

Monographie de produit

Avec renseignements destinés aux patient·e·s

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 : 2025-09-03

Numéro de contrôle : 296800

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

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

4.4 Administration	2025-09
--------------------	---------

TABLE DES MATIÈRES

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1. INDICATIONS	4
1.1 Pédiatrie	4
1.2 Gériatrie	4
2. CONTRE-INDICATIONS.....	4
3. ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	5
4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.4 Administration	6
5. SURDOSE	14
6. FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	14
7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	17
7.1 Populations particulières	21
7.1.1 Grossesse	21
7.1.2 Allaitement.....	21
7.1.3 Enfants et adolescents	21
7.1.4 Personnes âgées.....	21
8. EFFETS INDÉSIRABLES.....	21
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	21
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	22

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents	24
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	25
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation.....	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-examens de laboratoire	26
10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE	26
10.1 Mode d'action	26
10.2 Pharmacodynamie.....	27
10.3 Pharmacocinétique.....	27
11. CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	27
PARTIE 2 : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	28
13. RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	28
15. MICROBIOLOGIE.....	40
16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	40
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S.....	50

Partie I : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1. 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 Pédiatrie

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 Gériatrie

Gériatrie (> 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.

2. Contre-indications

- ARTISS (colle de fibrine [humaine], prise lente) est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation, notamment tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6, « [FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) ».
- 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.

3. Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

- Des accidents thromboemboliques potentiellement létaux se sont produits lorsqu'ARTISS (colle de fibrine [humaine], prise lente) (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles vasculaires](#)).
- Des cas d'embolie gazeuse fatale sont survenus lors de l'application d'ARTISS 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 pouvant contenir des agents infectieux, tels que des virus pathogènes, qui peuvent provoquer des maladies (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)).

4. Posologie et administration

4.2 Posologie recommandée et ajustement 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.

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	25–100 cm ²	2 mL
16 cm ²	50–200 cm ²	4 mL
40 cm ²	125–500 cm ²	10 mL

4.4 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 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 DUPLOJECT COMBI;
- 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).
- ARTISS ne doit pas être exposé à des températures supérieures à 37 °C ni chauffé dans un four à micro-ondes.
- Le bouchon protecteur de la seringue ne doit pas être retiré avant que le produit soit complètement décongelé et que l'embout applicateur soit prêt à être mis.

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

Méthodes de décongélation/réchauffement rapide

Le tableau 2 donne un aperçu des méthodes de décongélation/réchauffement rapide.

Tableau 2: Méthodes de décongélation/réchauffement rapide entre 33 °C et 37 °C

Format	Temps minimum de décongélation/ réchauffement		
	Bain-marie d'eau stérile (sachets retirés)	Bain-marie d'eau non stérile (en sachets)	Incubateur (en sachets)
2 mL	5 min	15 min	40 min
4 mL	5 min	20 min	50 min
10 mL	10 min	35 min	90 min

Bain-marie d'eau stérile (méthode recommandée)

- Transférer la seringue préremplie, emballée dans le sachet intérieur, dans la zone stérile.
- Retirer la seringue préremplie du sachet intérieur et la placer directement dans l'eau stérile chauffée entre 33 °C et 37 °C en veillant à ce que la seringue soit complètement immergée dans l'eau (voir le tableau 2 pour le temps minimum de décongélation/réchauffement).
- Pour contrôler la plage de température spécifiée, contrôler la température de l'eau à l'aide d'un thermomètre et changer l'eau si nécessaire.

Bain-marie d'eau non stérile

- Placer la seringue préremplie, emballée dans les deux sachets, dans un bain-marie d'eau chauffé entre 33 °C et 37 °C en dehors de la zone stérile, en veillant à ce que les sachets restent immergés dans l'eau (voir le tableau 2 pour le temps minimum de décongélation/réchauffement).
- Retirer les sachets du bain-marie d'eau après décongélation et réchauffement.
- Sécher le sachet extérieur et transférer la seringue préremplie, toujours dans le sachet intérieur, dans la zone stérile.

Incubateur

- Placer la seringue préremplie, emballée dans les deux sachets, dans un incubateur en dehors de la zone stérile (voir le tableau 2 pour le temps minimum de décongélation/réchauffement).
- Après décongélation/réchauffement dans l'incubateur, retirer le sachet extérieur et transférer la seringue préremplie, toujours dans le sachet intérieur, dans la zone stérile.

