

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr ARTISS

Colle de fibrine (humaine), prise lente

Solutions congelées pour décongélation en vue de l'application topique
4 UI/mL (volumes totaux : 2 mL, 4 mL, 10 mL)

Agent adhésif hémostatique et tissulaire, code ATC : B02BC30

Corporation Baxter
Mississauga (Ontario) L5N 0C2
Canada

Date d'approbation initiale :
18 décembre 2011

Date de révision :
28 janvier 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 251204

Baxter, Artiss, Duplocath, Duploject, Duplospray, Easyspray et Tisseel sont des marques de commerce de Baxter International Inc.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Mise à jour selon le modèle de monographie de produit de 2020 et ajout de la fermeture du contenant DUPLOJECT COMBI (pour la seringue PRIMA), toutes les sections	[2021-02]
---	-----------

TABLE DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1. INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2. CONTRE-INDICATIONS.....	4
3. ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	6
5. SURDOSAGE	14
6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	14
7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	17
7.1 Populations particulières	21
7.1.1 Femmes enceintes.....	21
7.1.2 Allaitement.....	21
7.1.3 Enfants.....	21
7.1.4 Personnes âgées	21
8. EFFETS INDÉSIRABLES.....	21
8.1 Aperçu des effets indésirables	21
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	22

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants.....	24
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	25
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché.....	25
9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	26
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	26
9.4 Interactions médicament-médicament.....	26
9.5 Interactions médicament-aliment.....	26
9.6 Interactions médicament-plante médicinale.....	26
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire.....	26
10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	26
10.1 Mode d'action.....	26
10.2 Pharmacodynamie	27
10.3 Pharmacocinétique	27
11. ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	27
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	28
13. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	28
15. MICROBIOLOGIE.....	40
16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	40

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

INDICATIONS

ARTISS (colle de fibrine [humaine], prise lente) est indiqué :

- pour la fixation (collage) de greffons de peau autologues et de lambeaux tissulaires;
- à titre d'adjuvant de l'hémostase sur des surfaces de tissu sous-cutanées, afin de traiter des brûlures chez les adultes et les enfants;
- à titre d'adjuvant pour coller des lambeaux de peau pendant une rhytidectomie du visage (chirurgie esthétique du visage ou *face-lift*).

1.1 Enfants

Pédiatrie (de 1,1 à 16 ans) ou (< 16 ans) :

L'efficacité et l'innocuité de la colle de fibrine ARTISS (colle de fibrine [humaine], prise lente), qui ont été évaluées dans le cadre d'un essai clinique auquel a participé un groupe d'enfants, ne se sont pas révélées être différentes de celles observées chez une population adulte.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) :

L'efficacité et l'innocuité de la colle de fibrine ARTISS (colle de fibrine [humaine], prise lente) ont été évaluées dans le cadre d'un essai clinique auquel ont participé un petit nombre de personnes âgées. On n'a observé aucune différence globale en matière d'innocuité et d'efficacité entre ces sujets et les sujets plus jeunes.

CONTRE-INDICATIONS

- ARTISS (colle de fibrine [humaine], prise lente) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au médicament, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicamenteux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 **FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE**.
- ARTISS est contre-indiqué chez les personnes présentant une hypersensibilité connue à l'aprotinine.
- ARTISS ne doit pas être appliqué par voie intravasculaire, et ne doit pas être injecté directement dans un vaisseau sanguin. L'application par voie intravasculaire pourrait entraîner des accidents thromboemboliques potentiellement létaux.
- ARTISS, seul, ne doit pas être utilisé dans le traitement des hémorragies artérielles massives avec perte de sang rapide ou des hémorragies veineuses, car il n'est pas efficace dans une telle situation.

ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Risque d'accidents thromboemboliques potentiellement létaux lors de l'application intravasculaire (voir la section 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Troubles vasculaires).
- Risque d'embolie gazeuse fatale lors de l'application d'ARTISS (colle de fibrine [humaine], prise lente) à l'aide de gaz ou d'air comprimé (voir les sections 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Troubles vasculaires).
- Des réactions d'hypersensibilité grave et des réactions anaphylactiques ont été signalées avec ARTISS. Des traitements médicaux et des fournitures médicales adéquats doivent être disponibles pour utilisation immédiate en cas de réaction anaphylactique (voir la section 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Système immunitaire).
- ARTISS est fabriqué à partir d'un pool de plasma humain qui peut contenir des agents infectieux, tels que des virus pathogènes, et peuvent provoquer des maladies (voir la section 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Généralités).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Le médecin traitant doit appliquer le produit selon la situation individuelle du patient. Au cours des essais cliniques, les posologies individualisées allaient généralement de 0,2 à 12 mL. Pour certaines interventions (p. ex. pour coller de grandes surfaces brûlées), il peut être nécessaire d'utiliser des quantités supérieures du produit.

La quantité initiale de produit à appliquer sur la région anatomique choisie ou la surface ciblée doit être suffisante pour couvrir toute la zone d'application prévue. L'application peut être répétée, si nécessaire. Toutefois, il faut éviter d'appliquer une nouvelle couche d'ARTISS (colle de fibrine [humaine], prise lente) sur une couche d'ARTISS polymérisé préexistante, car la colle pourrait ne pas adhérer fermement à une couche polymérisée.

Il est recommandé de faire en sorte que l'application initiale couvre toute la surface d'application prévue.

La quantité d'ARTISS à appliquer dépend de l'étendue de la surface à couvrir. Les surfaces approximatives couvertes par chacun des formats d'ARTISS sont indiquées au tableau suivant :

Tableau 1 : Surfaces approximatives couvertes par chacun des formats d'ARTISS

Surface à coller (canule, cathéter)	Surface à coller à l'aide de gaz comprimé (dispositif de vaporisation)	Format d'ARTISS requis
8 cm ² 16 cm ² 40 cm ²	25-100 cm ² 50-200 cm ² 125-500 cm ²	2 mL 4 mL 10 mL

1.4 Administration

Pour application topique seulement – ne pas injecter.

ARTISS est offert sous forme de solutions congelées pour décongélation.

ARTISS comprend une seringue préremplie à deux compartiments (seringue AST [« Advanced Syringe Technology »] ou seringue PRIMA) contenant une solution de colle protéinée et d'aprotinine et une solution de thrombine et de chlorure de calcium. ARTISS est offert en format de 2, 4 et 10 mL.

L'application simultanée des deux composants d'ARTISS peut s'effectuer selon les méthodes suivantes :

- utiliser la canule d'application comprise dans le dispositif DUO (seringue AST)/DUPLOJECT COMBI (seringue PRIMA);
- utiliser le système de vaporisation TISSEEL/ARTISS et le régulateur de pression EASYSPRAY;
- utiliser les cathéters d'application DUPLOCATH ou d'autres accessoires fournis par Baxter.

Préparation d'ARTISS

Ne pas utiliser ARTISS lorsque le produit n'est pas complètement décongelé et réchauffé (consistance liquide).

Ne pas retirer le bouchon protecteur de la seringue avant que le produit soit complètement décongelé et que l'embout applicateur soit prêt à être mis.

Décongélation à température ambiante

Voici les temps approximatifs de décongélation à l'aide de cette méthode :

Tableau 2 : Temps de décongélation à température ambiante pour chacun des formats d'ARTISS

Format (en sachets)	Temps de décongélation à la température ambiante	
	Seringue PRIMA	Seringue AST
2 mL	80 minutes	60 minutes
4 mL	90 minutes	110 minutes
10 mL	160 minutes	160 minutes

Les sachets non ouverts d'ARTISS, décongelés à température ambiante, peuvent être conservés à la température ambiante (de 15 °C à 25 °C) durant une période pouvant aller jusqu'à 7 jours après les avoir retirés du congélateur.

ARTISS peut être décongelé dans des conditions contrôlées, en utilisant l'une des trois options suivantes :

Décongélation à une température de 33 °C à 37 °C

Option 1 – Décongélation sur le champ stérile à l'aide d'un bain-marie stérile :

Bain-marie d'eau stérile entre 33 °C et 37 °C – Transférer au champ stérile l'ensemble de la seringue à deux compartiments et le sachet intérieur, retirer la seringue à deux compartiments avec les seringues préremplies du sachet intérieur et placer directement dans le bain-marie stérile. S'assurer que la seringue à deux compartiments est complètement immergée dans l'eau.

Les temps approximatifs de décongélation et de réchauffement à l'aide de cette méthode figurent dans le tableau ci-dessous.

Option 2 – Décongélation à l'extérieur du champ stérile à l'aide d'un bain-marie :

Bain-marie d'eau non stérile entre 33 °C et 37 °C, seringue à deux compartiments dans deux sachets – Garder l'ensemble de la seringue à deux compartiments dans les deux sachets et placer dans un bain-marie d'eau à l'extérieur du champ stérile pour la durée appropriée. S'assurer que les sachets restent immergés durant toute la décongélation. Retirer du bain-marie après décongélation, sécher le sachet extérieur et transférer le sachet intérieur et les seringues préremplies sur le champ stérile.

Les temps approximatifs de décongélation et de réchauffement à l'aide de cette méthode figurent dans le tableau ci-dessous.

Option 3 – Décongélation à l'extérieur du champ stérile à l'aide d'un incubateur :

Incubateur (de 33 °C à 37 °C) dans des sachets – Garder la seringue préremplie dans les sachets et placer dans un incubateur pour la durée appropriée. Retirer de

l'incubateur après décongélation et transférer le sachet intérieur et les seringues préremplies sur le champ stérile.

Les temps approximatifs de décongélation et de réchauffement à l'aide de cette méthode figurent dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 : Temps de décongélation/de réchauffement pour la seringue PRIMA ou la seringue AST dans un bain-marie d'eau stérile, un bain-marie d'eau non stérile ou un incubateur

Format	Temps de décongélation/de réchauffement Bain-marie d'eau stérile entre 33 °C et 37 °C (sachets retirés)		Temps de décongélation/de réchauffement Bain-marie d'eau non stérile entre 33 °C et 37 °C (en sachets)		Temps de décongélation/de réchauffement Incubateur de 33 °C à 37 °C (en sachets)	
	Seringue PRIMA	Seringue AST	Seringue PRIMA	Seringue AST	Seringue PRIMA	Seringue AST
2 mL	5 minutes	5 minutes	15 minutes	30 minutes	40 minutes	40 minutes
4 mL	5 minutes	5 minutes	20 minutes	40 minutes	50 minutes	85 minutes
10 mL	10 minutes	12 minutes	35 minutes	80 minutes	90 minutes	105 minutes

REMARQUE :

Après décongélation, le produit ne doit pas être réfrigéré, recongelé ou exposé à des températures supérieures à 37 °C.

Conserver le produit entre 33 °C et 37 °C jusqu'à ce qu'il soit nécessaire.

Le produit doit être utilisé dans un délai de 12 heures suivant son réchauffement entre 33 °C et 37 °C ou après avoir été retiré des sachets d'origine.

