

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**TISSEEL S/D 2 ml/4 ml/10 ml.**

Solutions pour colle.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### Composant 1

Solution de protéines adhésives

fibrinogène humain (protéines coagulables) 72 - 110 mg<sup>1</sup>/ml

facteur XIII 0,6 - 10 UI/ml

aprotinine (synthétique) 3000 UIK<sup>2</sup>/ml

### Composant 2

Solution de thrombine

thrombine humaine 500 UI<sup>3</sup>/ml

chlorure de calcium dihydraté 40 µmol/ml

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

1, 2 ou 5 ml de solution de protéines adhésives congelée (avec aprotinine synthétique) et 1, 2 ou 5 ml de solution de thrombine congelée (avec chlorure de calcium dihydraté) se combinent pour produire 2, 4 ou 10 ml de solution de colle de fibrine prête à l'emploi.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solutions pour colle.

Solutions incolores à jaune pâle et limpides à légèrement troubles.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

TISSEEL S/D peut être utilisé dans un but d'hémostase, pour obtenir l'adhésion des tissus et favoriser la cicatrisation des plaies.

Dans certains cas, TISSEEL S/D peut être associé à des biomatériaux tels que les compresses de collagène, utilisées comme matrices et substances de renforcement.

### Hémostase

Hémostase de saignements diffus difficilement contrôlables, hémostase après prostatectomie et interventions chirurgicales orthopédiques, hémostase après adénoïdectomie ou amygdalectomie ou encore après interventions chirurgicales dentaires chez des patients atteints de troubles de l'hémostase, etc.

<sup>1</sup> Contenus dans une concentration totale de protéines de 110,5 mg/ml.

<sup>2</sup> Une UPE (unité de Pharmacopée Européenne) correspond à 1800 UIK (unité inactivatrice de la kallidinogénase).

<sup>3</sup> L'activité de thrombine est calculée sur la base du standard international de thrombine de l'OMS.

### Etanchement

Etanchement de prothèses vasculaires, tympanoplastie, de fuite de liquide céphalo-rachidien et de lésions dures, fermeture de la membrane amniotique lors de rupture prématurée de la poche des eaux, aéroscie du tissu pulmonaire et pleural, protection des sutures au niveau de la trachée, des bronches et de l'œsophage, traitement des épanchements pleuraux malins, collage du cristallin après lésions perforantes, enrobage des sutures d'anastomoses digestives, renforcement des sutures de microanastomoses vasculaires, etc.

### Collage des tissus

Collage du parenchyme lors d'opérations chirurgicales du rein, du foie, de la rate et du pancréas, pleurodèse lors d'un pneumothorax spontané, greffes cutanées, fixation de fragments ostéo-cartilagineux en chirurgie plastique après ouverture du sinus maxillaire, etc.

### Stimulation de la cicatrisation

Greffes de peau en zone mal vascularisée, traitement des nécroses cutanées et des ulcères muqueux, greffes osseuses homologues, etc.

## **4.2. Posologie et mode d'administration**

L'utilisation de TISSEEL S/D est réservée aux chirurgiens expérimentés qui ont reçu une formation à l'utilisation de TISSEEL S/D.

### Posologie

La quantité des solutions de protéines adhésives et de thrombine dépend de l'importance de la surface à coller ou à recouvrir ou du volume de la cavité à combler ainsi que de la méthode d'application.

A titre indicatif, TISSEEL S/D 2 ml (correspond à 1 ml de solution de protéines adhésives et 1 ml de solution de thrombine) est suffisant pour traiter une surface de 10 cm<sup>2</sup>.

Lorsque TISSEEL S/D est appliqué en spray, il est possible de recouvrir avec la même quantité et selon l'épaisseur de la couche, une surface de 25 à 100 cm<sup>2</sup>.

Pour éviter la formation excessive de tissu de granulation et pour assurer une absorption progressive de la colle de fibrine solidifiée, appliquez uniquement une fine couche du mélange de solutions de protéines adhésives et de thrombine ou des composants individuels.

### Mode d'administration

Voie épilésionnelle.

Ne pas injecter.

TISSEEL S/D ne doit pas être administré par voie intravasculaire.

L'application peut être répétée, si nécessaire. Évitez toutefois la ré-application de TISSEEL S/D sur une couche de TISSEEL S/D polymérisée préexistante étant donné que TISSEEL S/D peut ne pas adhérer fermement à une couche polymérisée.

En utilisation pour l'adhésion des tissus, il est recommandé que l'application initiale couvre toute la zone d'application souhaitée.

Après avoir appliqué TISSEEL S/D, attendez au moins 2 minutes pour obtenir une polymérisation suffisante.

Une application au-delà de la zone souhaitée doit être évitée.

Les recommandations suivantes doivent être respectées pour garantir une sécurité optimale lors de l'application de TISSEEL S/D par pulvérisation :

En chirurgie ouverte, il convient d'utiliser un dispositif de contrôle de la pression assurant une pression maximum de 2,0 bars (28,5 psi).

Lors d'interventions peu invasives/laparoscopiques, il convient d'utiliser un dispositif de contrôle de la pression assurant une pression maximum de 1,5 bar (22 psi) et fonctionnant exclusivement à l'aide de gaz carbonique.

Avant d'appliquer TISSEEL S/D, la surface de la plaie doit être séchée à l'aide des techniques standard (p. ex. application intermittente de compresses, d'écouvillons, utilisation de dispositifs d'aspiration). N'utilisez pas d'air ou de gaz pressurisé pour sécher le site.

TISSEEL S/D doit être appliqué en vaporisation uniquement sur des sites visualisables.

TISSEEL S/D ne doit être reconstitué et administré que conformément aux instructions et avec les dispositifs recommandés pour ce produit (voir rubrique 6.6).

Pour l'application par pulvérisation, voir les rubriques 4.4 et 6.6 pour des recommandations spécifiques concernant la pression à appliquer et la distance à respecter avec le tissu en fonction de la procédure chirurgicale et de la longueur des embouts applicateurs.

Pour la préparation de la solution, voir rubrique 6.6.

Dans les procédures chirurgicales qui nécessitent l'usage de volumes minimes de colle de fibrine, il est conseillé d'expulser et d'éliminer les premières gouttes de produit.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité du produit chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies, faute de données cliniques suffisantes.