Décongélation à température ambiante (pas plus de 25 °C) suivie d'un réchauffement dans un incubateur

- Décongeler la seringue préremplie, emballée dans les deux sachets, à température ambiante en dehors de la zone stérile (voir le tableau 3 pour le temps minimum de décongélation).
- Réchauffer la seringue préremplie, emballée dans les deux sachets, dans un incubateur entre 33 °C et 37 °C en dehors de la zone stérile (voir le tableau 3 pour le temps minimum de décongélation/réchauffement).
- Après décongélation/réchauffement dans l'incubateur, retirer le sachet extérieur et transférer la seringue préremplie, toujours dans le sachet intérieur, dans la zone stérile.

Tableau 3 : Décongélation à température ambiante et réchauffement dans l'incubateur

Format	Temps minimum de décongélation/réchauffement	
	Décongélation à température ambiante (ne dépassant pas 25 °C)	Réchauffement dans l'incubateur (33 °C à 37 °C)
2 mL	80 min	11 min
4 mL	90 min	13 min
10 mL	160 min	25 min

Stabilité après décongélation

Après décongélation et réchauffement rapide : Une fois l'emballage ouvert ou le produit réchauffé entre 33 °C et 37 °C, il doit être utilisé dans les 12 heures.

Produit décongelé à température ambiante : Les sachets non ouverts d'ARTISS, 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.

Après décongélation, le produit ne doit pas être réfrigéré ou, recongelé

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.

Les solutions de colle protéinée et de thrombine doivent être limpides ou légèrement opalescentes. Ne pas utiliser si la solution est trouble, décolorée ou si elle contient un dépôt, ou si elle présente d'autres changements dans son apparence.

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 tout 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.
- Appliquer la solution de colle protéinée et de thrombine sur la ou les surfaces des parties à coller en appuyant lentement sur l'arrière du piston commun.
- Lors d'interventions chirurgicales nécessitant l'utilisation de volumes minimes de colle de fibrine, il est recommandé d'expulser et d'éliminer les premières gouttes de produit.
- Après l'application d'ARTISS, attendre au moins trois minutes pour obtenir une polymérisation suffisante.
- 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.
- Remarque : Si l'application est interrompue, la canule canule s'obstruera rapidement.. Dans ce cas, immédiatement avant de reprendre l'application, et seulement à ce moment-là, remplacer la canule d'application par une nouvelle. En cas d'obstruction des orifices de la pièce de raccordement, utiliser la pièce de raccordement de rechange fournie dans l'emballage. L'application est également possible avec d'autres accessoires fournis par BAXTER qui sont particulièrement adaptés, par exemple, à l'application sur de grandes surfaces ou des zones difficiles d'accès. Lors de l'utilisation de ces dispositifs d'application, il convient de suivre scrupuleusement les directives.
- 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.

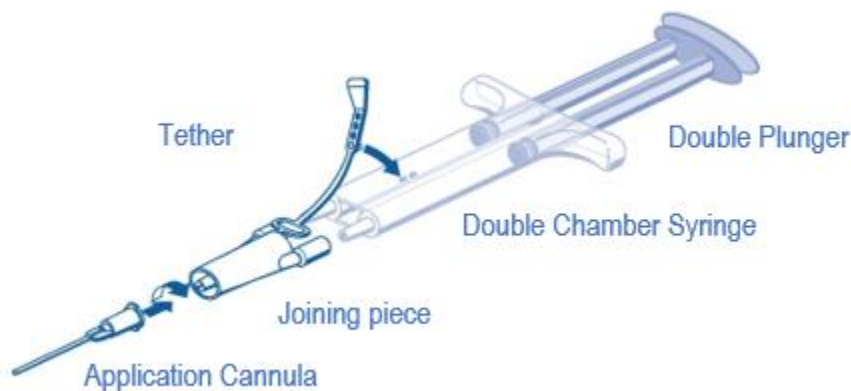
- Lorsqu'ARTISS n'adhère pas entièrement au tissu et que le saignement continue, retirer le caillot formé par ARTISS et répéter l'application.
- Une fois le greffon ou le lambeau de peau en place, maintenir dans la position voulue en effectuant une légère compression pendant au moins 3 minutes pour s'assurer 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 de dispositif

a) Application simultanée d'une canule d'application comprise dans le dispositif DUPLOJECT COMBI :

Pour l'application, raccorder la seringue à deux compartiments prête à l'emploi contenant la solution de colle protéinée et la solution de thrombine à une pièce de raccordement et à une canule d'application, qui sont toutes deux fournies dans l'emballage des dispositifs d'application. Le piston commun de la seringue à deux compartiments prête à l'emploi garantit que des volumes égaux des deux composants de la colle sont acheminés à travers la pièce de raccordement jusqu'à la canule d'application, où ils sont mélangés puis appliqués.