Méthode d'application

Considérations liées à l'application

Voir la section 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Généralités et Précautions concernant l'application.

Seuls les chirurgiens expérimentés qui ont reçu une formation pour administrer ARTISS sont autorisés à utiliser ARTISS.

La vitesse de prise dépend de la concentration de thrombine humaine contenue dans la solution de thrombine et de chlorure de calcium utilisée. Le composant de thrombine d'ARTISS est fourni en concentration de 4 UI/mL. La formation/polymérisation d'un caillot peut prendre jusqu'à une minute avec une solution de thrombine de 4 UI/mL.

L'utilisation d'ARTISS est appropriée dans le cadre d'interventions chirurgicales au cours desquelles suffisamment de temps est requis pour manipuler les tissus et procéder au rapprochement des tissus à coller (p. ex. des greffons de peau, des lambeaux de tissu, etc.). Des concentrations de thrombine de 500 UI/mL sont également disponibles et sont commercialisées sous le nom TISSEEL à 500 UI, prise rapide.

Avant son application, ARTISS doit être amené à une température entre 33 °C et 37 °C. ARTISS ne doit pas être exposé à des températures supérieures à 37 °C ni chauffé dans un four à micro-ondes.

Les solutions de colle protéinée et de thrombine doivent être limpides ou légèrement opalescentes. Ne pas utiliser si la solution est trouble ou si elle contient un dépôt. Avant leur application, examiner les produits pour détecter la présence de particules et de décoloration.

Choix de la méthode/du dispositif d'application :

- Les canules incluses dans le dispositif DUO peuvent être utilisées pour les petites plaies ou pour les extrémités de greffons de peau qui n'ont pas adhéré au lit de la plaie.
- Dans des zones difficilement accessibles du champ opératoire, l'application d'ARTISS peut s'effectuer au moyen des cathéters d'application DUPLOCATH.
- L'application à l'aide du système de vaporisation TISSEEL/ARTISS est particulièrement indiquée dans le traitement de plaies plus étendues.

Il faut faire preuve de prudence lorsque la colle de fibrine est appliquée à l'aide de gaz ou d'air comprimé. Des cas d'embolie gazeuse potentiellement létale/fatale sont survenus lors de l'utilisation de dispositifs de vaporisation munis d'un régulateur de pression pour administrer les colles de fibrine. Ces événements semblent être liés à l'utilisation d'un dispositif de vaporisation très près de la surface des tissus et à des pressions plus élevées que celles recommandées. Il semblerait que les risques soient plus élevés lorsque les colles de fibrine sont vaporisées à l'aide d'air, plutôt qu'au moyen de CO₂, ce dont il faut tenir compte lors des chirurgies à ciel ouvert.

Directives générales d'application :

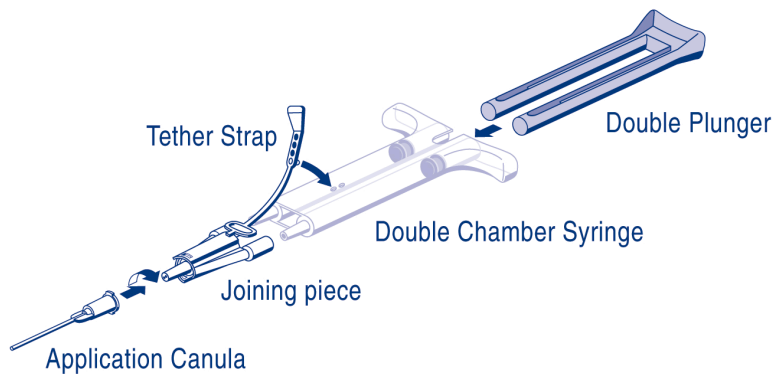
- Avant de procéder à l'application d'ARTISS, s'assurer que les parties du corps à l'extérieur de la surface d'application choisie soient suffisamment couvertes pour prévenir l'adhésion de tissus à des zones non prévues.
- Avant l'application d'ARTISS, la surface de la plaie doit être asséchée à l'aide de techniques standard (par exemple, application intermittente de compresses, tampons, utilisation de dispositifs d'aspiration). Ne pas utiliser un régulateur de pression pour assécher le site.

- Il est utile d'humidifier au préalable, à l'aide d'une solution saline, les gants et les instruments susceptibles d'entrer en contact avec ARTISS afin d'éviter que la colle n'y adhère.
- S'assurer de bien mélanger rapidement les deux composants, car cela est essentiel à la solidité optimale d'ARTISS. Une fois trouble, la colle ARTISS ne doit plus être manipulée.
- Immédiatement avant l'application, expulser et jeter les premières gouttes sortant de la canule d'application afin de vous assurer d'utiliser une solution bien mélangée. Une application séquentielle et distincte des deux composants doit être évitée.
- Si l'application est interrompue, la canule s'obstruera rapidement. Immédiatement avant de reprendre l'application, et seulement à ce moment-là, remplacer la canule d'application par une nouvelle. En cas d'obstruction de l'orifice de la pièce de raccordement faisant face à la canule, utiliser la pièce de raccordement de rechange fournie dans l'emballage.
- Appliquer une mince couche d'ARTISS. La quantité initiale du produit à appliquer devrait être suffisante pour couvrir toute la surface d'application prévue.
- Le greffon de peau doit être appliqué sur le lit de la plaie immédiatement après l'application d'ARTISS. Le chirurgien dispose de 60 secondes au maximum pour manipuler et positionner le greffon avant la polymérisation.
- Lorsqu'ARTISS n'adhère pas entièrement au tissu et que le saignement continue, retirer le caillot formé par ARTISS et répéter l'application.
- Une fois le greffon ou le lambeau de peau en place, maintenir dans la position voulue en effectuant une légère compression pendant au moins 3 minutes pour s'assurer qu'ARTISS colle bien et que le lambeau ou greffon adhère fermement au tissu sous-jacent.
- La colle solidifiée atteint sa résistance maximale en 2 heures environ (70 % après 10 minutes environ).

Directives d'application à l'aide d'un dispositif

- a) Utilisation simultanée d'une canule d'application comprise dans le dispositif DUO (pour seringue AST) ou DUPLOJECT COMBI (pour seringue PRIMA) :
 - i) Administration à l'aide du dispositif DUO (seringue AST)
- Pour l'application, la seringue à deux compartiments contenant la solution de

colle protéinée et la solution de thrombine doit être branchée à une pièce de raccordement et à une canule d'application.



Directives :

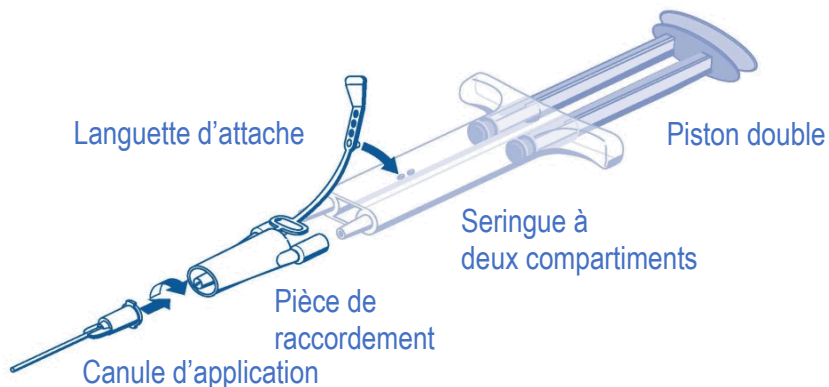
- Retirer le bouchon couvrant les embouts de la seringue à deux compartiments. Connecter les embouts de la seringue à deux compartiments à la pièce de raccordement en s'assurant de les fixer fermement. Fixer la pièce de raccordement à la seringue à deux compartiments à l'aide de la languette d'attache. Advenant la rupture de la languette de sécurité, utiliser la pièce de raccordement de rechange. S'il n'y a pas de pièce de rechange, on peut utiliser l'assemblage, mais il faut s'assurer de l'étanchéité du raccordement afin de prévenir tout risque de fuite. Fixer une canule d'application à la pièce de raccordement.
- Insérer le piston double au bout du compartiment de la seringue.
- Pour éviter que l'orifice de sortie de la canule s'obstrue, n'expulser l'air à l'intérieur de la pièce de raccordement ou de la canule d'application qu'au moment de commencer l'application réelle.
- Appliquer la solution de colle protéinée et de thrombine sur la ou les surfaces des parties à coller.

Si l'application des composants de la colle de fibrine est interrompue, la canule pourrait s'obstruer. Pour reprendre l'application, remplacer la canule d'application par une nouvelle canule. En cas d'obstruction des orifices de sortie de la pièce de raccordement, utiliser la pièce de raccordement de rechange fournie avec le dispositif DUO.

ii) Administration à l'aide de DUPLOJECT COMBI (pour seringue PRIMA)

- Pour l'application, la seringue à deux compartiments contenant la solution de colle protéinée et la solution de thrombine doit être branchée à une pièce de

raccordement et à une canule d'application. Le piston est attaché au corps de la seringue; il n'est donc pas nécessaire de l'y insérer.



Directives :

- Retirer le bouchon couvrant les embouts de la seringue à deux compartiments.
 - Pour la seringue PRIMA : afin de faciliter le retrait du bouchon de l'embout de la seringue, faire osciller le bouchon de l'embout vers l'avant et vers l'arrière, puis retirer le bouchon protecteur de la seringue.
- Connecter les embouts de la seringue à deux compartiments à la pièce de raccordement en s'assurant de les fixer fermement. Fixer la pièce de raccordement à la seringue à deux compartiments à l'aide de la languette d'attache. Advenant la rupture de la languette de sécurité, utiliser la pièce de raccordement de rechange. S'il n'y a pas de pièce de rechange, on peut utiliser l'assemblage, mais il faut s'assurer de l'étanchéité du raccordement afin de prévenir tout risque de fuite.
Fixer une canule d'application à la pièce de raccordement.
- Pour éviter que l'orifice de sortie de la canule s'obstrue, n'expulser l'air à l'intérieur de la pièce de raccordement ou de la canule d'application qu'au moment de commencer l'application réelle.

- Appliquer la solution de colle protéinée et de thrombine sur la ou les surfaces des parties à coller.

Si l'application des composants de la colle de fibrine est interrompue, la canule pourrait s'obstruer. Pour reprendre l'application, remplacer la canule d'application par une nouvelle canule. En cas d'obstruction des orifices de sortie de la pièce de raccordement, utiliser la pièce de raccordement de rechange fournie avec DUPLOJECT COMBI.

b) Application simultanée à l'aide d'un système de vaporisation et EASYSPRAY :

Il faut faire preuve de prudence lorsque la colle de fibrine est appliquée à l'aide de gaz ou d'air comprimé.

- L'application au moyen d'air ou de gaz comprimé est associée à un risque d'embolie gazeuse, de rupture de tissus ou de piégeage de gaz avec compression, qui pourrait être létal.
- ARTISS ne doit être vaporisé que sur des sites d'application visibles.
- ARTISS ne doit pas être vaporisé par voie intravasculaire (voir la section 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Remarque : Pour obtenir les directives, veuillez consulter les instructions fournies avec le système de vaporisation TISSEEL/ARTISS et le régulateur de pression EASYSPRAY.



