solvant-détergent. Les étapes subséquentes font intervenir une adsorption et une purification par échange de cations sur résine, une diafiltration et une double nanofiltration sur deux filtres de 15 nm montés en série.

Les solutions principales de fibrinogène et de thrombine sont soumises à une filtration stérile avant d'être versées, dans des conditions aseptiques, dans les seringues qui sont par la suite conditionnées, stérilisées et congelées.

Inactivation virale

VISTASEAL est préparé à partir de plasma humain. Les produits ainsi préparés peuvent contenir des agents infectieux, tels des virus, susceptibles de causer des maladies. Pour réduire le risque de transmission d'agents infectieux, on effectue des tests chez les donneurs de plasma pour déterminer s'ils ont déjà été exposés à certains virus ou s'ils présentent certaines infections virales. Le processus de production comporte aussi des étapes visant à inactiver et/ou à éliminer les virus.

Le plasma utilisé pour la fabrication de VISTASEAL provient de donneurs américains et a été recueilli dans des centres approuvés par la Food and Drug Administration des États-Unis. Il est systématiquement examiné et doit au minimum être non réactif ou négatif au test des acides nucléiques

(TAN) pour l'antigène de surface du virus de l'hépatite B, les anticorps des virus de l'hépatite C, du VIH-1 et du VIH-2, ainsi que pour les virus des hépatites B et C et le VIH-1. Le test parvovirus B19 est effectué sur des mini-pools pour s'assurer que la concentration d'ADN du parvovirus B19 n'excède pas $1,0 \times 10^4$ UI/mL dans le pool du plasma qui entre dans la fabrication du produit.

Trois procédés distincts ont été validés pour inactiver/éliminer efficacement les virus enveloppés et non enveloppés au cours du processus de fabrication du fibrinogène (humain) : traitement par un solvant-détergent, précipitation à la glycine et nanofiltration sur filtres de 35 et de 20 nm.

Quatre procédés distincts ont été validés pour inactiver/éliminer efficacement les virus enveloppés et non enveloppés au cours du processus de fabrication de la thrombine humaine : précipitation de la fraction I, traitement par un solvant-détergent, chromatographie échangeuse de cations et double nanofiltration sur filtre de 15 nm.

La capacité du processus de fabrication tant du fibrinogène humain que de la thrombine humaine d'éliminer et/ou d'inactiver les virus enveloppés et non enveloppés a été validée par des études de laboratoire réalisées sur un modèle réduit du processus après l'ajout des virus énumérés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6. Virus employés pour valider l'élimination/l'inactivation de virus

Virus employés dans les études par ajout	Virus modèle pour
Virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1)	VIH-1 et VIH-2 (virus à ARN enveloppés)
Virus de la diarrhée virale des bovins (VDVB)	Flavivirus : virus de l'hépatite C et VNO (virus à ARN enveloppés)
Virus du Nil occidental (VNO)	
Virus de la pseudorange (VPR)	Virus de l'hépatite B et de l'herpès (virus à ADN enveloppés)
Virus de l'hépatite A (VHA)	VHA (virus à ARN non enveloppé)
Parvovirus porcin (PVP)	Parvovirus B19 humain (virus à ADN non enveloppé)

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

Trois études multicentriques prospectives de phase III, contrôlées et à répartition aléatoire ont été menées selon deux volets généraux identiques avec VISTASEAL au moyen d'applicateurs en goutte-à-goutte ou à pulvérisation FibriJet®. La distance séparant l'applicateur à pulvérisation et la surface ciblée était d'au moins 10 cm et la pression du gaz était réglée entre 1 et 1,75 bar.