### **4.3. Contre-indications**

**TISSEEL S/D seul n'est pas indiqué pour le traitement de saignements artériels ou veineux importants et vifs.**

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### **Mises en garde spéciales**

TISSEEL S/D est préparé à partir de plasma humain.

Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection clinique des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC, et vis-à-vis des virus non enveloppés VHA.

Les mesures prises peuvent avoir une valeur limitée face aux virus sans enveloppe tels que le parvovirus B19. Une infection du parvovirus B19 peut être sérieuse pour des femmes enceintes (infection fœtale) et pour des personnes souffrant d'immunodéficience ou d'une production augmentée de globules rouges (p.ex. anémie hémolytique).

### **Précautions d'emploi**

TISSEEL S/D ne peut pas être administré par voie intravasculaire car il peut provoquer des réactions anaphylactiques et/ou des complications thromboemboliques qui peuvent toutes deux mettre en jeu le pronostic vital. Une augmentation du risque de mortalité a été observée dans deux études rétrospectives chez des patients traités par des colles de fibrine lors de chirurgie de pontage coronaro-artériel (CABG : Coronary Artery Bypass Graft). Bien qu'une relation causale n'ait pu être mise en évidence, l'augmentation du risque associé à l'utilisation de TISSEEL S/D chez ces patients ne peut être exclue. En conséquence, TISSEEL S/D doit être appliqué avec précaution, afin d'éviter tout risque d'application intravasculaire.

En raison du risque lié à l'injection intravasculaire, le produit ne doit pas être injecté non plus dans un tissu hautement vascularisé, tel que la muqueuse nasale.

L'injection dans la muqueuse nasale, à la suite de laquelle de graves réactions allergiques et anaphylactoïdes sont survenues et qui comporte le risque de complications thromboemboliques dans la région de l'artère ophtalmique, doit être absolument évitée.

Des cas d'embolie gazeuse, de rupture des tissus, d'occlusion d'air avec compression, présentant un danger de mort, ont été rapportés en cas d'usage de dispositifs de pulvérisation utilisant un régulateur de pression pour administrer le TISSEEL S/D.

**Appliquer TISSEEL S/D en couche fine. Une épaisseur de caillots excessive peut perturber l'efficacité du produit et le processus de guérison des lésions.**

**Une embolie gazeuse fatale/mettant en jeu le pronostic vital est survenue en cas d'utilisation de dispositifs de pulvérisation munis d'un dispositif de contrôle de la pression pour administrer des colles de fibrine. Cet événement semble être lié à l'utilisation du dispositif de pulvérisation à une pression supérieure à celle recommandée et/ou à proximité de la surface du tissu. Le risque semble être plus élevé lorsque les colles de fibrine sont pulvérisées à l'air qu'au CO<sub>2</sub> et ne peut donc être exclu lorsque TISSEEL S/D est pulvérisé dans le cadre d'une intervention ouverte.**

**Lors de l'application de TISSEEL S/D à l'aide d'un dispositif de pulvérisation, veiller à utiliser une pression conforme aux limites recommandées par le fabricant du dispositif (voir tableau de la rubrique 6.6 pour une liste des pressions et des distances).**

**TISSEEL S/D ne doit être appliqué par pulvérisation que s'il est possible d'évaluer précisément la distance de pulvérisation, conformément aux recommandations du fabricant. Ne pas pulvériser à des distances inférieures à celles recommandées.**

**Lors de la pulvérisation de TISSEEL S/D, il convient de surveiller tout changement de pression artérielle, de fréquence cardiaque, de saturation en oxygène et de CO<sub>2</sub> de fin d'expiration en raison du risque d'embolie gazeuse (voir également rubrique 4.2).**

TISSEEL S/D ne doit pas être utilisé pour le collage des fibres nerveuses car la haute concentration en aprotinine de la solution de protéines adhésives (3000 UIK/ml) retarde la résorption de la colle de fibrine, ce qui pourrait entraîner une fibrose.

Si possible, couvrir tous les tissus adjacents au site du collage avant d'appliquer les solutions de protéines adhésives et de thrombine.

Dans le traitement des saignements ulcéreux par application sous-muqueuse de colle de fibrine dans des organes creux (estomac, duodénum), il faudra tenir compte des avertissements suivants :

- En enfonçant l'aiguille dans la paroi de l'organe en question, on pourrait perforer par méprise celle-ci, ce qui pourrait provoquer, dans de rares cas, des lésions d'organes ou de vaisseaux sanguins adjacents.
- L'injection par mégarde de colle de fibrine dans un vaisseau a provoqué dans un cas des complications ischémiques graves suite à des événements thromboemboliques dans les organes intra-abdominaux (foie, pancréas, estomac, rate). Si l'injection sous-muqueuse de colle de fibrine n'a pas d'effet hémostatique ou seulement un effet négligeable, ou si le saignement recommence avec la même intensité après quelque temps avec le cathéter d'application toujours en place, la possibilité d'une injection par mégarde de colle de fibrine dans un vaisseau doit être prise en considération. Si l'hémostase ne peut être atteinte par application des doses uniques mentionnées ci-dessus, des procédures chirurgicales adéquates doivent être réalisées.
- L'injection dans les membranes sous-muqueuses de l'estomac ou du duodénum peut entraîner, dans de rares cas, la formation d'un hématome intramural local, ce qui peut causer une compression du canal pancréatique, en particulier dans la zone de la paroi duodénale. Par conséquent, les symptômes suggestifs de la pancréatite aiguë peuvent se développer.

Pour assurer un mélange adéquat de la protéine adhésive et de la thrombine, il faut expulser et éliminer les premières gouttes de produit de la canule d'application immédiatement avant l'usage.

Pour éviter que la colle de fibrine n'adhère aux gants et aux instruments, les humidifier avec une solution saline avant contact.

Comme avec tout produit contenant des protéines, des réactions d'hypersensibilité de type allergique peuvent survenir avec TISSEEL S/D. Les manifestations des réactions d'hypersensibilité à TISSEEL S/D observées comprennent : bradycardie, tachycardie, hypotension, bouffée congestive, bronchospasme, sibilances, dyspnée, nausées, urticaire, angio-œdème, prurit, érythème, paresthésie.

Des réactions anaphylactiques fatales, y compris choc anaphylactique, ont également été rapportées avec TISSEEL S/D. Voir aussi rubrique 4.8.

Dès le premier signe ou symptôme de réaction d'hypersensibilité, l'application de TISSEEL S/D doit être arrêtée et des soins médicaux doivent être administrés (selon les règles de la thérapie moderne). Le produit résiduel doit être éliminé du site d'application.