L'application à l'aide d'un système de vaporisation TISSEEL/ARTISS est particulièrement indiquée dans le traitement de plaies plus étendues (p. ex., maîtrise du suintement lié aux organes parenchymateux, collage des greffons de peau). Les deux composants sont vaporisés simultanément en employant un gaz propulseur stérile avec le régulateur de pression EASYSPRAY et le volume des solutions

expulsées est contrôlé par le piston du dispositif DUO/piston de la seringue PRIMA. Vaporiser à une pression maximale de 2 bars et à une distance d'au moins 10 cm. N'utiliser que des dispositifs d'application qui ont été homologués pour l'administration d'ARTISS.

c) Application simultanée à l'aide des cathéters d'application DUPLOCATH ou d'autres accessoires fournis par Baxter :

Dans des zones difficilement accessibles du champ opératoire, l'application d'ARTISS peut s'effectuer au moyen des cathéters d'application DUPLOCATH.

Remarque : Pour obtenir les directives, veuillez consulter les directives fournies avec les cathéters d'application DUPLOCATH 25.

Si l'on utilise d'autres accessoires fournis par Baxter, bien vouloir se référer aux directives fournies avec l'accessoire en question.

Collage des tissus

Après l'application des deux composants, rapprocher les lèvres de la plaie. Fixer ou tenir les parties collées dans la position voulue pendant 3 à 5 minutes pour s'assurer que la colle adhère fortement aux tissus voisins. La colle solidifiée atteint sa résistance maximale en 2 heures environ (70 % après 10 minutes environ).

SURDOSAGE

Étant donné que le produit est activement utilisé par le chirurgien, le surdosage est très improbable. ARTISS (colle de fibrine [humaine], prise lente) ne peut être utilisé que par un médecin dans un centre hospitalier.

Seule une mince couche d'ARTISS devrait être appliquée pour éviter la formation excessive de tissu granulaire et assurer une résorption graduelle de la colle de fibrine solidifiée. Une couche de fibrine trop épaisse pourrait interférer de manière négative avec l'efficacité du produit et le processus de cicatrisation de la plaie (voir les sections 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que

le numéro d'identification numérique de drogue (DIN) et le numéro de lot du produit fourni. À l'instar d'autres produits contenant de l'aprotinine, la documentation dans le dossier du patient doit indiquer qu'ARTISS (colle de fibrine [humaine], prise lente) contient de l'aprotinine.

Formes posologiques et emballage

ARTISS est offert sous forme de solutions congelées pour décongélation.

Tableau 4 : Concentration, volume total et volumes individuels des solutions congelées d'ARTISS

Voie d'administration	Forme posologique /concentration/composition	Volume (total)	ARTISS
Topique	4 UI/mL solution congelée pour décongélation	2 mL 4 mL 10 mL	1,0 mL/2,0 mL/5,0 mL de solution stérile congelée de colle protéinée (humaine) ARTISS et d'aprotinine 1,0 mL/2,0 mL/5,0 mL de solution stérile congelée de thrombine (humaine) et de chlorure de calcium

ARTISS contient également un dispositif DUO (pour seringue AST) et les accessoires stériles, soit un piston, deux pièces de raccordement et quatre canules d'application, ou DUPLOJECT COMBI (pour seringue PRIMA), les accessoires stériles consistant en deux pièces de raccordement et quatre canules d'application.

Les bouchons en caoutchouc ne sont pas fabriqués avec du latex de caoutchouc naturel.

Voir la section Accessoires plus bas pour plus d'accessoires à utiliser avec ARTISS.

Composition

ARTISS comprend une seringue à deux compartiments, dont un renferme la solution de colle protéinée (humaine) et d'aprotinine (d'origine synthétique) (marqué du chiffre « 1 »), et l'autre, la solution de thrombine et de chlorure de calcium (marqué du chiffre « 2 »).

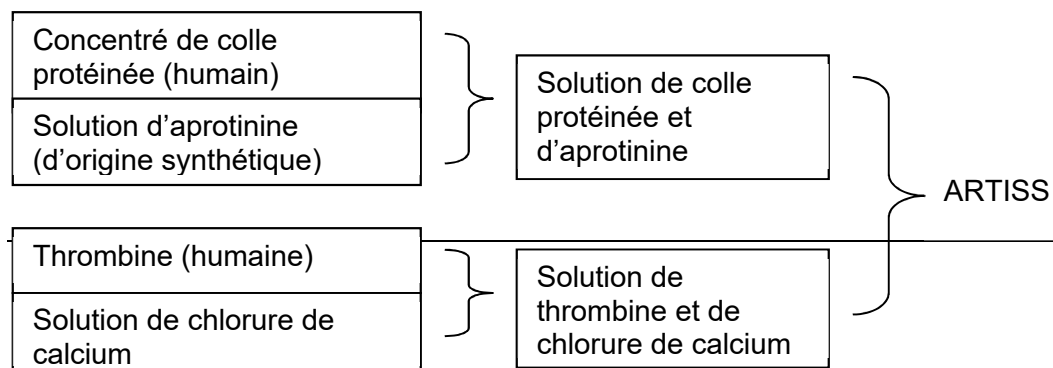


Tableau 5 : Composition des solutions d'ARTISS dans le compartiment 1 de la seringue et le compartiment 2 de la seringue

	Composant	Quantité
1	La solution de colle protéinée (humaine) et d'aprotinine stérile contient :	
	– Teneur totale en protéines	de 96 à 125 mg/mL
	– Facteur XIII	de 0,6 à 10 U/mL **
	– Fibrinogène (protéine coagulable)	de 72 à 110 mg/mL
	– Fibronectine plasmatique (immunoglobuline intracytoplasmique)*	de 2 à 9 mg/mL
	– Plasminogène*	de 40 à 120 µg/mL
	– Solution stérile d'aprotinine (d'origine synthétique)	3 000 UIK/mL ***
2	La solution de thrombine (humaine) et de chlorure de calcium contient :	
	Thrombine (humaine)	de 2,5 à 6,5 UI/mL ****
	Solution stérile de chlorure de calcium	de 36 à 44 µmol/mL

* Données obtenues en cours de mise au point et non à partir du produit fini.

** Une unité correspond à la quantité de facteur XIII contenue dans 1 mL de plasma frais normal.

*** 30 unités inhibitrices de la kallidinogénase (UIK) correspondent à 1 unité FIP².

**** Une unité internationale (UI) de thrombine correspond, par définition, à l'activité contenue dans 0,0853 mg du premier standard international de thrombine humaine³.

Les ingrédients non médicaux de la solution de colle protéinée et d'aprotinine sont : de l'albumine humaine, de la nicotinamide et de l'eau pour injection. Les ingrédients non médicaux de la solution de thrombine et de chlorure de calcium sont : de l'albumine humaine, du chlorure de sodium et de l'eau pour injection. De l'hydroxyde de sodium et de l'acide chlorhydrique sont utilisés pour ajuster le pH de ces deux solutions.

Accessoires

Voici quelques accessoires à utiliser avec ARTISS. Vous pouvez obtenir la liste complète des accessoires auprès d'un représentant Baxter. Il faut rigoureusement suivre les directives lorsqu'on utilise ces dispositifs.

Tableau 6 : Accessoires offerts pour une utilisation avec ARTISS

Régulateur de pression EASYSpray	Appareil de réglage du gaz propulseur, manomètre, robinet réducteur de pression et tuyau de refoulement.
Système de vaporisation TISSEEL/ARTISS (stérile et à emploi unique)	Système à emploi unique comprenant un filtre stérile, une tubulure de pression, une tubulure de capteur et un embout-pulvérisateur.
Cathéter d'application DUPLOCATH 25	Longueur : environ 25 cm (10 po) Diamètre : environ 5 CH (environ 0,17 cm) Radio-opaque. Stérile. À emploi unique.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter la section [0 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Ce produit est préparé à partir de grands pools de plasma humain. Ainsi, il est possible qu'il contienne des agents causatifs de maladies virales ou d'autres maladies indéterminées.

Généralités

ARTISS (colle de fibrine [humaine], prise lente) est dérivé du plasma humain. Les dérivés du plasma humain peuvent contenir des agents infectieux, tels que des virus pathogènes, et peuvent provoquer des maladies. Il en est de même pour les virus encore inconnus ou nouveaux et pour d'autres agents pathogènes. Le risque de transmission d'agents infectieux a été réduit au moyen d'un contrôle du plasma ainsi que de l'inactivation et de l'élimination de certains virus. Tous les plasmas utilisés pour la production sont testés pour les taux de GPT et sont Ag-HBs négatifs, Ac-VHC négatifs, ainsi que Ac-VIH-1 et Ac-VIH-2 négatifs. Avant tout traitement ultérieur, tous les dons individuels de plasma sont mis en quarantaine afin de pouvoir éventuellement retrouver les dons de plasma soupçonnés d'être contaminés. Toutes les unités de plasma sont testées à l'aide du HIQ-PCR, l'abréviation de *Hyland Immuno Quality-Assured Polymerase Chain Reaction*.

Malgré ces mesures, les produits plasmatiques peuvent toujours comporter un risque de transmission d'agents infectieux, tels que des virus inconnus et, en théorie, de l'agent pathogène responsable de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

Les mesures prises pour inactiver/supprimer les virus enveloppés comme le VIH, le VHB et le VHC, ainsi que le virus non enveloppé VHA, sont considérées comme étant efficaces.

Certains virus, comme le parvovirus B19, sont particulièrement difficiles à éliminer ou à inactiver à l'heure actuelle. Le parvovirus B19 atteint le plus gravement les femmes enceintes (infection fœtale) et les personnes avec une immunodéficience ou un taux de renouvellement accru des globules rouges.

Ne pas employer ce produit en médecine vétérinaire.

Précautions concernant l'application

(Voir également la section 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) - Considérations liées à l'application)

Les solutions qui contiennent de l'alcool, de l'iode ou des métaux lourds ont une incidence sur la performance du produit en raison de la dénaturation des protéines ou d'autres mécanismes. Si une de ces substances est utilisée pour nettoyer la région de la plaie, cette dernière doit être complètement rincée avant l'application d'ARTISS.

ARTISS n'est pas indiqué pour l'hémostase dans les cas où une colle à prise rapide est requise.

L'application par voie intravasculaire d'ARTISS doit être évitée, car elle peut entraîner une coagulation intravasculaire, des accidents thromboemboliques potentiellement létaux et pourrait augmenter le risque et la gravité de réactions d'hypersensibilité aiguës chez les patients vulnérables.

L'injection dans la muqueuse nasale, à la suite de laquelle de graves réactions allergiques et anaphylactoïdes sont survenues et qui comporte un risque d'accidents thromboemboliques, doit être évitée.