Directives :



- 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.
- Expulser tout l'air de la seringue avant de fixer tout dispositif d'application.
- Aligner la pièce de raccordement et l'attache sur le côté de la seringue sur le trou de la languette d'attache.
- Raccorder les embouts de la seringue à deux compartiments prête à l'emploi à la pièce de raccordement, en veillant à ce qu'ils soient fermement fixés.
 - Fixer la pièce de raccordement en attachant la languette d'attache à la seringue à deux compartiments prête à l'emploi.

- Advenant une rupture de la languette d'attache, utiliser la pièce de raccordement de rechange fournie dans la trousse.
- 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.
- Pour éviter que la canule d'application NE s'obstrue
- Fixer une canule d'application à la pièce de raccordement.
 - Pour éviter que la canule d'application NE 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.

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 ou 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 de la seringue PRIMA.

Lors de l'application d'ARTISS à l'aide d'un du dispositif régulateur de pression EASYSpray et du système de vaporisation TISSEEL/ARTISS, pression et la distance par rapport au tissu se situent dans les fourchettes recommandées par le fabricant :

Tableau 4 : Pression, distance et dispositifs recommandés pour l'application par vaporisation d'ARTISS

Chirurgie	Système de vaporisation/embouts applicateurs à utiliser	Régulateur de pression à utiliser	Gaz	Distance recommandée par rapport au tissu cible	Pression de pulvérisation recommandée
Chirurgie effractive du tissu sous-cutané	Système de vaporisation Artiss	EasySpray	CO2*, air comprimé ou azote de qualité médicale	10 à 15 cm	1,5 à 2,0 bar (21,8 à 29,0 psi)
	Système de vaporisation Artiss, 10 pièces	EasySpray			

* Le CO2 de qualité médicale est le gaz recommandé pour l'application, mais l'air comprimé ou l'azote sont des gaz acceptables pour l'administration d'ARTISS en chirurgie effractive.

Des dispositifs de pulvérisation équivalents, conçus pour une utilisation spécifique avec ARTISS, peuvent également être utilisés. Lors de l'utilisation d'autres dispositifs de pulvérisation, veuillez suivre les directives fournies avec le dispositif.

Lors de l'utilisation d'embouts accessoires avec ce produit, les directives des embouts doivent être suivies.

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 ou des dispositifs de pulvérisation équivalents, conçus pour une utilisation spécifique avec ARTISS, peuvent également être utilisés.

Remarque : Lors de l'utilisation d'autres dispositifs de pulvérisation, veuillez suivre les directives fournies avec les cathéters d'application DUPLOCATH 25 ou les directives fournies avec le dispositif.

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

Lors de la pulvérisation d'ARTISS, il convient de surveiller les variations de la pression artérielle,

du pouls, de la saturation en oxygène et du CO₂ en fin d'expiration en raison du risque d'embolie gazeuse ou aérienne.

5. Surdose

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

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 obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Pour aider à assurer la traçabilité des produits biologiques, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, comme le numéro d'identification du médicament (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 conditionnement

ARTISS (colle de fibrine [humaine]) est offert sous forme de solutions congelées pour décongélation.

Tableau 5 : Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique /teneur/ composition	Volume (total)	Ingrédients non médicinaux
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 le dispositif DUPLOJECT COMBI, l'ensemble d'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 »).