Etant donné que l'injection des solutions de TISSEEL S/D est liée au risque d'une réaction anaphylactique, il faudra toujours appliquer les solutions de protéines adhésives et/ou de thrombine de manière topique.

Toutefois, si pour des raisons particulières l'injection de la solution de protéines adhésives et/ou de thrombine dans un tissu ou un vaisseau est indiquée, il faudra évaluer soigneusement, dans chaque cas, la relation bénéfice-risque.

TISSEEL S/D contient de l'aprotinine synthétique. Il faudra évaluer soigneusement la relation bénéfice-risque chez les patients avec une diathèse allergique ou avec une hypersensibilité connue à l'aprotinine et chez les patients ayant reçu antérieurement de l'aprotinine. Il est conseillé d'administrer des antihistaminiques avant un traitement par aprotinine.

L'aprotinine synthétique est structurellement identique à l'aprotinine bovine. Il faudra soigneusement évaluer l'utilisation de TISSEEL S/D chez des patients ayant des allergies aux protéines bovines.

Comme avec d'autres produits à base d'aprotinine, l'utilisation de TISSEEL S/D doit être documentée dans le dossier médical du patient, en signalant la présence d'aprotinine dans TISSEEL S/D.

Les solutions de protéines adhésives et de thrombine peuvent être dénaturées après contact avec des solutions contenant alcool, iode ou métaux lourds (p.ex. dans les désinfectants). Il y a lieu d'éliminer ces substances avant l'application de la colle (voir rubrique 4.5).

Dans l'intérêt des patients, il est recommandé, dans la mesure du possible, d'enregistrer le nom et le numéro de lot du produit à chaque fois que TISSEEL S/D est administré.

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du produit chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies, faute de données cliniques suffisantes.

#### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Les solutions de protéines adhésives et de thrombine peuvent être dénaturées après contact avec des solutions contenant alcool, iode ou métaux lourds (p.ex. dans les désinfectants). Il y a lieu d'éliminer ces substances avant l'application de la colle (voir rubrique 4.4).

Les préparations à base de cellulose oxydée peuvent réduire l'efficacité de TISSEEL S/D et ne doivent pas être utilisées comme support.

TISSEEL S/D peut être utilisé même pour les patients soumis à un traitement intensif à l'héparine (p.ex. en cas de circulation extracorporelle).

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

#### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

La sécurité de la colle de fibrine / des produits hémostatiques dans le cadre d'une utilisation chez la femme enceinte ou allaitante n'a pas encore été établie lors d'essais cliniques contrôlés. Les études expérimentales menées chez l'animal ne sont pas suffisantes pour évaluer la sécurité en ce qui concerne la reproduction, le développement embryonnaire ou fœtal, le cours de la grossesse et le développement péri- et post-natal.

Par conséquent, ce produit ne doit être administré aux femmes enceintes ou allaitantes que si c'est absolument nécessaire.

#### Fertilité

Les effets de TISSEEL S/D sur la fertilité n'ont pas été établis.

#### **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Sans objet.

#### **4.8. Effets indésirables**

##### a. Résumé du profil de sécurité

Après le traitement, des nausées, de l'hypotension, une augmentation des produits de dégradation de la fibrine ou une douleur liée à la procédure peuvent survenir; ces réactions disparaissent généralement au bout de quelques jours qui suivent le traitement.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés en cours de traitement sont une augmentation des produits de dégradation de la fibrine et une douleur liée à la procédure, qui surviennent chez environ 0,6 % des patients. Des réactions anaphylactiques, un choc anaphylactique et une embolie artérielle ont été signalés après la commercialisation, mais leur fréquence n'a pas pu être estimée.

***b. Tableau récapitulatif des effets indésirables***

Les effets indésirables présentés dans cette rubrique sont issus d'essais cliniques évaluant la sécurité et l'efficacité de TISSEEL S/D et de l'expérience post-marketing. Dans ces essais, TISSEEL S/D a été administré comme hémostatique supplémentaire dans la greffe cardiaque et vasculaire, l'arthroplastie totale de hanche et la chirurgie du foie et de la rate. D'autres essais cliniques comprenaient le collage de vaisseaux lymphatiques chez des patients subissant une dissection du ganglion lymphatique axillaire, le collage d'anastomoses coliques et le collage de la dure-mère dans la fosse cérébrale postérieure. Dans ces études, TISSEEL S/D a été administré à un total of 1146 patients.

La fréquence a été définie selon les critères suivants : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) et très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Norme MedDRA Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence des effets indésirables
Affections du système immunitaire	hypersensibilité	fréquence inconnue
	réactions anaphylactiques*	fréquence inconnue
	choc anaphylactique*	fréquence inconnue
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	retard de cicatrisation	fréquence inconnue
Affections gastro-intestinales	nausées	peu fréquent
Affections vasculaires	hypotension	rare
	embolie artérielle**	fréquence inconnue
	embolie gazeuse***	fréquence inconnue
Investigations	produits de dégradation de la fibrine augmentés	peu fréquent
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	douleur liée à la procédure	peu fréquent

\* incluant des cas d'issue fatale

\*\*y compris embolie artérielle cérébrale et infarctus cérébral (suite à l'administration intravasculaire dans le sinus pétreux supérieur)

\*\*\* étant donné qu'avec d'autres colles de fibrine, des cas d'embolie gazeuse potentiellement mortelle/fatale se sont produits lors de l'utilisation de dispositifs contenant de l'air ou du gaz pressurisé (p. ex. à des pressions supérieures à la pression recommandée et à proximité de la surface tissulaire.)

***c. Description de certains effets indésirables***

Des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes peuvent apparaître très rarement suite à l'administration répétée de TISSEEL S/D, à l'administration systémique d'aprotinine, et/ou à une hypersensibilité connue à l'aprotinine, si aucune prémédication prophylactique n'est administrée.

Même si le second traitement avec TISSEEL S/D est bien toléré, l'administration ultérieure de TISSEEL S/D ou l'administration systémique d'aprotinine peut causer des réactions anaphylactiques graves. Les symptômes associés aux réactions allergiques/anaphylactiques sont : bouffée congestive, urticaire, démangeaisons, nausées, chute de la pression sanguine, tachycardie ou bradycardie, dyspnée, bronchospasme, sibilances, angio-œdème, prurit, érythème, paresthésie, hypotension sévère et choc

anaphylactique. Dans de très rares cas, ces réactions peuvent apparaître chez des patients qui reçoivent de l'aprotinine ou TISSEEL S/D pour la toute première fois.