Seule une mince couche d'ARTISS devrait être appliquée pour éviter la formation excessive de tissu granulaire et assurer une résorption graduelle de la colle de fibrine solidifiée. Une couche de fibrine trop épaisse pourrait interférer de manière négative avec l'efficacité du produit et le processus de cicatrisation de la plaie (voir la section 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) - Administration).

Application par vaporisation :

L'application d'ARTISS par vaporisation ne doit être utilisée que si la distance de vaporisation peut être déterminée avec exactitude.

Il est déconseillé de vaporiser ARTISS avec des instruments d'autres fabricants. Le dispositif régulateur de pression EASYSPRAY et le système de vaporisation TISSEEL/ARTISS sont disponibles auprès de Baxter. N'utiliser que des dispositifs d'application qui ont été homologués pour l'administration d'ARTISS.

ARTISS ne doit pas être utilisé avec le régulateur de pression EASYSPRAY et le système de vaporisation TISSEEL/ARTISS dans des zones fermées du corps.

En raison de la possibilité de survenue d'une embolie gazeuse, il est conseillé de surveiller les variations de la tension artérielle, du pouls, de la saturation en oxygène et du CO₂ de fin d'expiration lorsqu'on vaporise ARTISS.

Le risque d'embolie gazeuse peut augmenter lorsque la pression de gaz à la surface des tissus dépasse la pression veineuse périphérique. Le respect de la distance et de la limite de pression recommandées, qui comportent une marge de sécurité, permet d'éviter le dépassement de ce seuil. Afin de réduire les risques d'une embolie gazeuse potentiellement fatale lorsqu'ARTISS est appliqué à l'aide du dispositif régulateur de pression EASYSPRAY et du système de vaporisation TISSEEL/ARTISS, s'assurer d'utiliser une pression se situant dans l'intervalle de pression recommandée par le fabricant du dispositif. Ne pas vaporiser à une pression supérieure à 2 bars ou à une distance de plus de 10 cm de la surface du tissu.

En raison de la possibilité de la survenue d'une embolie gazeuse, il convient de surveiller les variations de la tension artérielle, du pouls, de la saturation en oxygène et de la CO₂ de fin d'expiration lorsqu'on vaporise ARTISS.

L'utilisateur peut réduire au minimum le risque d'embolie gazeuse :

- Utiliser l'applicateur pour système de vaporisation et le régulateur de pression recommandés conformément au mode d'emploi du produit biologique (p. ex. ARTISS/Easy Spray).
- S'assurer que l'embout applicateur n'est pas à une distance inférieure à la distance minimale recommandée de la surface de tissu ciblée, conformément au mode d'emploi du régulateur de pression.
- Surveiller la tension artérielle, le pouls, la saturation en oxygène et du CO₂ de fin d'expiration pour déceler tout signe d'embolie gazeuse.
- Procéder à l'entretien du régulateur de pression et effectuer des contrôles de sécurité réguliers.

L'appareil Easy Spray est muni de dispositifs de sécurité pour limiter la pression de gaz dans un intervalle de pression sécuritaire :

- Le bouton de réglage de la pression limite l'utilisateur à la sélection d'une pression de gaz comprise entre 0,5 et 2,0 bars.
- La valve de sécurité coupe le débit de gaz lorsque la pression atteint $2,3 \pm 0,2$ bar.
- Si le régulateur de pression est déficient, une valve piézo ferme le circuit pour éviter la libération de gaz en surpression.
- Les paramètres de tous les appareils sont vérifiés lors de la distribution du produit.
- Le composant du régulateur de pression est conforme à la norme ISO 10524-4, qui définit les exigences en matière de précision et de sécurité pour les régulateurs à basse pression.
- L'étiquette sur l'appareil indique la distance de pulvérisation minimale.
- Le manomètre indique l'intervalle de pression sécuritaire en vert. La couleur rouge indique que la pression est trop élevée.

Système immunitaire

Des réactions d'hypersensibilité ou allergiques/anaphylactoïdes peuvent survenir avec l'utilisation d'ARTISS. Des cas ont été signalés avec la colle de fibrine après la mise en marché (voir la section [0 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)). Dans certains cas, ces réactions ont évolué jusqu'à mettre en jeu le pronostic vital. De telles réactions sont plus probables si ARTISS est appliqué à plusieurs reprises ou dans les mêmes circonstances, ou si de l'aprotinine systémique a été administrée auparavant; cependant, ces réactions peuvent également survenir chez les patients recevant ARTISS pour la première fois. Même si le premier traitement a été bien toléré, une administration ultérieure d'ARTISS ou d'aprotinine systémique ne peut exclure la survenue d'une réaction allergique. Les symptômes associés à de telles réactions

allergiques ou anaphylactiques comprennent : bouffées vasomotrices, urticaire, prurit, nausées, chute de la tension artérielle, tachycardie ou bradycardie, dyspnée, hypotension grave et choc anaphylactique.

L'aprotinine, un polypeptide monomérique, est incluse dans ARTISS pour ses propriétés antifibrinolytiques, et est connue pour être associée à des réactions anaphylactiques. Même dans le cas d'une application locale stricte d'aprotinine, il existe un risque de réactions anaphylactiques à l'aprotinine, surtout dans le cas d'expositions antérieures.

Dans le cas de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes ou de réactions allergiques associées à une hypersensibilité, cesser l'administration d'ARTISS. Dans la mesure du possible, enlever tout produit appliqué et polymérisé du champ opératoire. Les réactions allergiques et anaphylactiques doivent être prises en charge conformément aux directives médicales en vigueur. Les réactions légères peuvent être prises en charge avec des antihistaminiques. Les réactions hypotensives graves nécessitent une intervention de réanimation immédiate. Des traitements médicaux et des fournitures médicales adéquats doivent être disponibles pour utilisation immédiate en cas de réaction anaphylactique.

Santé reproductive : potentiel des femmes et des hommes

ARTISS n'a fait l'objet d'aucune étude de reproduction sur l'animal. On ignore si ARTISS peut nuire à la capacité de reproduction.

Troubles vasculaires

Embolie gazeuse

Des cas d'embolie gazeuse potentiellement létale/fatale sont survenus lors de l'utilisation de dispositifs de vaporisation munis d'un régulateur de pression pour administrer les colles de fibrine. Ces événements semblent être liés à l'utilisation du dispositif de vaporisation à des pressions plus élevées que celles recommandées et de l'embout applicateur très près de la surface des tissus. Il semblerait que les risques soient plus élevés lorsque les colles de fibrine sont vaporisées à l'aide d'air, plutôt qu'au moyen de CO₂, ce dont il faut tenir compte lors des chirurgies à ciel ouvert. Il faut faire preuve de prudence lorsque la colle de fibrine est appliquée à l'aide d'air ou de gaz comprimé (voir les sections 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), 6 [FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#) et 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) – Précautions concernant l'application/ Application par vaporisation).

Accidents thromboemboliques

L'application intravasculaire accidentelle de colles a entraîné des accidents thromboemboliques.

L'application intravasculaire doit être évitée.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'innocuité des colles de fibrine/hémostatiques chez l'humain, pendant la grossesse, le travail et l'accouchement, n'a pas été étudiée.

De plus, ARTISS n'a fait l'objet d'aucune étude de reproduction sur l'animal. Les professionnels de la santé doivent évaluer les risques potentiels et ne prescrire ARTISS qu'en cas de nécessité absolue.

Voir la section 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) pour obtenir des renseignements sur les infections au parvovirus B19.

7.1.2 Allaitement

On ignore si-ARTISS est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Il convient de prendre des précautions, car de nombreux médicaments peuvent être excrétés dans le lait maternel. Les professionnels de la santé doivent évaluer les risques potentiels et ne prescrire ARTISS qu'en cas de nécessité absolue.

7.1.3 Enfants

La dose nécessaire de colle de fibrine dépend de l'étendue de la surface à couvrir et du dispositif d'application utilisé. Aucun ajustement posologique ni aucune autre précaution ne sont nécessaires.

7.1.4 Personnes âgées

Aucun ajustement posologique ni aucune autre précaution ne sont nécessaires.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés au cours des essais cliniques sur ARTISS (colle de fibrine [humaine], prise lente) comprennent l'échec de la greffe de peau (25,4 %) et le prurit (20,3 %) (voir la section [0 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#)).

De rares cas d'accidents thromboemboliques potentiellement létaux ont été signalés après l'administration intravasculaire accidentelle d'ARTISS dans le cadre de la surveillance post-commercialisation.

Chez les patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité à l'aprotinine, on peut observer des réactions allergiques et/ou anaphylactiques. De telles réactions peuvent être observées lors d'administrations répétées, même lorsque la première application a

été bien tolérée. Cependant, les réactions allergiques et/ou anaphylactiques peuvent également survenir chez des patients recevant ARTISS pour la première fois. Aucun événement indésirable du genre n'a été signalé dans le cadre des essais cliniques sur ARTISS.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Remarque : pour une analyse des préparations utilisées dans les essais cliniques, veuillez consulter la section **Error! Reference source not found.**

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Greffons de demi-épaisseur pour le traitement des plaies de brûlure

Les effets indésirables suivants ont été signalés dans le cadre d'un essai clinique dans lequel ARTISS à 4 UI (CF VH S/D 4 aprotinine synthétique) a été utilisé pour apposer des greffons de demiépaisseur sur des plaies de brûlure excisées (voir la section **Error! Reference source not found.** étude 550201). Les 138 sujets ont tous reçu deux traitements (ARTISS et témoin) dans des centres distincts. Sur le site d'essai, ARTISS a été utilisé pour fixer le greffon à la plaie de brûlure et, pour le site témoin, des agrafes (considérées comme étant la norme de soins) ont été utilisées pour fixer le greffon à la plaie de brûlure. Aucun des effets n'a été considéré comme grave.

Tableau 7 : Effets indésirables survenus dans le cadre de l'étude 550201 au site traité par CF VH S/D 4 aprotinine synthétique et au site traité par agrafes chez $\geq 1,0$ % des sujets (N = 138)

Classe de système organique et terme privilégié de MedDRA	Site traité par CF VH S/D 4 aprotinine synthétique N = 138 (%)	Site traité par agrafes N = 138 (%)
Infections et infestations :		
• Infections	6 (4,3)	7 (5,1)
Blessure, empoisonnement et complications liées à l'intervention :		
• Échec d'une greffe de la peau	35 (25,4)	32 (23,2)
• Complication liée à la greffe	2 (1,4)	14 (10,1)
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :		
• Prurit	28 (20,3)	29 (21,0)
• Kyste dermique	2 (1,4)	3 (2,2)
• Tissu granulaire excessif	2 (1,4)	1 (0,7)

Il n'y avait aucune différence dans la probabilité d'occurrence d'événements indésirables graves entre les sites d'essai traités par ARTISS (4,3 %; n = 6) et les sites d'essais traités par agrafes (3,6 %; n = 5).