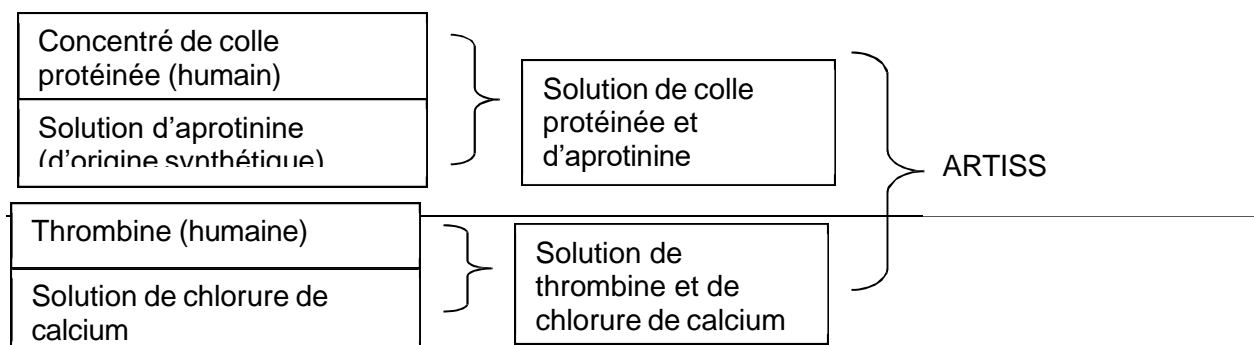


Tableau 6 : Composition des solutions d'ARTISS dans le compartiment 1 de la seringue et le compartiment 2 de la seringue

	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 médicinaux 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 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. 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 7 : 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.
---	--

7. Mises en garde et précautions

Voir la section 3, « Encadré sur les mises en garde et précautions importantes ».

Ce produit est préparé à partir de grands *mélanges* de plasma humain. Ainsi, il est possible qu'il contienne des agents *causals* 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. Il est également possible que des agents infectieux inconnus soient présents dans ces produits. Les personnes qui reçoivent des perfusions de produits sanguins ou plasmatiques peuvent développer des signes ou des symptômes de certaines infections virales.

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 peuvent avoir 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 bar 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'appareil EasySpray 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 bar.
- La valve de sécurité coupe le débit de gaz lorsque la pression atteint 2,3 ± 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.

Systeme 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 [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

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

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 PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) 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 Grossesse

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 et adolescents

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 [8.2 Effets indésirables observés au cours des études 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 au cours des études cliniques

Remarque : pour une analyse des préparations utilisées dans les essais cliniques, veuillez consulter la section [14 ÉTUDES CLINIQUES](#).

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 demi-épaisseur sur des plaies de brûlure excisées (voir la section [14 ÉTUDES CLINIQUES](#), Étude 550201). Les 138 sujets ont tous reçu deux traitements (ARTISS et témoin) dans des sites 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 8 : Effets indésirables survenus dans le cadre de l'étude 550201 au site traité par ARTISS et au site traité par agrafes chez $\geq 1,0$ % des sujets (N = 138)

Classification par système et organe / Terme privilégié de MedDRA	Site traité par ARTISS 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 ÉTUDES 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 9: 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

Classification par système et organe / 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 études cliniques – enfants et adolescents

L'étude 550201 comprenait 40 sujets pédiatriques âgés de 1 à 18 ans (voir la section [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

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 fréquents observés au cours des études 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 commercialisation

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).

9.3 Interactions médicament-comportement

L'interaction d'ARTISS avec les risques comportementaux individuels n'a pas été étudiée.

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 peuvent avoir 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-examens 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.

10.4 Immunogénicité

Toutes les protéines thérapeutiques sont potentiellement immunogènes.

La détection de la formation d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité de l'analyse. De plus, l'incidence observée de positivité des anticorps (notamment les anticorps neutralisants) dans un essai peut être influencée par plusieurs facteurs, notamment la méthode d'essai, la manipulation de l'échantillon, le moment du prélèvement de l'échantillon, les médicaments concomitants et la maladie sous-jacente. Pour ces raisons, la comparaison de l'incidence des anticorps dans les études décrites ci-dessous avec l'incidence des anticorps dans d'autres études ou à d'autres produits peut être trompeuse.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

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 à température ambiante 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 2 : Renseignements scientifiques

13. Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la ou des substances médicamenteuses : Colle de fibrine (humaine), prise lente

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

Thrombine humaine : 33 800 g/mol

Chlorure de calcium : 147,01 g/mol

Formule développée : S.O.

Propriétés physicochimiques :

Solutions pour colle tissulaire

Les solutions congelées sont incolores à jaune pâle et opalescentes.