Voir rubrique 4.4 pour les mesures appropriées en cas d'hypersensibilité.

Pour plus d'informations sur la sécurité virale, voir rubrique 4.4.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

#### **Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

EUROSTATION II

Place Victor Horta, 40/ 40

B-1060 Bruxelles

Site internet: [www.afmps.be](http://www.afmps.be)

e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

#### **Luxembourg**

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments

Villa Louvigny – Allée Marconi

L-2120 Luxembourg

Site internet:

<http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

#### **4.9. Surdosage**

TISSEEL S/D ne doit être appliqué qu'en couche mince. Une épaisseur excessive du caillot peut interférer négativement avec l'efficacité du produit et le procédé de guérison de la blessure.

Aucun cas de surdosage n'a été signalé.

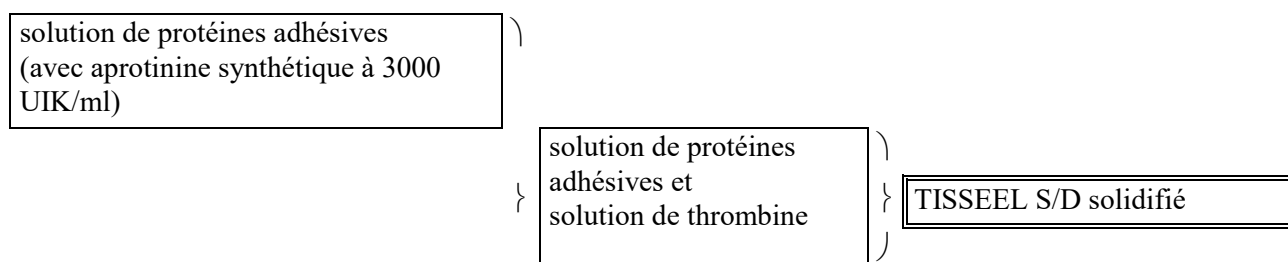
## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : hémostatiques locaux .

Code ATC: B02BC30 (combinaisons); adhésifs tissulaires. Code ATC: V03AK.

TISSEEL S/D est une colle de fibrine biologique à deux composants (solution de protéines adhésives et solution de thrombine) qui se présente sous forme congelée dans deux seringues préremplies. Ces deux composants doivent être décongelés avant emploi (voir rubrique 4.2). Ils sont mélangés au moment de l'application. Le mélange initialement visqueux (solution de protéines adhésives et solution de thrombine) se solidifie rapidement tout en prenant une coloration blanchâtre. On obtient ainsi une masse élastique de consistance gommeuse (solution de protéines adhésives) qui adhère fermement aux tissus. Cette réaction reproduit la dernière phase de la coagulation. TISSEEL S/D peut être utilisé dans un but d'hémostase pour favoriser l'adhésion des tissus et la cicatrisation des plaies.





solution de thrombine (500 UI thrombine/ml avec chlorure de calcium dihydraté 40 µmol/ml)
--

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

TISSEEL S/D est destiné à un usage épilésionnel uniquement. Une administration intravasculaire est contre-indiquée. Par conséquent, aucune étude de pharmacocinétique intravasculaire n'a été menée chez l'homme.

La polymérisation (transformation du fibrinogène en fibrine et polymérisation des chaînes de fibrine) commence immédiatement dès que les deux composants de la colle se sont mélangés et aboutit à l'effet de collage en quelques secondes.

La colle de fibrine solidifiée se résorbe complètement au cours du processus de cicatrisation.

## 5.3. Données de sécurité préclinique

De par sa nature, sa méthode spéciale d'administration et son mécanisme d'action (généralement application unique, dans des cas exceptionnels application répétée de petits volumes; efficacité locale), aucune donnée de sécurité préclinique n'est disponible pour TISSEEL S/D sur la toxicité sévère, la toxicité subaiguë et chronique, la carcinogénéicité ou la stimulation immunitaire.

Aucune des protéines contenues dans TISSEEL S/D, ni les solutions de chlorure de calcium n'ont d'effets mutagènes.

Les études animales sur des rats ont montré que TISSEEL S/D est sans danger pour la toxicité locale.

Des doses élevées d'aprotinine injectées par voie intraveineuse à des rats en état de grossesse n'ont pas eu d'effet toxique sur l'embryon, ni d'effet tératogénétique.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

#### Composant 1 : solution de protéines adhésives

- albumine humaine;
- L-histidine;
- niacinamide;
- polysorbate 80 (Tween 80);
- citrate de sodium dihydraté;
- eau pour préparations injectables.

#### Composant 2 : solution de thrombine

- albumine humaine;
- chlorure de sodium;
- eau pour préparations injectables.

### 6.2. Incompatibilités

Voir rubrique 4.5 pour obtenir des informations sur les substances capables de dénaturer les solutions de protéines adhésives et de thrombine.

### 6.3. Durée de conservation

TISSEEL S/D a une durée de conservation de 2 ans.

TISSEEL S/D ne doit plus être utilisé après la date de péremption qui figure sur l'emballage après l'abréviation "Exp." (mois/année).

Pour la durée de conservation du produit dégelé, voir rubrique 6.6.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

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

A conserver au congélateur (à  $\leq -20^{\circ}\text{C}$ ). Ne pas interrompre la chaîne du froid avant l'emploi.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Utiliser les solutions dégelées dans les 72 heures. Ne pas recongeler ou réfrigérer le produit après décongélation.

### 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Tant la solution de protéines adhésives que la solution de thrombine sont contenues dans une seringue à double chambre préremplie en polypropylène, à usage unique, munie d'un capuchon étanche, à l'intérieur d'un double emballage plastique.

**Le produit est disponible dans les conditionnements suivants:**

**1. Seringue PRIMA**, une seringue à double chambre en polypropylène, à usage unique, munie d'un capuchon protecteur.

Ou

**2. Seringue AST** (*Advanced Syringe Technology*), une seringue à double chambre en polypropylène, à usage unique, munie d'un capuchon protecteur.

Ou

**3. Système à double seringue** (*Duo Syringe System*), deux seringues en polypropylène, clippées dans le double porte-seringue DUPLOJECT (Clip à deux seringues), chacune munie d'un capuchon protecteur.