Rhytidectomie du visage

On a signalé les effets indésirables suivants lors des essais cliniques pendant lesquels ARTISS avait été utilisé pour l'adhérence des lambeaux de peau dans le cadre d'une rhytidectomie du visage (voir la Partie II 14 ESSAIS CLINIQUES, études 550703 et 550901). Les deux études étaient conçues de manière à traiter chaque côté du visage : d'un côté du visage, la fixation du lambeau a été réalisée au moyen d'agrafes et de sutures (considérées comme la norme de soins); de l'autre côté du visage, la fixation du lambeau a été réalisée avec ARTISS comme adjuvant aux agrafes et aux sutures. Des effets indésirables qui sont survenus sur le visage à une fréquence globale d'au moins 1 % sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 8 : Effets indésirables observés dans les études 550703 et 550901 survenus au site traité par ARTISS et/ou au site traité par agrafes chez $\geq 1,0$ % des sujets (N = 120) pendant une rhytidectomie du visage

Classe de système organique et terme privilégié de MedDRA	Le site traité par ARTISS a utilisé ARTISS comme adjuvant aux agrafes et aux sutures N = 120 (%)	Le terme « site traité par agrafes » désigne le site témoin où des agrafes et des sutures ont été utilisées. N = 120 (%)
Blessure, empoisonnement et complications liées à l'intervention		
• Sérome	4 (3,3)	6 (5,0)
Troubles généraux et réactions au point d'injection		
• Œdème	3 (2,5)	4 (3,3)
Blessure, empoisonnement et complications liées à l'intervention		
• Hématome à la suite de l'intervention	1 (0,8)	11 (9,2)

* Le pourcentage est basé sur le nombre total de sujets inclus dans l'analyse de l'innocuité : 120.

On a signalé des effets indésirables graves chez trois sujets. De ces effets, deux étaient locaux : un abcès de la plaie sur le côté du visage traité par ARTISS observé 14 jours après l'intervention chirurgicale et a été traité par incision et drainage, et un cas de carcinome basocellulaire a été dépisté sur le côté témoin du visage. Un troisième sujet a souffert de déshydratation le deuxième jour après l'intervention chirurgicale.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

L'étude 550201 comprenait 40 sujets pédiatriques âgés de 1 à 18 ans (voir la section **Error! Reference source not found. Error! Reference source not found.**). Les taux d'effets indésirables chez les enfants correspondaient à ceux observés chez les adultes. Bien que les limites s'appliquent en raison du nombre de patients pédiatriques inclus dans l'essai clinique, aucun autre problème d'innocuité n'a été observé chez les enfants.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les événements indésirables peu courants qui sont survenus chez < 1,0 % des participants à l'étude qui ont reçu ARTISS, classés par classe de système organique et par ordre alphabétique comprennent :

- Troubles généraux et réactions au point d'injection : œdème périphérique
- Blessure, empoisonnement et complications liées à l'intervention : plaie chirurgicale avec bactéries ou champignons pouvant causer de l'infection; excoriation; déhiscence de la plaie
- Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs : contracture articulaire
- Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés : macération cutanée
- Troubles vasculaires : hématome

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été observés pendant l'utilisation d'ARTISS après son approbation. Comme ces réactions sont signalées sur une base volontaire et que la taille de la population est indéterminée, il n'est pas toujours possible d'en évaluer la fréquence.

Réactions d'hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité ont été signalées. Les manifestations d'hypersensibilité ont inclus, entre autres, une irritation au site d'application, un inconfort thoracique, des frissons, des céphalées, une léthargie, une agitation et des vomissements. Des réactions d'hypersensibilité graves et des réactions anaphylactiques ont également été signalées après la mise en marché.

Troubles vasculaires :

Embolie gazeuse*

- * Comme pour les autres colles de fibrine, des cas d'embolie gazeuse potentiellement létale/fatale sont survenus lors de l'utilisation de dispositifs contenant de l'air ou du gaz comprimé; ceux-ci semblent être liés à l'utilisation inappropriée d'un dispositif de vaporisation (p. ex. à des pressions plus élevées que celles recommandées et très près de la surface des tissus).

Accidents thromboemboliques :

On a signalé de rares cas de décès suivant l'administration inappropriée de thrombine topique. Des accidents thromboemboliques potentiellement létaux ont également été signalés après l'application intravasculaire accidentelle de colles de fibrine.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

On ne connaît aucune interaction médicamenteuse. Aucune étude officielle sur les interactions n'a été effectuée. ARTISS (colle de fibrine [humaine], prise lente) peut être appliqué chez les patients entièrement héparinisés (p. ex. circulation extracorporelle).

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

Les solutions qui contiennent de l'alcool, de l'iode ou des métaux lourds ont une incidence sur la performance du produit en raison de la dénaturation des protéines ou d'autres mécanismes. Si une de ces substances est utilisée pour nettoyer la région de la plaie, cette dernière doit être complètement rincée avant l'application d'ARTISS.

Les préparations contenant de la cellulose oxydée pourraient réduire l'efficacité d'ARTISS et ne devraient pas être utilisées comme substances porteuses.

ARTISS ne doit pas être mélangé à d'autres produits pharmaceutiques.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

ARTISS (colle de fibrine [humaine], prise lente) est doué d'une activité semblable à celle du processus physiologique de la fermeture des plaies. Une solution de fibrinogène à forte concentration et d'aprotinine, qui contient, parmi d'autres composants, le facteur XIII cofractionné dans le plasma, ainsi qu'une solution de thrombine et de chlorure de calcium, sont appliquées sur la surface de la plaie, où le mélange se coagule. La présence du facteur XIII provoque la formation d'un réseau de fibrine, ce qui confère une résilience supplémentaire au caillot. L'aprotinine prévient la

dégradation prématurée du caillot. Étant d'origine biologique, la colle de fibrine se résorbe complètement à une vitesse qui dépend de l'activité fibrinolytique des tissus environnants et de la quantité d'inhibiteur de la fibrinolyse ajoutée. Au cours du processus de cicatrisation, le caillot de colle est progressivement remplacé par le tissu en formation.

La vaporisation d'ARTISS sur le lit de la plaie permet l'adhérence des greffons et des lambeaux de peau sur toute la surface de la plaie. L'adhérence sur toute la surface de la plaie réduit au minimum les zones d'espace vide entre le lit de la plaie et les tissus appliqués. L'élimination des espaces vides empêche l'irritation causée par le cisaillement pendant le mouvement et l'accumulation de liquide dans ces espaces.

10.2 Pharmacodynamie

La thrombine est une protéase hautement spécifique qui convertit en fibrine le fibrinogène contenu dans la colle protéinée (humaine). Une partie de la thrombine est absorbée par la fibrine, et tout excédent de thrombine est inactivé par les inhibiteurs de la protéase dans le sang.

L'inhibiteur de la fibrinolyse, l'aprotinine, constitue un inhibiteur de la protéase polyvalent qui prévient la dégradation prématurée de la fibrine. L'aprotinine libre, dont la demi-vie ($t_{1/2}$) est d'environ 0,82, est éliminée par les reins. Des études précliniques portant sur différentes préparations de colle de fibrine simulant l'activité fibrinolytique d'une circulation extracorporelle chez des patients subissant une chirurgie cardiovasculaire ont montré que l'ajout d'aprotinine dans la préparation du produit augmente la résistance du caillot de colle de fibrine à la dégradation dans un environnement fibrinolytique.

10.3 Pharmacocinétique

ARTISS est conçu pour être appliqué localement; ainsi, l'exposition ou la distribution systémique à d'autres organes ou tissus n'est pas prévue et aucune étude pharmacocinétique n'a été menée.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Lorsque conservé à ≤ -20 °C (≤ -4 °F), ARTISS (colle de fibrine [humaine], prise lente), dans des seringues préremplies, reste stable jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'emballage.

Conservation à température ambiante : les sachets décongelés et non ouverts peuvent être conservés à la température ambiante (de 15 °C à 25 °C) durant une période pouvant aller jusqu'à 7 jours après les avoir retirés du congélateur.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique :

Nom propre : Colle de fibrine (humaine)

Nom chimique : Fibrinogène humain

Facteur XIII humain

Aprotinine synthétique

Thrombine humaine

Chlorure de calcium

Formule moléculaire : S.O.

Masse moléculaire : Fibrinogène humain : 340 000 g/mol

Facteur XIII humain : 190 000 g/mol

Aprotinine synthétique : 6 511,5 g/mol

Chlorure de calcium : 147,01 g/mol

Propriétés physicochimiques :

Solutions pour colle tissulaire

Les solutions congelées sont incolores à jaune pâle et opalescentes.

Après la décongélation, les solutions sont limpides et incolores à jaune pâle.

Caractéristiques du produit :

Colle protéinée (humaine)/d'aprotinine

La colle protéinée (humaine) est une préparation stérile, apyrogène, traitée à la vapeur et par solvant-détergent, fabriquée à partir d'un pool de plasma humain. La colle protéinée (humaine) est offerte sous forme de liquide congelé déjà préparé, composé de colle protéinée et d'aprotinine et fournie dans une seringue préremplie à

deux compartiments (le compartiment renfermant la solution de colle protéinée et d'aprotinine est marqué du chiffre « 1 »).

Le principe actif du composant de la colle protéinée (humaine) est le fibrinogène. De plus, le facteur XIII subit une copurification avec une protéine coagulable du plasma humain. Aucun facteur XIII n'est ajouté au processus de fabrication de colle protéinée (humaine), ce qui entraîne un taux de facteur XIII de 0,6 U/mL à 10 U/mL dans le médicament. L'aprotinine (d'origine synthétique), un inhibiteur de la fibrinolyse, est comprise dans le composant de colle protéinée (humaine) afin de prévenir la fibrinolyse prématurée. Pour obtenir le concentré de colle protéinée (humain), le cryoprécipité dérivé du plasma est dissout dans une solution tampon, traité par solvant-détergent, purifié par précipitation et par des étapes de nettoyage, traité à la vapeur, préparé, filtré de manière stérile, concentré sous vide et congelé dans des seringues préremplies.

Thrombine (humaine)/de chlorure de calcium

La thrombine (humaine) est une préparation stérile, apyrogène, traitée à la vapeur et par solvant-détergent, fabriquée à partir d'un pool de plasma humain. La thrombine (humaine) est fournie sous forme de liquide congelé déjà préparé composé de thrombine et de chlorure de calcium et préremplie dans un côté d'une seringue à deux compartiments (le compartiment renfermant la solution de thrombine et de chlorure de calcium est marqué du chiffre « 2 »).

La thrombine humaine, soit le principe actif, est préparée à partir de plasma au moyen d'une série d'étapes de séparation et de filtration, suivies d'une incubation de la solution avec du chlorure de calcium, en vue de convertir la prothrombine en thrombine. La solution subit ultérieurement une ultra/diafiltration, un traitement à la vapeur, un traitement par solvant-détergent, une purification au moyen d'une chromatographie par échange d'ions, une préparation, une filtration stérile, un remplissage et une congélation dans des seringues préremplies.