La partie préliminaire (partie I) prévoyait le traitement en mode ouvert des 2 premiers patients répartis de façon aléatoire aux groupes de traitement (à l'exception de la compression manuelle) de chaque centre afin que les équipes participant à l'essai puissent se familiariser avec l'application de VISTASEAL et les techniques peropératoires, de même qu'avec l'évaluation de l'innocuité. La partie principale (partie II) visait à évaluer l'innocuité et l'efficacité chez les patients répartis de façon aléatoire pour recevoir VISTASEAL ou un traitement témoin (compression manuelle ou cellulose régénérée oxydée). Dans les deux parties des essais, les patients subissaient une intervention chirurgicale non urgente, ouverte (non laparoscopique) au cours de laquelle un foyer de saignement cible d'intensité modéré était détecté. Un foyer de saignement cible était défini comme tel lorsque le chercheur (le chirurgien) jugeait

que les techniques chirurgicales habituelles (comme la suture, la ligature ou la cautérisation) étaient inefficaces ou impraticables pour stopper le saignement et qu'un traitement adjuvant était nécessaire à l'hémostase.

Dans les trois essais, le principal paramètre d'efficacité était la proportion de patients chez qui l'hémostase a été atteinte au foyer de saignement cible en moins de 4 minutes (T4) après l'application du traitement, sans nouveau saignement avant la fin de l'intervention chirurgicale et une période d'observation de 10 minutes. Il était permis de réappliquer le traitement au cours des 4 premières minutes de l'évaluation de l'hémostase, période après laquelle un saignement persistant ou un nouveau saignement étaient considérés comme un échec thérapeutique.

Tableau 7. Résumé des données démographiques des essais

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
IG1101	Essai de phase III, contrôlé, à répartition aléatoire et à simple insu visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de VISTASEAL comme traitement adjuvant pour favoriser l'hémostase pendant une intervention de chirurgie vasculaire et comme adjuvant à la suture	VISTASEAL : appliqué en goutte-à-goutte seulement jusqu'à 6 mL; voie topique Témoin : compression manuelle; nombre illimité de compresses hémostatiques	<u>Partie I</u> VISTASEAL : 59 <u>Partie II</u> VISTASEAL : 109 Témoin : 57	63,2 ans (22-84)	VISTASEAL : 70 % d'hommes et 30 % de femmes Groupe témoin : 54 % d'hommes et 46 % de femmes

IG1102	Essai de phase III, contrôlé, à répartition aléatoire et à simple insu visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de VISTASEAL comme traitement adjuvant pour favoriser l'hémostase pendant une intervention chirurgicale sur des tissus parenchymateux	VISTASEAL : appliqué par pulvérisation seulement jusqu'à 12 mL; voie topique Témoin : jusqu'à 4 feuilles de cellulose régénérée oxydée; voie topique	<u>Partie I</u> VISTASEAL : 52 Témoin : 49 <u>Partie II</u> VISTASEAL : 111 Témoin : 113	57,9 ans (1-84)	VISTASEAL : 52,1 % d'hommes et 47,9 % de femmes Témoin : 52,5 % d'hommes et 47,5 % de femmes
IG1103	Essai de phase III, contrôlé, à répartition aléatoire et à simple insu visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de VISTASEAL comme traitement adjuvant pour favoriser l'hémostase pendant une intervention chirurgicale sur des tissus mous	VISTASEAL : appliqué en goutte-à-goutte ou par pulvérisation jusqu'à 12 mL; voie topique Témoin : jusqu'à 4 feuilles de cellulose régénérée oxydée; voie topique	<u>Partie I</u> VISTASEAL : 51 Témoin : 52 <u>Partie II</u> VISTASEAL : 116 Témoin : 108	47,2 ans (0,3-86)	VISTASEAL : 31,7 % d'hommes et 68,3 % de femmes Témoin : 28,8 % d'hommes et 71,3 % de femmes

Essai IG1101

L'essai IG1101 était un essai de supériorité au cours duquel des patients ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport 2:1 pour recevoir VISTASEAL ou une compression manuelle (gazes ou compresses pour laparotomie) pendant la partie II. Au total, 225 adultes ont été inclus et ont subi une intervention de chirurgie vasculaire avec pose de greffon en polytétrafluoroéthylène sur l'anastomose artérielle latéro-terminale ou sur l'extrémité supérieure de l'anastomose artérielle d'abord vasculaire. Un traitement anticoagulant par héparine était requis avant l'installation d'une pince hémostatique artérielle. Les types d'interventions chirurgicales les plus fréquentes étaient : pontage fémoro-poplité, installation d'un accès vasculaire d'hémodialyse sur le membre supérieur et pontage ilio-fémoral. Ces

trois types d'interventions forment environ 80 % de tous les types d'interventions admissibles au protocole. Ces trois types d'interventions ont été effectuées à des fréquences similaires dans les deux groupes de traitement. Aucun enfant n'a participé à cet essai.