Chaque conditionnement de TISSEEL S/D contient:

#### **Contenu du conditionnement avec seringue PRIMA:**

- une seringue à double chambre à usage unique avec 1 ml/2 ml/5 ml de solution de protéines adhésives congelée dans une chambre, et 1 ml/2 ml/5 ml de solution de thrombine congelée dans l'autre chambre. Chaque chambre est obturée par un capuchon en caoutchouc de silicone fixé au double piston. L'ensemble complet est placé sous conditions aseptiques dans un double emballage plastique stérilisé et hermétique.
- un set de dispositifs d'application (DUPLOJECT COMBI) comprenant 2 pièces de raccordement et 4 canules d'application (non pointues).

Ou

#### **Contenu du conditionnement avec seringue AST:**

- une seringue à double chambre à usage unique avec 1 ml/2 ml/5 ml de solution de protéines adhésives congelée dans une chambre, et 1 ml/2 ml/5 ml de solution de thrombine congelée dans

l'autre chambre. Chaque chambre est obturée par un capuchon en caoutchouc de silicone. L'ensemble complet est placé sous conditions aseptiques dans un double emballage plastique stérilisé et hermétique.

- un set de dispositifs d'application (DUO set) comprenant 2 pièces de raccordement, 4 canules d'application (non pointues) et un piston.

Ou

**Contenu du conditionnement avec système à double seringue (Duo Syringe System):**

- un système à double seringue composé de deux seringues à usage unique et d'une tige de piston clippées dans le double porte-seringue DUPLOJECT. La seringue à échelle graduée bleue est remplie de 1 ml, 2 ml ou 5 ml de solution de protéines adhésives congelée (avec aprotinine synthétique) et la seringue à échelle graduée noire est remplie de 1 ml, 2 ml ou 5 ml de solution de thrombine. Chaque seringue est munie d'un piston en polypropylène avec anneau d'étanchéité et est obturée par un capuchon protecteur. Les seringues sont clippées dans le double porte-seringue DUPLOJECT de manière à avoir une tige de piston commune. L'ensemble complet est placé sous conditions aseptiques dans un double emballage plastique stérilisé et hermétique.
- un set de dispositifs d'application (DUPLOJECT COMBI) comprenant 2 pièces de raccordement et 4 canules d'application (non pointues).

TISSEEL S/D est disponible dans les conditionnements suivants :

- TISSEEL S/D 2 ml  
(contenant 1 ml de solution de protéines adhésives et 1 ml de solution de thrombine)
- TISSEEL S/D 4 ml  
(contenant 2 ml de solution de protéines adhésives et 2 ml de solution de thrombine)
- TISSEEL S/D 10 ml  
(contenant 5 ml de solution de protéines adhésives et 5 ml de solution de thrombine)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

D'autres accessoires pour l'application du produit peuvent être obtenus chez Baxter.

## 6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

### Généralités

Avant l'administration de TISSEEL S/D, il faut veiller à ce que les parties du corps en dehors de la zone d'application souhaitée soient suffisamment couvertes pour éviter l'adhésion des tissus à des endroits non désirés.

Pour empêcher TISSEEL S/D de coller aux gants et instruments, mouiller ceux-ci avec une solution de chlorure de sodium avant le contact.

Ne PAS appliquer les deux composants de TISSEEL S/D séparément. Les deux composants doivent être appliqués ensemble.

Ne décongeler pas le produit en le tenant dans les mains.

Ne pas chauffer le produit au four à micro-ondes.

Ne pas réfrigérer ou recongeler le produit après décongélation.

Ne pas utiliser TISSEEL S/D si le produit n'est pas complètement dégelé et réchauffé.

Ne pas enlever le capuchon protecteur de la seringue tant que la décongélation et le réchauffement ne sont pas terminés et que l'embout d'application est prêt à mettre en place.

Pour la seringue PRIMA: pour faciliter le retrait du capuchon de la seringue, basculer le capuchon en le déplaçant d'arrière en avant, puis retirer le capuchon protecteur de la seringue.

### Manipulation et préparation

Tant la solution de protéines adhésives que la solution de thrombine sont contenues dans une seringue préremplie. Le produit est emballé sous conditions aseptiques dans deux sacs stériles. Le sac interne et son contenu sont stériles, sauf si l'intégrité du sac externe est compromise. Transférer le sac interne et son contenu stériles sur le champ stérile en utilisant une technique stérile.

La seringue préremplie peut être décongelée ET réchauffée selon une des quatre méthodes suivantes:

Il est conseillé de dégeler et réchauffer les deux composants de la colle à l'aide d'un bain-marie stérile à une température de 33°C – 37°C. La température du bain-marie ne peut pas dépasser 37°C. (Pour contrôler l'intervalle de température spécifié, il faut surveiller la température de l'eau à l'aide d'un thermomètre. Changer l'eau si nécessaire. Lorsqu'un bain-marie est utilisé pour dégeler et réchauffer, sortir l'ensemble de la seringue préremplie des sacs.)

#### 1) Décongélation rapide/réchauffement (bain-marie stérile) – Méthode recommandée

Placer le sac intérieur dans la zone stérile, retirer la seringue préremplie du sac intérieur et la mettre immédiatement au bain-marie stérile. Veiller à ce que le contenu de la seringue préremplie soit complètement immergé dans l'eau.

Tableau 1: Temps minimum de décongélation et de réchauffement au bain-marie stérile à une température de 33°C à maximum 37°C

Conditionnement	Temps minimum de décongélation et de réchauffement 33°C à 37°C bain-marie stérile (produit sorti des sacs)		
	Seringue <b>PRIMA</b>	Seringue <b>AST</b>	<b>Duo Syringe System</b>
2 ml	5 minutes	5 minutes	8 minutes
4 ml	5 minutes	5 minutes	9 minutes
10 ml	10 minutes	12 minutes	13 minutes

#### 2) Décongélation/réchauffement dans un bain-marie non stérile

Laisser la seringue prête à l'emploi dans les deux sacs et placer l'ensemble dans un bain-marie hors du champ stérile pendant la durée appropriée (voir tableau 2). Vérifier que les sacs restent immergés dans l'eau pendant toute la durée de la décongélation. Après la décongélation, retirer les sacs du bain-marie, sécher le sac externe et placer le sac interne contenant la seringue prête à l'emploi sur le champ stérile.