Inactivation virale

ARTISS (colle de fibrine [humaine], prise lente) est fabriqué à partir de plasma humain. Les dérivés du plasma humain peuvent contenir des agents infectieux, tels que des virus pathogènes, et peuvent provoquer des maladies. Le risque de transmission d'agents infectieux a été réduit par un contrôle de la sélection des donneurs de plasma en vue d'exclure ceux ayant été exposés à certains virus. Cette sélection est effectuée par l'analyse des dons visant la détection de certaines infections virales courantes et par l'inactivation ainsi que l'élimination de certains virus durant la fabrication.

La colle de fibrine renferme deux composants biologiques fabriqués à partir d'un pool de plasma humain. Comme pour tous les produits du plasma, les mesures suivantes sont mises en œuvre afin d'assurer l'innocuité du produit et écarter la présence potentielle de virus pathogènes dans le plasma humain :

- Sélection des donneurs
- Analyse de dons uniques et de dons à l'échelle de mini-pools et de pools de fabrication
- Utilisation de la méthode PCR en vue de l'acceptation des pools de plasma
- Étapes efficaces d'inactivation/de suppression virale au cours du processus de fabrication, y compris la validation

Les précautions de sécurité concernant le plasma et les étapes d'inactivation/de suppression virale prises pendant la fabrication d'ARTISS sont équivalentes à celles utilisées pour TISSEEL VH S/D à 500 UI.

Chaque don est soumis à des analyses afin de détecter la présence de marqueurs infectieux du virus de l'immunodéficience humaine, de types 1 et 2 (VIH-1/-2), du virus de l'hépatite C (VHC), des antigènes de surface de l'hépatite B (HBsAg). Voici les critères d'acceptation de chaque don de plasma dans le processus de fabrication :

- Anticorps contre le VIH-1/VIH-2 : négatif
- HBsAg : négatif
- Anticorps contre le VHC : négatif

Chaque pool de plasma de fabrication est analysé et accepté dans le processus de fabrication seulement lorsque :

- l'on obtient des résultats négatifs pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite C (VHC), le virus de l'hépatite A (VHA) et le virus de l'hépatite B (VHB) au moyen de tests d'acide nucléique (TAN);
- la concentration du parvovirus B19 ne dépasse pas 10^4 UI/mL aux mesures des TAN.

Les pools de plasma sont testés à l'aide de l'HIQ-PCR, l'abréviation de *Hyland Immuno Quality-Assured Polymerase Chain Reaction*. Cette méthode PCR permet généralement de doser de manière fiable 500 équivalents de génomes des virus susnommés par mL; la sensibilité effective de l'HIQ-PCR est toutefois inférieure à cette valeur. Par conséquent, tous les pools testés et évalués positifs sont exclus de la fabrication.

Le processus de fabrication d'ARTISS comprend des étapes de préparation visant à réduire encore davantage le risque de transmission des virus. En particulier, les processus de traitement à la vapeur et par solvant-détergent sont compris dans la fabrication du concentré de colle protéinée et de la thrombine. On a également étudié les facteurs de réduction associés à la chromatographie en bain DEAE-Sephadex et à la chromatographie par échange d'ions dans le processus de purification de la substance médicamenteuse de la thrombine.

Les facteurs de réduction de la charge virale (exprimés en \log_{10}) des étapes indépendantes de la fabrication étaient comme suit pour chacun des virus analysés :

Tableau 9 : Facteurs de réduction de l'élimination des virus et/ou l'inactivation virale

Composant de colle protéinée						
Étape de fabrication	Facteurs de réduction moyens [\log_{10}] de la charge virale pour les virus testés*					
	VIH-1	VHA	BVDV	VPR	VMS	B19V
Premières étapes de fabrication	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	2,7**	3,4**
					2,3**	
Traitement par solvant-détergent	> 5,3	n.d.	> 5,7	> 5,9	n.d.	n.d.
Traitement à la vapeur	> 5,5	> 5,6	> 5,7	> 6,7	1,2	1,0
Facteur de réduction globale (FRG)	> 10,8	> 5,6	> 11,4	> 12,6	3,5	3,3
Composant de thrombine						
Étape de fabrication	Facteurs de réduction moyens [\log_{10}] de la charge virale pour les virus testés*					
	VIH-1	VHA	BVDV	VPR	VMS	B19V
Retrait de la protéine précurseur de la thrombine du cryosurnageant	3,2	1,5	1,8	2,5	1,2	1,7
Traitement à la vapeur	> 5,5	> 4,9	> 5,3	> 6,7	1,0	> 4
Traitement par solvant-détergent	> 5,3	n.d.	> 5,5	> 6,4	n.d.	n.d.
Chromatographie par échange d'ions	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	3,6	n.d.
Facteur de réduction globale (FRG)	> 14,0	> 6,4	> 12,6	> 15,6	5,8	> 5,7

n.d. : non déterminé

* On a calculé le FR moyen à chacun des tests. Par exemple, lorsque deux traitements ont été effectués dans l'étude A et qu'un traitement était effectué dans l'étude B pour le VIH-1, on a calculé la moyenne des trois FR et l'a présentée dans le tableau.

** Étant donné la valeur prudente pour la capacité générale et solide de réduction du parvovirus aux étapes 1 à 8, 2,3 logarithmes des facteurs de réduction du VMS et du B19V ont été calculés (en omettant le facteur plus élevé de réduction du B19V). Pour comprendre les calculs et le raisonnement derrière cette valeur, voir plus loin la section où l'on discute de l'étude correspondante. Cependant, en ce qui a trait aux calculs des facteurs de réduction globaux propres aux virus, seuls les facteurs individuels propres à chacun des virus ont été pris en compte.

VIH-1 : virus de l'immunodéficience humaine de type 1; **VHA** : virus de l'hépatite A; **BVD** : virus de la diarrhée virale des bovins, un modèle pour le virus de l'hépatite C; **VPR** : virus de la pseudorage, un modèle pour les virus enveloppés à ADN, dont le virus de l'hépatite B; **VMS** : virus minute de la souris, un modèle du parvovirus humain B19; **B19V** : parvovirus humain B19.

14. ESSAIS CLINIQUES

Les principaux principes actifs des préparations lyophilisées et congelées sont identiques sur le plan de la composition et comprennent :

- Fibrinogène humain à 91 mg/mL
- Thrombine humaine à 4 UI/mL
- Autres ingrédients : facteur XIII, aprotinine synthétique et chlorure de calcium

La différence, c'est qu'une préparation est congelée et prête à l'emploi (étude 550201) et que l'autre est lyophilisée (études 550703 et 550901).

Tableau 10 : Résumé des différences dans la préparation des études 550201, 550703 et 550901

N° de l'étude	Préparation
550201	Préparation d'ARTISS (CF VH S/D 4 aprotinine synthétique), une colle de fibrine à 2 composants comprenant 4 UI/mL de thrombine humaine, traitée à la vapeur et par solvant-détergent, avec aprotinine synthétique et présentée sous la forme d'une préparation congelée et prête à l'emploi
550703 and 550901	Préparation d'ARTISS (CF VH S/D 4 aprotinine synthétique), une colle de fibrine à 2 composants comprenant 4 UI/mL de thrombine humaine, traitée à la vapeur et par solvant-détergent, avec aprotinine synthétique (un inhibiteur de la fibrinolyse) et présentée sous la forme d'une préparation lyophilisée

14.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

Tableau 11 : Sommaire de la conception à l'essai et des données démographiques des patients pour les essais cliniques sur la fixation de greffons de peau autologues et de lambeaux tissulaires, et comme adjuvant à l'adhérence des lambeaux tissulaires lors d'une rhytidectomie faciale

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage)	Sexe (%)
550201	Un essai clinique de phase 3, prospectif, multicentrique, sans insu, à répartition aléatoire, de non-infériorité a évalué l'innocuité et l'efficacité d'ARTISS ¹ offert sous forme de préparation congelée prête à l'emploi pour adhérer aux greffons de peau et favoriser la guérison chez les sujets présentant des plaies de brûlure.	<p>Chaque sujet était son propre témoin pour les sites donneurs testés.</p> <p>Centre 1 (centre d'essai) : ARTISS (0,02 à 0,04 mL/cm²) administré localement par vaporisation en utilisant un appareil de vaporisation TISSOMAT (Baxter Healthcare Corporation, Westlake Village, CA) sur le donneur et le site du receveur immédiatement après l'excision avant la mise en place d'une greffe de peau autologue.</p> <p>Centre 2 (témoin) : Agrafe placée parallèlement au raccordement des greffons en butée de la zone de soins désignée, y compris le centre d'essai avec agrafes.</p> <p>Durée :</p>	• 127	30,8 ans (1-62)	<p>○ Femme : 43 (33,9 %)</p> <p>○ Homme : 84 (66,1 %)</p>

¹ FS VH S/D 4 aprotinine synthétique, une colle de fibrine à deux composants avec 4 UI/mL de thrombine humaine, chauffée à la vapeur et avec un solvant détergent, avec de l'aprotinine
<ARTISS>

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage)	Sexe (%)
		Les interventions ont été administrées par voie peropératoire.			
550703	Une étude de phase 2, multicentrique, prospective, à répartition aléatoire et à l'insu de l'évaluateur visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'utilisation adjuvante d'ARTISS, présenté sous forme d'une préparation lyophilisée, par rapport aux sutures et/ou aux agrafes seules, chez des sujets subissant une rhytidectomie.	<p>Chaque sujet a servi de témoin lui-même.</p> <p>Côté 1 du visage (centre d'essai) : à l'aide d'un volume de dose recommandé de 0,02 mL/cm² à 0,04 mL/cm² appliqué en aérosol sur le plan sous-cutané, dans le cou et le visage, en effectuant un mouvement de peinture latérale avec l'appareil de contrôle du gaz propulseur EASYSPRAY et du système de vaporisation et appliquer ARTISS, suivi de la mise en place d'un drain Jackson-Pratt et de l'application de sutures et/ou d'agrafes.</p> <p>Côté 2 du visage (témoin) : le côté témoin du visage a reçu la mise en place d'un drain Jackson-Pratt et de suture et/ou d'agrafes.</p> <p>Durée :</p>	45	55,1 ans (43-70)	Femme : 42 (93,3 %) Homme : 3 (6,7 %)

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage)	Sexe (%)
		Les interventions ont été administrées par voie peropératoire.			
550901	Une étude de phase 3, prospective, contrôlée, à répartition aléatoire, à l'insu des sujets et multicentrique visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'utilisation adjuvante d'ARTISS ² présenté sous forme d'une préparation lyophilisée, par rapport aux sutures et/ou aux agrafes seules, dans les tissus adhérents chez des sujets subissant une rhytidectomie.	<p>Chaque sujet a servi lui-même de témoin.</p> <p>Côté 1 du visage (centre d'essai) : ARTISS devait être appliqué sur un côté du visage du sujet selon un volume posologique recommandé de 0,02 mL/cm² à 0,04 mL/cm² administré par vaporisation sur le plan sous-cutané, à la fois dans le cou et dans la zone du visage, en effectuant un mouvement de peinture latéral, suivi de la mise en place d'un drain plat en silicone Blake de 7 mm sur le côté du visage et sutures et/ou agrafes.</p> <p>(Le système de préparation et d'application DUPLOJECT et le dispositif de l'unité de contrôle du gaz</p>	75	54,4 ans (40-71)	Femme : 71 (94,7 %) Homme : 4 (5,3 %)