Essai IG1102

L'essai IG1102 était un essai de non-infériorité au cours duquel des patients ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport 1:1 pour recevoir VISTASEAL ou la cellulose régénérée oxydée dans la partie I et la partie II. Au total, 325 patients ont été recrutés et ont subi une résection hépatique chirurgicale; parmi eux, 5 enfants (2 dans le groupe VISTASEAL et 3 dans le groupe témoin) de 16 ans ou moins ont participé à la partie I. Aucun enfant n'a participé à la partie principale (II) de l'essai.

Essai IG1103

L'essai IG1103 était un essai de non-infériorité au cours duquel des patients ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport 1:1 pour recevoir VISTASEAL ou la cellulose régénérée oxydée dans la partie I et la partie II. Au total, 327 patients ont subi une intervention chirurgicale pelvienne ou rétropéritonéale, une abdominoplastie ou une mastopexie. Les interventions chirurgicales les plus fréquentes étaient les suivantes : hystérectomie simple ou radicale, abdominoplastie et cystectomie radicale. Le groupe VISTASEAL comptait 9 enfants et le groupe témoin comptait 9 enfants. Ils ont tous participé à l'évaluation de l'innocuité (c.-à-d. parties I et II), mais un seul adolescent âgé de 15 ans a été recruté pendant la partie II.

14.2 Résultats de l'étude

Tableau 8. Résultats des essais IG1101, IG1102 et IG1103 en chirurgie vasculaire, en chirurgie sur les tissus parenchymateux et en chirurgie sur les tissus mous (population en intention de traiter)*

Paramètre d'évaluation principal	N° de l'étude	VISTASEAL % (n/N)	Traitement témoin actif % (n/N)	RR ^a (IC à 95%) ^b	Valeur <i>p</i> ^c
Proportion des patients de la partie II de l'essai chez qui l'hémostase avait été atteinte au foyer de saignement cible à T ₄	IG1101	76,1 (83/109)	22,8 (13/57)	3,3 (2,0 à 5,4)	< 0,001
	IG1102	92,8 (103/111)	80,5 (91/113)	1,2 (1,0 à 1,3)	
	IG1103	82,8 (96/116)	77,8 (84/108)	1,1 (0,9 à 1,2)	

* La population en intention de traiter comprend tous les patients répartis de façon aléatoire dans les groupes VISTASEAL ou témoin.

T₄ : évaluation hémostatique 4 minutes après T_{début} (début de l'application du traitement).

a) Le rapport de risques (RR) était le rapport estimé entre les proportions de patients ayant atteint le paramètre d'efficacité principal dans les 2 groupes dans la partie II (VISTASEAL par rapport au traitement témoin).

b) Dans le cadre des essais IG1102 et IG1103, VISTASEAL était jugé non inférieur à la cellulose régénérée oxydée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % pour le RR dépassait 0,8.

c) La valeur *p* était calculée à partir du test exact de Fisher dans l'essai IG1101.

Dans l'essai **IG1101**, le taux d'hémostase observée au foyer de saignement cible à T₄ était significativement plus élevé dans le groupe VISTASEAL (76,1 %) que dans le groupe de compression manuelle (22,8 %).

Dans l'étude **IG1102**, le taux d'hémostase observée au foyer de saignement cible à T₄ était non inférieur dans le groupe VISTASEAL à celui observé dans le groupe cellulose régénérée oxydée. Le rapport estimé entre les proportions de patients ayant affiché une hémostase à T₄ dans le groupe VISTASEAL et dans le groupe témoin était de 1,2 (IC à 95 % : 1,0 à 1,3).