Tableau 2: Temps minimum de décongélation et de réchauffement avec un bain-marie non stérile

Conditionnement	Temps minimum de décongélation et de réchauffement Bain-marie non stérile entre 33 et 37 °C (Produit dans les sacs)		
	Seringue <b>PRIMA</b>	Seringue <b>AST</b>	<b>Duo Syringe System</b>
2 ml	15 minutes	30 minutes	31 minutes
4 ml	20 minutes	40 minutes	46 minutes
10 ml	35 minutes	80 minutes	64 minutes

#### 3) Décongélation/réchauffement en couveuse

On peut également décongeler et chauffer les composants de la colle en couveuse à une température de 33°C – 37°C.

Laisser la seringue préremplie dans le double emballage plastique et la placer dans la couveuse hors du champ stérile pendant la durée appropriée (voir tableau 3). Après décongélation/réchauffement, retirer le

produit de la couveuse, enlever l'emballage externe et placer l'emballage interne contenant la seringue préremplie sur le champ stérile.

Tableau 3: Temps minimum de décongélation et de réchauffement en couveuse à une température de 33°C à maximum 37°C

Conditionnement	Temps minimum de décongélation et de réchauffement 33°C à 37°C, couveuse (produit dans les sacs)		
	Seringue <b>PRIMA</b>	Seringue <b>AST</b>	<b>Duo Syringe System</b>
2 ml	40 minutes	40 minutes	62 minutes
4 ml	50 minutes	85 minutes	77 minutes
10 ml	90 minutes	105 minutes	114 minutes

#### 4) Décongélation à température ambiante (ne dépassant pas 25°C) AVANT réchauffement

Une quatrième alternative consiste à décongeler le produit à température ambiante.

Laisser la seringue préremplie dans les deux sacs et décongeler à température ambiante hors du champ stérile pendant la durée appropriée (voir tableau 4).

Quand on dégèle le produit à température ambiante, il faut encore le réchauffer en couveuse à 33°C – 37°C juste avant l'utilisation. Les temps de réchauffement respectifs en couveuse sont également repris dans le tableau 4.

Tableau 4: Temps minimum de décongélation et de réchauffement à température ambiante, suivi du réchauffement supplémentaire, avant l'utilisation, en couveuse à 33°C à maximum 37°C

Conditionnement	Temps minimum de décongélation à température ambiante (ne dépassant pas 25°C), suivi du réchauffement supplémentaire, avant l'utilisation, en couveuse à 33°C à maximum 37°C (produit dans les sacs)					
	Seringue <b>PRIMA</b>		Seringue <b>AST</b>		<b>Duo Syringe System</b>	
	Temps de décongélation à température ambiante	Temps de réchauffement à 33°C –37°C en couveuse après décongélation à température ambiante	Temps de décongélation à température ambiante	Temps de réchauffement à 33°C –37°C en couveuse après décongélation à température ambiante	Temps de décongélation à température ambiante	Temps de réchauffement à 33°C –37°C en couveuse après décongélation à température ambiante
2 ml	80 minutes	+ 11 minutes	60 minutes	+ 15 minutes	82 minutes	+28 minutes
4 ml	90 minutes	+ 13 minutes	110 minutes	+ 25 minutes	117 minutes	+30 minutes
10 ml	160 minutes	+ 25 minutes	160 minutes	+ 35 minutes	167 minutes	+44 minutes

#### Manipulation après décongélation/avant application

Pour assurer un mélange optimal des deux solutions et une parfaite polymérisation de la colle de fibrine, **les deux composants doivent être maintenus à une température de 33°C à 37°C jusqu'à l'utilisation.**

Les solutions de protéines adhésives et de thrombine doivent être limpides ou légèrement opalescentes. Ne pas utiliser les solutions laiteuses ou avec un dépôt. Vérifier visuellement le produit décongelé pour s'assurer qu'il n'y ait pas de particules et de décoloration avant de l'administrer.

La solution de protéines adhésives décongelée est un liquide légèrement visqueux. Si la solution a la consistance d'un gel solidifié, il faut présumer qu'il a été dénaturé (p.ex. en raison d'une interruption de la chaîne du froid ou d'une surchauffe lors du réchauffement). Dans ce cas, ne PAS utiliser TISSEEL S/D.

Les poches décongelées toujours scellées se conservent pendant maximum 72 heures à température ambiante contrôlée (n'excédant pas +25°C) après être sorties du congélateur. Si le produit n'est pas utilisé dans les 72 heures après décongélation, TISSEEL S/D doit être éliminé.

Une fois dégelé, TISSEEL S/D ne peut pas être recongelé ou réfrigéré (la solution de protéines adhésives forme un gel à température de réfrigérateur).

Retirer la seringue des sacs juste avant utilisation.

Retirer les capuchons protecteurs des seringues juste avant utilisation.

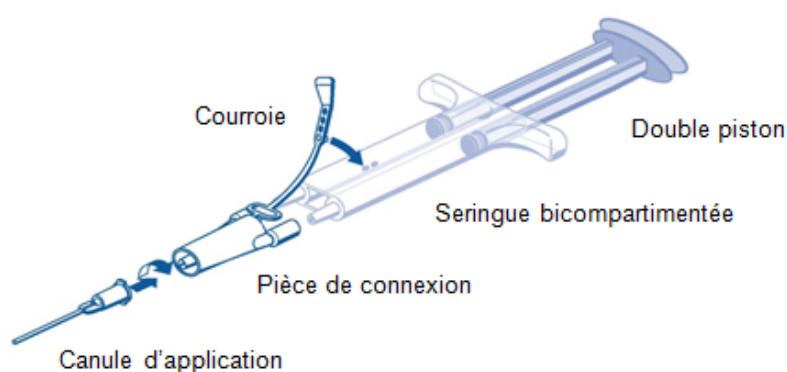
Pour la seringue PRIMA: pour faciliter le retrait du capuchon de la seringue, basculer le capuchon en le déplaçant d'arrière en avant, puis retirer le capuchon protecteur de la seringue.

Pour d'autres instructions concernant la préparation, veuillez consulter l'infirmière en chef ou le médecin.

### Administration avec la seringue PRIMA

Pour l'application, la seringue à double chambre avec les solutions de protéines adhésives et de thrombine doit être connectée à une pièce de raccordement et à une canule d'application, fournies dans le set de dispositifs d'application. Le piston commun pour la seringue à double chambre permet de délivrer des volumes identiques au travers de la pièce de raccordement avant d'être mélangés dans la canule d'application puis appliqués.