² FS VH S/D 4 aprotinine synthétique, une colle de fibrine à deux composants avec 4 UI/mL de thrombine humaine, chauffée à la vapeur, traitée avec un solvant détergent, avec de l'aprotinine synthétique (aprotinine synthétique)

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage)	Sexe (%)
		<p>propulseur EASYSPRAY et l'ensemble de pulvérisation devaient être utilisés pour vaporiser et administrer le produit expérimental.)</p> <p>Côté 2 du visage (témoin) : le côté témoin du visage a reçu la mise en place d'un drain plat en silicone Blake de 7 mm sur le côté du visage et des sutures et/ou agrafes.</p> <p>Durée : les interventions ont été administrées par voie peropératoire.</p>			

Étude 550201

Dans le cadre d'un essai clinique multicentrique, prospectif, contrôlé et avec répartition aléatoire, on a étudié ARTISS pour la fixation de greffons de demi-épaisseur à des patients ayant subi des brûlures. L'analyse statistique primaire a été utilisée pour évaluer la non-infériorité d'ARTISS par rapport aux agrafes en ce qui concerne la fermeture complète de la plaie au jour 28 après l'intervention chirurgicale. Pour évaluer la non-infériorité du taux de réussite de la fermeture de la plaie avec ARTISS comparativement à celle des agrafes, on a calculé un intervalle de confiance unilatéral de 97,5 % pour la différence des proportions corrélées. La marge de non-infériorité a été établie à -10 %.

Les sujets âgés de ≤ 65 ans (y compris les sujets pédiatriques) présentant des plaies de brûlure totales mesurant ≤ 40 % de la zone totale du corps étaient admissibles au traitement. Les sujets présentant des brûlures électriques ou chimiques ont été exclus. Les sujets admissibles devaient présenter des plaies de profondeur partielle ou

complète. Les plaies de brûlure sur les doigts ou les organes génitaux n'étaient pas admissibles à la désignation comme centre d'essai.

Au total, 138 sujets ont été répartis aléatoirement et traités dans 13 centres d'étude. Tous les 138 sujets ont été traités à un centre d'essai avec ARTISS et à un centre d'essai distinct avec des agrafes (témoin). Des 138 sujets traités, 94 (68,1 %) étaient des hommes et 44 (31,9 %) étaient des femmes. L'âge moyen \pm É.-T. était de $30,8 \pm 17,6$ ans; 19 sujets (13,8 %) étaient âgés de ≤ 6 ans, 21 sujets (15,2 %) étaient âgés de 7 à 18 ans et 98 sujets (71,0 %) étaient âgés de > 18 ans. La zone totale du corps moyenne \pm É.-T. pour toutes les plaies de brûlure était de $13,6 \pm 9,2$ %. La zone totale du corps moyenne \pm É.-T. nécessitant une greffe de peau était de $8,0 \pm 6,9$ %. La zone totale du corps moyenne \pm É.-T. pour les centres d'essais ARTISS était de $1,7 \pm 0,8$ % et pour les centres d'essais agrafés de $1,7 \pm 0,7$ %. L'épaisseur de la plaie de brûlure a été classée comme étant complètement épaisse chez 106 (76,8 %) des 138 sujets traités et comme étant partiellement épaisse chez 32 (23,2 %).

Étude 550703

L'étude 550703 était une étude de phase 2, multicentrique, prospective, à répartition aléatoire et à l'insu de l'évaluateur comparant l'utilisation adjuvante d'ARTISS aux sutures et/ou aux agrafes (l'intervention témoin) chez des sujets subissant une rhytidectomie. Il s'agissait d'une étude sur la rhytidectomie à face divisée où un côté du visage devait être traité avec le produit expérimental en tant qu'adjuvant à l'intervention témoin et l'autre côté devait recevoir uniquement l'intervention témoin. De cette façon, chaque sujet devait servir de témoin. L'attribution du côté du visage qui devait recevoir ARTISS a été déterminée selon un schéma de répartition aléatoire. La période de suivi postopératoire était prévue pour 14 jours. Les sujets de sexe masculin et féminin en bonne santé âgés de 18 à 75 ans qui devaient subir une rhytidectomie étaient admissibles à cette étude. Au total, 45 sujets ont été répartis aléatoirement et traités dans un total de 6 centres d'étude. Le nombre de sujets répartis aléatoirement dans chaque centre d'étude variait de 5 à 10, et aucun centre d'étude n'a réparti aléatoirement la majorité des sujets. Tous les sujets répartis aléatoirement ont terminé l'étude. Aucun sujet de moins de 43 ans ou plus de 70 ans n'a été inscrit à l'étude, dont 5 sujets de 65 à 70 ans inclusivement.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la comparaison visuelle de l'ecchymose au jour 3 entre le côté du visage traité par ARTISS et le côté du visage recevant l'intervention témoin, tel qu'évalué par 5 examinateurs indépendants en aveugle à l'aide de photographies numériques standard. La proportion de sujets dont le côté du visage traité par ARTISS a été évalué comme présentant moins d'ecchymoses

que le côté du visage ayant reçu l'intervention témoin devait être comparée à la proportion de sujets dont le côté du visage ayant reçu l'intervention témoin a été évaluée comme présentant moins d'ecchymoses que le côté du visage traité par ARTISS. Ces proportions devaient être comparées dans un test bilatéral de McNemar sur les proportions appariées à un taux alpha de 5 %.

Un critère d'évaluation secondaire était le drainage total 24 heures après l'intervention chirurgicale pour chaque côté du visage, comme évalué par les examinateurs en aveugle.

Étude 550901

L'étude 550901 était une étude de phase 3, prospective, contrôlée, à répartition aléatoire, à l'insu des sujets et multicentrique visant à comparer l'utilisation adjuvante d'ARTISS à l'intervention témoin chez des sujets subissant une rhytidectomie. Il s'agissait d'une étude sur la rhytidectomie à face divisée où un côté du visage devait être traité avec le produit expérimental en tant qu'adjuvant à l'intervention témoin et l'autre côté devait recevoir uniquement l'intervention témoin. De cette façon, chaque sujet devait servir de témoin. L'attribution du côté du visage qui devait recevoir ARTISS a été déterminée selon un schéma de répartition aléatoire prédéfini. La période de suivi postopératoire était prévue pour 14 jours. Les sujets étaient âgés de 18 à 75 ans au moment du dépistage et avaient une rhytidectomie faciale prévue; les sujets étaient exclus de l'étude si elles étaient enceintes ou allaitaient ou avaient subi une intervention chirurgicale de lifting du visage.

Au total, 75 sujets ont été répartis aléatoirement et traités dans 7 centres d'étude. Le nombre de sujets répartis aléatoirement dans chaque centre d'étude variait de 7 à 12; aucun centre d'étude n'avait la majorité des sujets. Tous les sujets ont terminé l'étude. Parmi les 75 sujets répartis aléatoirement, 71 (94,7 %) étaient des femmes et 4 (5,3 %) étaient des hommes. Les sujets étaient âgés de 40 à 71 ans, inclusivement, et 8 sujets étaient âgés de 65 ans ou plus (65 à 71 ans).

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'effet de l'utilisation d'ARTISS sur l'adhérence du lambeau de peau chez les sujets subissant une rhytidectomie, comme indiqué par le volume de drainage; un volume de drainage plus faible indiquait une meilleure adhérence du lambeau. Le critère d'évaluation principal était le volume de drainage total recueilli de chaque côté du visage 24 (\pm 4 heures) après l'intervention chirurgicale.

L'analyse du critère d'évaluation principal de l'efficacité devait être effectuée sur l'ensemble d'analyse complète. Le volume total de drainage après l'intervention chirurgicale de chaque côté du visage a été résumé par des statistiques descriptives. Pour évaluer la différence du volume de drainage entre les deux côtés du visage, un test T jumelé bilatéral a été effectué.

14.2 Résultats de l'étude

Brûlures (greffes) – Étude 550201 :

Tableau 12 : Résultat de l'étude 550201 sur la fixation de greffons de peau autologues ARTISS aprotinine synthétique et de lambeaux de tissu pour le traitement des brûlures (population en intention de traiter, N = 127)

Paramètres d'évaluation primaires	ARTISS aprotinine synthétique centre % (n/N)	Site témoin (agrafes) % (n/N)	Différence quant au % de fermeture complète de la plaie (ARTISS – agrafes) (IC à 95 %)
Non-infériorité de ARTISS aprotinine synthétique par rapport aux agrafes en ce qui concerne la fermeture complète de la plaie* au jour 28, selon l'évaluation des évaluateurs en aveugle.	43,3 % (55/127)	37,0 % (47/127)	6,3 % (-2,9 %; 15,5 %)

* Fermeture complète de la plaie : comme couverture complète de la plaie avec une couche contiguë d'épithélium viable.

Intention de traiter : intention de traiter : tous les sujets présentant un critère d'évaluation principal observé pour les deux côtés du visage.

La limite inférieure de l'intervalle de confiance à 97,5 % relatif à la différence quant au % de fermeture complète de la plaie au jour 28 observée entre ARTISS et l'utilisation d'agrafes était de -2,9 %, ce qui est supérieur à la marge de non-infériorité prédéfinie de -10 %.

Rhytidectomie du visage (lambeaux) – études 550703 et 550901 :

Tableau 13 : Critère d'évaluation principal de l'étude 550703 : résumé des résultats des comparaisons visuelles de l'ecchymose entre les deux côtés du

visage évalués par une majorité d'examineurs en aveugle au jour 3 postopératoire chez les patients subissant une rhytidectomie en intention de traiter (N = 37*)

% (n/N) de sujets présentant autant d'ecchymoses des deux côtés du visage	% (n/N) de sujets présentant moins d'ecchymoses au site d'injection d'ARTISS (ARTISS et agrafes/sutures) %	% (n/N) des sujets présentant moins d'ecchymoses du côté témoin du visage (agrafes/sutures seules)
13 (0,35)	7 (0,19)	17 (0,46)

* (N = 37) indique le nombre de sujets dont le résultat a été attribué par la majorité des examineurs (3 ou plus).

Tableau 14 : ARTISS comme adjuvant aux agrafes pour adhérer aux lambeaux de tissu lors d'une rhytidectomie du visage : volume de drainage (mL) au cours des 24 premières heures suivant une rhytidectomie faciale avec ARTISS suivie d'agrafes et de l'intervention témoin (sutures/agrafes seules), (résultats des études 550703 et 550901, ensemble d'analyse complète)

Étude clinique	Volume moyen de drainage ± É.-T. (mL), ARTISS/côté du visage témoin	Volume moyen de drainage ± É.-T. (mL), côté du visage témoin	Valeur p
Phase 2 (étude 550703) 45 sujets	11,5 ± 13,7	26,8 ± 24,0	< 0,0001
Phase 3 (étude 550901) 75 sujets	7,7 ± 7,4	20,0 ± 11,3	< 0,0001

15. MICROBIOLOGIE

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

16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Les études menées avec TISSEEL à 500 UI de thrombine confirment le profil d'innocuité d'ARTISS (colle de fibrine [humaine], prise lente), car on ne s'attend pas à ce que la faible concentration de thrombine (4 UI) présente une toxicité plus importante que celle de la concentration à 500 UI.