Dans l'essai **IG1103**, le taux d'hémostase observée au foyer de saignement cible à T₄ était non inférieur dans le groupe VISTASEAL à celui observé dans le groupe cellulose régénérée oxydée. Le rapport estimé entre les proportions de patients ayant affiché une hémostase à T₄ dans le groupe VISTASEAL et dans le groupe témoin était de 1,1 (IC à 95 % : 0,9 à 1,2).

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

VISTASEAL n'a fait l'objet d'aucune étude pharmacologique de toxicité et d'innocuité habituelle. Des études menées sur des rongeurs pour évaluer la toxicité aiguë du fibrinogène appliqué par voie intraveineuse n'ont révélé aucun risque particulier pour les humains.

Aucune étude animale n'a été menée pour évaluer les effets carcinogènes ou mutagènes possibles ou tout effet immunogène de VISTASEAL.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT.

VISTASEAL^{MC}

Colle de fibrine (humaine)

Lisez attentivement ce qui suit avant de recevoir **VISTASEAL**. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre état de santé et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **VISTASEAL** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- VISTASEAL est uniquement destiné à un usage topique. VISTASEAL ne doit pas être injecté dans un vaisseau sanguin, car des caillots engageant le pronostic vital pourraient se former.
- VISTASEAL étant dérivé du sang humain, il pourrait transmettre un agent (p. ex., un virus) pouvant provoquer une maladie.

Pourquoi utilise-t-on VISTASEAL?

VISTASEAL est utilisé comme colle pendant les interventions chirurgicales chez les patients adultes. Il est appliqué à la surface du tissu qui saigne pour réduire les saignements pendant et après l'intervention lorsque les techniques chirurgicales classiques ne sont pas suffisantes.

Comment VISTASEAL agit-il?

VISTASEAL est appliqué sur la zone chirurgicale pour arrêter le saignement pendant l'intervention chirurgicale. VISTASEAL contient du fibrinogène humain et de la thrombine humaine, deux protéines extraites du sang qui forment un caillot scellant lorsqu'elles sont mélangées.

Quels sont les ingrédients de VISTASEAL?

Ingrédients médicinaux : fibrinogène humain (80 mg/mL) et thrombine humaine (500 UI/mL).

Ingrédients non médicinaux :

- seringue remplie de fibrinogène : arginine, chlorure de sodium, citrate de sodium dihydraté, glutamate monosodique, L-isoleucine, eau pour injection
- seringue remplie de thrombine : albumine humaine, chlorure de calcium, chlorure de sodium, glycine, eau pour injection

VISTASEAL se présente sous les formes suivantes :

- 2 mL de solutions (deux seringues préremplies de 1 mL, l'une contenant du fibrinogène, l'autre, de la thrombine);
- 4 mL de solutions (deux seringues préremplies de 2 mL, l'une contenant du fibrinogène, l'autre, de la thrombine);
- 6 mL de solutions (deux seringues préremplies de 3 mL, l'une contenant du fibrinogène, l'autre, de la thrombine);

- 10 mL de solutions (deux seringues préremplies de 5 mL, l'une contenant du fibrinogène, l'autre, de la thrombine).

VISTASEAL est une trousse comprenant deux solutions stériles (fibrinogène et thrombine) contenues dans des seringues de verre munies de bouchons de caoutchouc et fixées sur un porte-seringue. Un applicateur est également fourni pour mélanger les deux solutions et appliquer le produit en goutte-à-goutte ou par pulvérisation.

VISTASEAL ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes allergique au fibrinogène humain ou à la thrombine humaine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (*voir* « Quels sont les ingrédients de VISTASEAL? » plus haut) ou au caoutchouc (*voir* « VISTASEAL se présente sous les formes suivantes » plus haut);
- vous présentez un saignement important ou rapide à une artère.

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir VISTASEAL, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si vous :

- avez déjà eu une réaction indésirable à un produit comme VISTASEAL;
- êtes enceinte ou si vous allaitez;
- avez moins de 18 ans.