#### Instructions d'utilisation de la seringue PRIMA



- Expulser tout l'air de la seringue avant de fixer tout dispositif d'application.
- Aligner la pièce d'assemblage et l'attache sur le côté de la seringue avec le trou de la sangle d'attache.
- Connecter les embouts de la seringue à double chambre à la pièce de raccordement en veillant à ce qu'ils soient fixés fermement.
  - Attacher la pièce de raccordement à la seringue à double chambre à l'aide de l'attache de sécurité.
  - Si l'attache de sécurité se déchire, utiliser la pièce de raccordement de secours.

- Si aucune pièce de raccordement n'est plus disponible, on peut toujours utiliser la seringue, mais il faut surveiller la pièce de raccordement et veiller à ce qu'elle reste bien attachée pour prévenir le risque de fuites.
- Ne PAS expulser l'air présent dans la pièce de raccordement.
- Fixer une canule d'application sur la pièce de raccordement.
  - Ne purger l'air restant dans la pièce de raccordement ou dans la canule d'application qu'au dernier moment, juste avant l'application, sinon l'orifice de la canule risque de s'obstruer.

### **Administration**

Avant d'utiliser TISSEEL S/D, la surface de la plaie doit être séchée par des techniques classiques (par exemple l'application intermittente de compresses, utilisation de dispositifs d'aspiration). Ne pas utiliser d'air ou de gaz sous pression pour sécher le site.

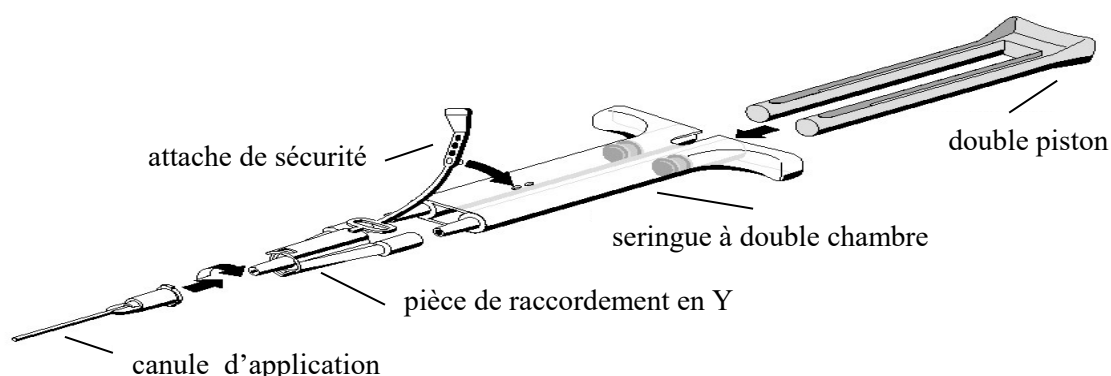
- Appliquer le mélange de solution de protéines pour colle et de solution de thrombine sur la surface d'application ou sur la surface des parties à coller en appuyant lentement sur l'arrière du double piston.
- Dans les interventions chirurgicales nécessitant l'utilisation de volumes minimaux de colle de fibrine, il est recommandé d'expulser et de jeter les premières gouttes de produit.
- Après l'application de TISSEEL S/D, attendre au moins 2 minutes pour permettre une polymérisation suffisante.

Ou

### **Administration avec la seringue AST**

Pour l'application, la seringue à double chambre avec les solutions de protéines adhésives et de thrombine doit être connectée à une pièce de raccordement et à une canule d'application, fournies dans le set de dispositifs d'application. Le piston commun pour la seringue à double chambre, également fourni dans le set de dispositifs d'application, permet de délivrer des volumes identiques au travers de la pièce de raccordement avant d'être mélangés dans la canule d'application puis appliqués.

### **Instructions d'utilisation de la seringue AST**



- Expulser tout l'air de la seringue avant de fixer tout dispositif d'application.
- Aligner la pièce d'assemblage et l'attache sur le côté de la seringue avec le trou de la sangle d'attache.

- Connecter les embouts de la seringue à double chambre à la pièce de raccordement en veillant à ce qu'ils soient fixés fermement.
  - Attacher la pièce de raccordement à la seringue à double chambre à l'aide de l'attache de sécurité.
  - Si l'attache de sécurité se déchire, utiliser la pièce de raccordement de secours.
  - Si aucune pièce de raccordement n'est plus disponible, on peut toujours utiliser la seringue, mais il faut surveiller la pièce de raccordement et veiller à ce qu'elle reste bien attachée pour prévenir le risque de fuites.
  - Ne PAS expulser l'air présent dans la pièce de raccordement.
- Fixer une canule d'application sur la pièce de raccordement.
  - Ne purger l'air restant dans la pièce de raccordement ou dans la canule d'application qu'au dernier moment, juste avant l'application, sinon l'orifice de la canule risque de s'obstruer.

### Administration

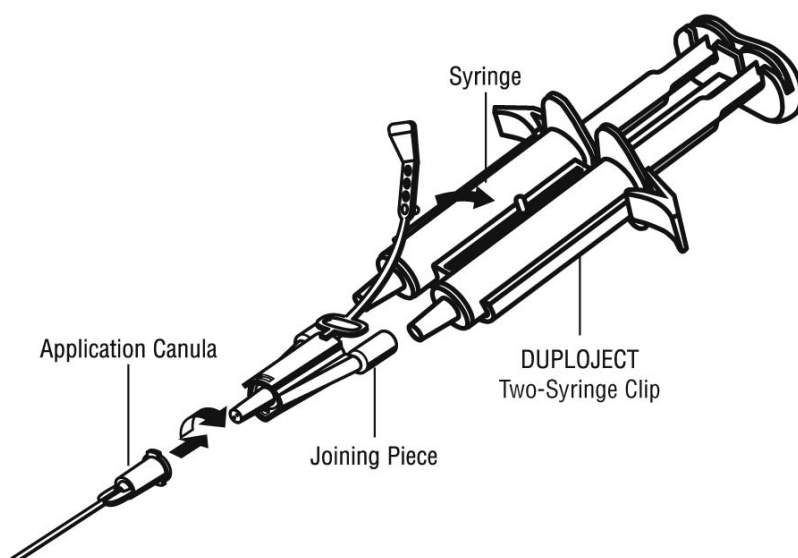
Avant d'utiliser TISSEEL S/D, la surface de la plaie doit être séchée par des techniques classiques (par exemple l'application intermittente de compresses, utilisation de dispositifs d'aspiration). Ne pas utiliser d'air ou de gaz sous pression pour sécher le site.