Après la décongélation, les solutions sont des liquides 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 préremplie dans un côté d'une seringue 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 (humaine), 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) et 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 log10) des étapes indépendantes de la fabrication étaient comme suit pour chacun des virus analysés :

Tableau10: Facteurs de réduction de l'élimination des virus et/ou l'inactivation virale

Composant de colle protéinée						
Étape de fabrication	Facteurs de réduction moyens [log10] 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 [log10] 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; **BVDV** : 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. Études cliniques

Des études cliniques ont été menées pour évaluer l'efficacité et l'innocuité d'ARTISS (colle de fibrine [humaine], prise lente). 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 11 : 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 Études cliniques par indication

Tableau 12 : Résumé du plan de l'essai et des données démographiques des patients dans les études 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'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	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.	Chaque sujet était son propre témoin pour les sites des donneurs testés. Site 1 (site d'essai) : ARTISS (0,02 à 0,04 mL/cm ²) administré localement par vaporisation en utilisant un appareil de vaporisation TISSOMAT (Baxter Healthcare Corporation, Westlake Village, CA) sur le site du donneur et receveur immédiatement après l'excision avant la	127	30,8 ans (1-62)	Femme : 43 (33,9 %) Homme : 84 (66,1 %)

		<p>mise en place d'une greffe de peau autologue.</p> <p>Site 2 (témoin) : Agrafes placées parallèlement au raccordement des greffons en butée de la zone de soins désignée, y compris le site d'essai avec agrafes.</p> <p>Durée :</p>		
--	--	--	--	--

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	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 (site d'essai) : ARTISS à 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 pour 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>	45	55,1 ans (43-70)	Femme : 42 (93,3 %) Homme : 3 (6,7 %)

		Durée :			
--	--	----------------	--	--	--

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe (%)
		Les interventions ont été administrées par voie peropératoire.			
550901	<p>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'ARTISS² 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>	<p>Chaque sujet a servi lui-même de témoin.</p> <p>Côté 1 du visage (site 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 %)

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

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'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe (%)
		<p>propulseur EASYSRAY 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>			

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

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)

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 surface corporelle totale (SCT) 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 site 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 site d'essai avec ARTISS et à un site 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 SCT estimée moyenne \pm É.-T. pour toutes les plaies de brûlure était de $13,6 \pm 9,2$ %. La SCT estimée moyenne \pm É.-T. nécessitant une greffe de peau était de $8,0 \pm 6,9$ %. La SCT estimée moyenne \pm É.-T. pour les sites d'essais ARTISS était de $1,7 \pm 0,8$ % et pour les sites 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 évalué 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 de la sélection 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 Études de biodisponibilité comparatives

Brûlures (greffes) – Étude 550201 :

Tableau 13 : Résultat de l'étude 550201 sur la fixation de greffons de peau autologues ARTISS et de lambeaux de tissu pour le traitement des brûlures (population en intention de traiter, N = 127)

Paramètres d'évaluation primaires	Site ARTISS % (n/N)	Site témoin (agrafes) % (n/N)	Différence quant au % de fermeture complète de la plaie (ARTISS – agrafes) (IC à 95 %)
Non-infériorité d'ARTISS 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 : 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 14 : 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 15 : 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 médicamenteux.

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

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.

Génotoxicité

La génotoxicité de TISSEEL (congelé) a été étudiée en utilisant des bactéries *Escherichia coli* au cours d'études de mutagénicité *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.

Cancérogénicité

Aucune étude à long terme sur les animaux n'a été effectuée pour évaluer le potentiel cancérigène de TISSEEL.

Toxicité 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.

Toxicité juvénile

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

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.

Renseignements destinés aux patient·e·s

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

Pr ARTISS

Colle de fibrine (humaine), prise lente

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **ARTISS**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet d'**ARTISS**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Encadré sur les « 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 une maladie.

À quoi sert ARTISS :

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 fonctionne ARTISS :

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.

Les ingrédients d'ARTISS sont :

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

Ingrédients non médicaux : 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 (eau PPI).

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 (eau PPI). De l'hydroxyde de sodium et de l'acide chlorhydrique sont utilisés pour ajuster le pH de ces deux solutions.

ARTISS se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Formats de 2, de 4 et de 10 mL.

N'utilisez pas ARTISS dans les cas suivants :

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

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser ARTISS, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de 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 :

- 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 : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Les produits suivants pourraient [également] 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 utiliser 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.

Surdose :

Le produit étant utilisé directement par le chirurgien, une surdose est très peu probable. ARTISS (colle de fibrine [humaine], prise lente) ne doit être utilisé que par un médecin en milieu hospitalier.

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 votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), 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.

Effets secondaires possibles de l'utilisation d'ARTISS :

Voici certains des effets secondaires 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 mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament (au besoin) et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	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 le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](https://canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge 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.

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 plus sur ARTISS :

- Parlez-en 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 patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de la base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et sur le site Web du fabricant (www.baxter.ca) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-

719-9955.

Date d'approbation : 2025-09-03