Toxicologie générale :

<ARTISS>

Les études histologiques sont considérées comme importantes étant donné que TISSEEL/ARTISS sont autorisés pour une utilisation locale. En conséquence, on a réalisé des études histologiques sur divers types de tissus comprenant : peau, vaisseaux, nerfs, tendons, organes et os.

La toxicité d'une dose unique a été étudiée par l'injection sous-cutanée de TISSEEL (congelé) et de TISSEEL – aprotinine synthétique (congelé) chez des rats et des lapins à raison de 5 mL/kg. Aucun effet toxique n'a été observé. La toxicité d'une dose unique a également été étudiée par l'injection intraveineuse d'aprotinine synthétique chez la souris (doses : 100 000, 500 000 et 1 500 000 UIK/kg) et le rat (doses : 200 000, 400 000 et 800 000 UIK/kg). Aucun effet toxique n'a été observé.

Des études de tolérance locale utilisant un modèle d'implantation sous-cutanée dans des blocs de l'os spongieux ont été menées chez des rats et des lapins avec des colles de fibrine diluées à une concentration de thrombine de 4 UI/mL. L'application sous-cutanée de 0,2 mL/bloc de TISSEEL (congelé) et de TISSEEL – aprotinine synthétique (congelé) n'a révélé aucune toxicité systémique. La tolérance locale de l'aprotinine synthétique après l'application intraveineuse et paraveineuse chez le lapin a également été testée à une dose de 0,2 mL/bloc. Aucun effet toxique n'a été observé.

Cancérogénicité :

Aucune étude à long terme n'a été menée chez des animaux pour évaluer le potentiel cancérogène de TISSEEL.

Génotoxicité :

La génotoxicité de TISSEEL (congelé) a été étudiée en utilisant des bactéries *Escherichia coli* au cours d'études de mutagenicité *in vitro*. TISSEEL (congelé) s'est avéré non mutagène. On a également soumis l'aprotinine synthétique à des essais d'activité mutagène à l'aide du test d'AMES sur *Salmonella typhimurium*, et elle s'est avérée être non mutagène.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Aucune étude à long terme n'a été menée chez des animaux pour déterminer l'effet de TISSEEL sur la fertilité.

Toxicologie particulière :

Des études portant sur la compatibilité cellulaire utilisant la cytotoxicité comme critère d'évaluation ont été menées par voie intraveineuse sur des fibroblastes pulmonaires humains (dose de 0,5 mL/puit) pour TISSEEL (congelé et lyophilisé) et TISSEEL – aprotinine synthétique (congelé). Aucune réponse de toxicité n'a été observée en

fonction des produits de test et de référence. On a également effectué cette évaluation pour l'aprotinine synthétique par voie intraveineuse sur des fibroblastes pulmonaires humains. Aucune réponse de toxicité n'a été observée.

Une étude de sensibilisation cutanée a été réalisée sur des cobayes pour détecter le potentiel de l'aprotinine synthétique (doses : 0,1 mL, 0,3 mL et 0,5 mL). Cette étude a été effectuée par voie intradermique et épidermique. Un test de maximisation effectué sur des cobayes n'a révélé aucun potentiel de sensibilisation de la peau avec l'aprotinine synthétique.

Toxicité juvénile :

Aucune étude à long terme chez des animaux n'a été menée concernant la toxicité juvénile.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **ARTISS**

Colle de fibrine (humaine), prise lente
4 UI/mL (volumes totaux : 2 mL, 4 mL, 10 mL)

Lisez attentivement ce qui suit. Ce feuillet est un sommaire et il ne vous donnera pas tous les renseignements sur ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements sur ARTISS.

Mises en garde et précautions importantes

- ARTISS est destiné à un usage topique seulement. ARTISS ne doit pas être injecté dans un vaisseau sanguin, car cela pourrait causer des caillots sanguins potentiellement mortels.
- Il y a un risque de pénétration d'air dans la circulation sanguine, ce qui peut être grave ou mettre la vie en danger.
- Des réactions allergiques graves (hypersensibles) à l'un des ingrédients d'ARTISS peuvent survenir. En cas de signe de réaction allergique, votre médecin arrêtera immédiatement l'utilisation d'ARTISS et vous donnera un traitement approprié.
- ARTISS est fabriqué à partir de sang humain, ce qui peut comporter un risque de transmission d'agents infectieux (p. ex., virus) pouvant causer maladie.

Pour quoi ARTISS est-il utilisé?

ARTISS est une colle tissulaire.

- pour la fixation (collage) de greffons de peau autologues et de lambeaux tissulaires.
- à titre d'adjuvant de l'hémostase sur des surfaces de tissu sous-cutanées, pour traiter des brûlures chez les adultes et les enfants.
- à titre d'adjuvant pour coller des lambeaux de peau pendant une rhytidectomie du visage (chirurgie esthétique du visage ou *face lift*).

Comment ARTISS agit-il?

ARTISS est une colle de fibrine à deux composants qui contient deux des protéines qui forment les caillots sanguins. Ces protéines sont appelées fibrinogène et thrombine. Lorsque ces protéines se mélangent pendant l'application, elles forment un caillot à l'endroit où le chirurgien les applique.

ARTISS est préparé sous forme de deux solutions (solution de colle protéinée et

solution de thrombine), qui se mélangent lors de l'application.

Quels sont les ingrédients dans ARTISS?

Ingrédients médicinaux :

Solution de colle protéinée et d'aprotinine et solution de thrombine et de chlorure de calcium.

Ingrédients non médicinaux :

Les ingrédients non médicinaux de la solution de colle protéinée et d'aprotinine sont de l'albumine humaine, de la nicotinamide et de l'eau pour injection (eau PPI).

Les ingrédients non médicinaux de la solution de thrombine et de chlorure de calcium sont : de l'albumine humaine, du chlorure de sodium et de l'eau pour injection (eau PPI). De l'hydroxyde de sodium et de l'acide chlorhydrique sont utilisés pour ajuster le pH de ces deux solutions.

ARTISS est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Formats de 2, de 4 et de 10 mL.

N'utilisez pas ARTISS si :

- vous êtes allergique à l'une des substances actives ou à tout autre ingrédient de ce médicament (voir « Quels sont les ingrédients dans ARTISS? » ci-dessus);
- vous présentez une hypersensibilité connue à l'aprotinine.

Consultez votre professionnel de la santé avant l'administration d'ARTISS, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous êtes enceinte ou vous allaitez.
- vous avez déjà reçu ARTISS ou l'aprotinine auparavant, même si vous n'avez pas eu de réaction allergique. Il est possible que votre corps ait développé une sensibilité à ARTISS, même si vous n'avez pas réagi à la première application. Si vous pensez avoir reçu l'un ou l'autre de ces produits lors d'une intervention précédente, vous devez en informer votre médecin.

Autres mises en garde que vous devez connaître :

ARTISS est fabriqué à partir de plasma humain et peut comporter un risque de transmission d'agents infectieux (p. ex., virus), malgré des étapes de fabrication conçues pour réduire ce risque. Ces étapes incluent : l'utilisation du plasma obtenu à partir du sang de donateurs en bonne santé; l'analyse de chaque don de plasma ainsi

que des pools de plasma de fabrication pour certains virus; un processus de fabrication qui s'est avéré éliminer ou inactiver certains virus et d'autres pathogènes.

ARTISS NE DOIT PAS être injecté dans les vaisseaux sanguins (veines ou artères) ou dans les tissus. Comme ARTISS forme un caillot à l'endroit où il est appliqué, l'injection d'ARTISS peut causer des réactions graves (p. ex., l'occlusion d'un vaisseau).

ARTISS seul ne doit pas être utilisé pour le traitement d'une hémorragie artérielle ou veineuse massive sévère ou d'un saignement rapide d'une artère ou d'une veine.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments de médecines alternatives.

Les produits qui suivent pourraient interagir avec ARTISS :

- ARTISS peut être utilisé lorsque vous recevez d'autres produits médicaux. Il n'existe aucune interaction connue entre ARTISS et d'autres produits médicaux.

Comment prendre ARTISS :

- ARTISS vous sera appliqué dans un établissement de soins de santé et seulement par un chirurgien expérimenté ayant reçu une formation appropriée. ARTISS sera appliqué par goutte à goutte ou par pulvérisation.

Dose habituelle :

Le chirurgien déterminera la quantité d'ARTISS à utiliser selon vos besoins pendant l'intervention chirurgicale.

Surdosage :

Une couche de fibrine trop épaisse peut interférer avec le processus de cicatrisation de la plaie.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'ARTISS, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Pour toute autre question au sujet de l'utilisation de ce produit, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

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

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous

prenez ARTISS. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires les plus fréquents d'ARTISS sont les suivants :

- Démangeaisons
- Ecchymose au site de l'intervention chirurgicale
- Accumulation de liquide sous la peau au site de l'intervention chirurgicale
- Échec de la greffe de peau

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme/effet	Discutez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Réactions allergiques graves : éruption cutanée, urticaire, serrement de la poitrine, respiration sifflante, enflure de la langue ou de la gorge, sensation de tête légère, nausées ou vomissements		√	
Événements thromboemboliques/embolie gazeuse : essoufflement, respiration rapide, douleur thoracique, augmentation de la fréquence cardiaque		√	√

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans ce document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web relatif à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopie; ou
- Téléphonant sans frais au 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.

Entreposage

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

Conservez la seringue dans la boîte afin de la protéger de la lumière.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption qui est indiquée sur l'étiquette après « EXP ».

Entreposez et transportez le produit congelé (à ≤ -20 °C). La chaîne du froid ne doit pas être interrompue jusqu'à l'utilisation.

Entreposage après la décongélation :

Après la décongélation, les solutions ne doivent pas être congelées de nouveau ou réfrigérées. Les sachets non ouverts, décongelés à température ambiante, peuvent être entreposés jusqu'à 7 jours à température ambiante contrôlée (15 °C à 25 °C).

Le produit doit être utilisé dans un délai de 12 heures suivant son réchauffement entre 33 °C et 37 °C ou après avoir été retiré des sachets d'origine.

Pour en savoir davantage sur ARTISS :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Vous trouverez la monographie complète du produit, préparée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les renseignements sur le médicament pour le patient, en consultant la base de données sur les produits pharmaceutiques, le site Web du fabricant (www.baxter.ca) ou en composant le 1 888 719-9955.

Dernière révision : 28 janvier 2022

Baxter et Artiss sont des marques de commerce de Baxter International Inc.