- Appliquer le mélange de solution de protéines pour colle et de solution de thrombine sur la surface d'application ou sur la surface des parties à coller en appuyant lentement sur l'arrière du double piston.
- Dans les interventions chirurgicales nécessitant l'utilisation de volumes minimaux de colle de fibrine, il est recommandé d'expulser et de jeter les premières gouttes de produit.
- Après l'application de TISSEEL S/D, attendre au moins 2 minutes pour permettre une polymérisation suffisante.

Ou

### **Administration avec le système à double seringue (Duo Syringe System):**

Pour l'application, les deux seringues à usage unique contenant la solution de protéines adhésives et la solution de thrombine doivent être connectées à une pièce de raccordement (*Joining Piece*) et à une canule d'application (*Application Canula*), fournies dans le set de dispositifs joint (DUPLOJECT COMBI). Le piston commun du double porte-seringue DUPLOJECT permet de délivrer des volumes identiques au travers de la pièce de raccordement (*Joining Piece*) avant d'être mélangés dans la canule d'application (*Application Canula*) puis appliqués.





Instructions d'utilisation du système à double seringue:

- Expulser tout l'air de la seringue avant de fixer tout dispositif d'application.
- Aligner la pièce d'assemblage et l'attache sur le côté de la seringue avec le trou de la sangle d'attache.
- Connecter les embouts du système à double seringue à la pièce de raccordement en veillant à ce qu'ils soient fixés fermement.
  - Attacher la pièce de raccordement au double porte-seringue DUPLOJECT à l'aide de l'attache de sécurité.
  - Si l'attache de sécurité se déchire, utiliser la pièce de raccordement de secours.
  - Si aucune pièce de raccordement n'est disponible, on peut toujours utiliser le système, mais il faut veiller à ce que la pièce de raccordement reste bien fixée pour prévenir le risque de fuites.
  - Ne PAS expulser l'air présent dans la pièce de raccordement.
- Fixer une canule d'application sur la pièce de raccordement.
  - Ne purger l'air restant dans la pièce de raccordement ou dans la canule d'application qu'au dernier moment, juste avant l'application, sinon l'orifice de la canule risque de s'obstruer.

Administration

Avant d'utiliser TISSEEL S/D, la surface de la plaie doit être séchée par des techniques classiques (par exemple l'application intermittente de compresses, utilisation de dispositifs d'aspiration). Ne pas utiliser d'air ou de gaz sous pression pour sécher le site.

- Appliquer le mélange de solution de protéines pour colle et de solution de thrombine sur la surface d'application ou sur la surface des parties à coller en appuyant lentement sur l'arrière du double piston.
- Dans les interventions chirurgicales nécessitant l'utilisation de volumes minimaux de colle de fibrine, il est recommandé d'expulser et de jeter les premières gouttes de produit.
- Après l'application de TISSEEL S/D, attendre au moins 2 minutes pour permettre une polymérisation suffisante.

Note:

Si l'application des composants de la colle de fibrine est interrompue, il est possible que la canule s'obstrue.

Remplacer la canule d'application par une nouvelle canule, mais attendre le dernier moment, juste avant de reprendre l'application. Si les orifices de la pièce de raccordement se bouchent, utiliser la pièce de raccordement de secours fournie.

Lorsque les composants de la colle sont mélangés, la colle de fibrine commence à durcir en quelques secondes en raison de la forte concentration de thrombine (500 UI/ml).

L'application est également possible à l'aide d'autres accessoires fournis par Baxter, destinés en particulier, par exemple, à un usage endoscopique, pour une chirurgie invasive minimum, pour une application sur de grandes superficies ou à des endroits difficiles à atteindre. Quand ces accessoires sont utilisés, il faut suivre strictement les instructions pour l'utilisation des dispositifs en question.

Quand les deux composants ont été appliqués, ajuster les surfaces de la plaie à coller. Fixer ou tenir les parties collées avec une légère pression continue dans la position souhaitée pendant environ 3 à 5 minutes pour s'assurer que la colle de fibrine adhère fermement aux tissus environnants en durcissant.

Dans certaines applications, des matériaux biocompatibles, comme la compresse de collagène, peuvent être utilisés comme matrices ou substances de renforcement.

Application par pulvérisation

Lors de l'application de TISSEEL S/D à l'aide d'un dispositif de pulvérisation, veiller à utiliser une pression et une distance avec le tissu conformes aux limites recommandées par le fabricant comme suit :

<b>Recommandations concernant la pression, la distance et les dispositifs pour l'application par pulvérisation de TISSEEL S/D</b>					
Chirurgie	Dispositif de pulvérisation à utiliser	Embouts applicateurs à utiliser	Dispositif de contrôle de la pression à utiliser	Distance recommandée avec le tissu cible	Pression de pulvérisation recommandée
Plaie ouverte	Tisseel / Artiss Spray Set	S.O.	EasySpray	10-15 cm	1,5-2,0 bars (21,5-28,5 psi).
	Tisseel / Artiss Spray Set - boîte de 10	S.O.	EasySpray		
Procédures laparoscopiques/ peu invasives	S.O.	Duplospray MIS Applicator 20 cm	Duplospray MIS Regulator 1,5 bar	2 – 5 cm	1,2-1,5 bar (18-22 psi)
		Duplospray MIS Applicator 30 cm			
		Duplospray MIS Applicator 40 cm			
		Spray Set 360 Endoscopic Applicator avec Snap Lock			
		Spray Set 360 Endoscopic Applicator avec Tether			
		Embout amovible			

**Lors de la pulvérisation de TISSEEL S/D, il convient de surveiller tout changement de pression artérielle, de fréquence cardiaque, de saturation en oxygène et de CO<sub>2</sub> de fin d'expiration en raison du risque d'embolie gazeuse (voir également rubriques 4.2 et 4.4).**

### Elimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

### 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Baxter S.A., Bd René Branquart 80, B-7860 Lessines, Belgique

### 8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

TISSEEL S/D 2 ml: BE403602  
 TISSEEL S/D 4 ml: BE403611  
 TISSEEL S/D 10 ml: BE403627

### MODE DE DELIVRANCE

Médicament sur prescription médicale.

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 26 octobre 2011.

Date du dernier renouvellement: 28 avril 2017.

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

03/2019