Autres mises en garde :

VISTASEAL est fabriqué à partir de plasma humain et risque de transmettre des agents infectieux (p. ex, des virus) malgré les mesures prises pour réduire ce risque pendant la fabrication. Ces mesures font en sorte que le plasma est obtenu du sang de donneurs sains et que chaque don de plasma de même que les pools de plasma utilisés dans la fabrication sont analysés à la recherche de certains virus; il a été démontré que le procédé de fabrication élimine ou inactive les virus ou les agents pathogènes.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec VISTASEAL :

Les solutions contenant de l'alcool, de l'iode ou des métaux lourds (solutions antiseptiques par exemple) qui entrent en contact avec VISTASEAL pourraient dénaturer le produit. Il faut retirer les solutions antiseptiques avant d'appliquer VISTASEAL.

Comment VISTASEAL s'administre-t-il?

Seul un chirurgien chevronné appliquera VISTASEAL pendant votre intervention chirurgicale. VISTASEAL sera appliqué en goutte-à-goutte ou par pulvérisation.

Dose habituelle :

Le chirurgien déterminera la quantité de VISTASEAL à appliquer selon vos besoins pendant l'intervention chirurgicale.

Surdose :

Une épaisseur excessive de la couche de VISTASEAL peut nuire au processus de cicatrisation de la plaie.

Si vous pensez avoir reçu une trop grande quantité de VISTASEAL, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à VISTASEAL?

Lorsque vous recevez VISTASEAL, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires les plus souvent observés avec VISTASEAL sont les suivants :

- nausées;
- douleur causée par l'intervention chirurgicale;
- démangeaisons (prurit).

Comme pour tout produit à base de protéines, des réactions allergiques sont possibles.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez des soins médicaux immédiatement
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
Abcès abdominal ou hépatique : douleur abdominale, nausées, vomissements		√	√
Fuite biliaire postopératoire : abdomen enflé ou douloureux, fièvre		√	√
Caillot sanguin (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) : enflure, peau rougie, douleur à la jambe ou à la poitrine, respiration difficile, nausées, vertiges		√	√
Infection de l'enveloppe abdominale (péritonite) : douleur intense, enflure de l'abdomen, fièvre		√	√
Infection de la peau (cellulite) : rougeur d'une région de la peau, enflure, sensibilité au toucher, douleur, chaleur, fièvre		√	√

Infection virale (parvovirus B19) : fièvre, maux de tête, maux d'estomac, écoulement nasal		√	√
Infection de la plaie après l'opération : douleur, enflure et écoulement d'un liquide opaque de la plaie		√	√
Réouverture de la plaie (déhiscence de la plaie abdominale) : saignement, douleur, enflure, rougeur, fièvre		√	√
RARE			
Réaction allergique : urticaire, éruption cutanée, pression à la poitrine, respiration sifflante, vertiges, évanouissement, vision trouble		√	√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation de produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser le produit après la date de péremption imprimée sur les étiquettes de la boîte et du contenant. Jeter le produit si l'emballage est endommagé.

VISTASEAL doit être conservé au congélateur à une température maximale de -18 °C. La chaîne du froid ne doit pas être interrompue jusqu'à l'utilisation. Conserver la plaquette stérilisée dans la boîte à l'abri de la lumière.

Décongeler complètement avant utilisation. Après la décongélation, ne pas recongeler. Après la décongélation, le produit peut être conservé au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C pendant une période maximale de 48 heures avant son utilisation ou à la température ambiante (entre 20 °C et 25 °C) pendant une période maximale de 24 heures.

Après ouverture de la plaquette, VISTASEAL doit être utilisé immédiatement.

Ne pas utiliser des solutions troubles ou contenant des particules.

Toute portion de solution restante et tous les déchets doivent être jetés conformément à la réglementation locale en vigueur.

Pour en savoir plus sur VISTASEAL :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/declaration-manifestations-cliniques-inhabituelles-suite-immunisation/formulaire.html>), ou peut être obtenu en composant le 1-866-482-5226.

Fabricant :

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasc, 2 – Parets del Vallès
08150 Barcelone
Espagne

Importateur et distributeur :

Johnson & Johnson Medical Products
200 Whitehall Drive
Markham (Ontario)
L3R 0T5
Canada

Le présent feuillet a été rédigé par Instituto Grifols, S.A.

Dernière révision : 25 mars 2021