

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ARTISS, solutions pour colle

Congelées

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Composant 1 :

Solution de protéines pour colle

Fibrinogène Humain (en tant que protéine coagulable).....91 mg¹/ml

Aprotinine (synthétique).....3000 UIK²/ml

Composant 2 :

Solution de Thrombine

Thrombine Humaine.....4 UI³/ml

Chlorure de Calcium Dihydraté.....40 µmol/ml

Une seringue pré-remplie bicompartimentée contenant une solution de protéines pour colle (avec de l'aprotinine) congelée, <1 ml><2 ml><5 ml> dans un compartiment et une solution de thrombine (avec du chlorure de calcium dihydraté) congelée, <1 ml><2 ml><5 ml> dans l'autre compartiment, permet d'obtenir un volume total de <2 ml><4 ml><10 ml> de volume total de produit prêt à l'emploi.

Après mélange	1 ml	2 ml	4 ml	10 ml
Composant 1 : solution de protéines pour colle				
Fibrinogène Humain (en tant que protéine coagulable)	45,5 mg	91 mg	182 mg	455 mg
Aprotinine (synthétique)	1500 UIK	3 000 UIK	6 000 UIK	15 000 UIK
Composant 2 : solution de Thrombine				
Thrombine Humaine	2 UI	4 UI	8 UI	20 UI
Chlorure de Calcium Dihydraté	20 µmol	40 µmol	80 µmol	200 µmol

ARTISS contient du facteur XIII humain co-purifié avec le fibrinogène humain à une concentration comprise entre 0,6 et 5 UI/ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

¹ Contenu dans une concentration totale en protéines de 96-125 mg/ml

² 1 UPE (unité pharmacopée européenne) correspond à 1 800 UIK (Unité Inactivatrice de la Kallicroéine)

³ L'activité de la thrombine est calculée en utilisant la référence internationale actuelle de l'OMS pour la thrombine.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solutions pour colle.

Congelées.

Solutions incolores à jaune pâle et limpides à légèrement troubles.

Composant 1 : Solution de protéines pour colle : pH 6,5–8,0

Composant 2 : Solution de thrombine : pH 6,0–8,0

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

ARTISS est indiqué en tant que colle pour tissus pour faire adhérer/ coller des tissus sous-cutanés en chirurgie plastique, reconstructrice et en chirurgie des brûlés, en tant que remplaçant ou complément des sutures ou des agrafes (voir rubrique 5.1). De plus, ARTISS est indiqué en tant qu'adjuvant de l'hémostase sur les surfaces tissulaires sous-cutanées.

4.2. Posologie et mode d'administration

ARTISS est uniquement destiné à l'usage hospitalier. L'utilisation d'ARTISS est réservée aux chirurgiens expérimentés qui ont reçu une formation à l'utilisation d'ARTISS.

Posologie

La quantité d'ARTISS à appliquer et la fréquence d'application doivent toujours être adaptées aux besoins cliniques du patient.

La dose à appliquer dépend de variables multiples incluant, sans y être limité, le type d'intervention chirurgicale, l'importance de la surface à coller, ainsi que le mode et le nombre d'applications souhaités.

L'application du produit doit être envisagée par le médecin en charge du traitement. Lors des essais cliniques, les doses individuelles ont varié généralement entre 0,2 et 12 ml. Pour certaines opérations (par exemple, le collage de grandes surfaces brûlées), des volumes plus importants peuvent s'avérer nécessaires.

La quantité initiale de produit à appliquer sur un site anatomique choisi ou sur une surface cible doit être suffisante pour couvrir entièrement la zone d'application souhaitée. L'application peut être répétée si nécessaire, sur chacune des petites zones n'ayant pas été traitées précédemment. Cependant, il faut éviter toutes nouvelles applications d'ARTISS sur une couche préexistante d'ARTISS polymérisée car cette nouvelle surface d'ARTISS ne pourra pas adhérer à la couche polymérisée.

Il est recommandé que l'application initiale couvre la totalité de la zone d'application souhaitée.

A titre indicatif pour l'application sur les surfaces, une boîte d'ARTISS 2 ml (c'est-à-dire 1 ml de solution de protéines pour colle plus 1 ml de solution de thrombine) suffira pour coller une surface d'au moins 10 cm².

Le greffon de peau devra être déposé à l'endroit souhaité immédiatement après l'application d'ARTISS. Le chirurgien disposera alors de 60 secondes pour manipuler et positionner le greffon avant la polymérisation. Une fois la greffe posée, maintenir les parties collées en appliquant une pression douce et constante dans la position désirée pendant au moins 3 minutes afin que la colle de fibrine adhère solidement aux tissus sous-jacents.

La quantité requise d'ARTISS dépend de l'étendue de la surface à traiter. Les surfaces couvertes par chaque taille de boîte d'ARTISS par pulvérisation sont approximativement de :

Pour une surface approximative d'adhésion tissulaire requise de :	Présentation nécessaire d'ARTISS
100 cm ²	2 ml
200 cm ²	4 ml
500 cm ²	10 ml

Pour éviter la formation d'une quantité excessive de tissu de granulation et garantir l'absorption progressive de la colle de fibrine solidifiée, il convient de n'appliquer qu'une fine couche du mélange solution de protéines / solution de thrombine ou de chacun des composants.

Lors des essais cliniques, ARTISS n'a pas été administré à des patients de plus de 65 ans.

Population pédiatrique

Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Pour application épilésionnelle (topique). Ne pas injecter.

Utilisation sous-cutanée uniquement. ARTISS n'est pas recommandé pour la chirurgie laparoscopique.

Pour garantir une sécurité optimale lors de l'utilisation d'ARTISS, il doit être pulvérisé à l'aide d'un dispositif de contrôle de la pression assurant une pression maximum de 2,0 bars (28,5 psi).

Avant d'appliquer ARTISS, 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). Ne pas utiliser d'air ou de gaz sous pression pour le séchage du site.

ARTISS doit seulement être pulvérisé sur des sites d'application visibles.

ARTISS 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.

4.3. Contre-indications

ARTISS n'est pas indiqué pour remplacer les sutures cutanées destinées à fermer une plaie chirurgicale.

ARTISS seul n'est pas indiqué pour le traitement des hémorragies artérielles ou veineuses, massives et abondantes.

ARTISS ne doit jamais être appliqué par voie intravasculaire.

ARTISS est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients (voir également la rubrique 4.4 Mises en garde spéciales).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

A usage intralésionnel uniquement. Ne pas appliquer par voie intravasculaire.

Des complications thromboemboliques mettant en jeu le pronostic vital peuvent survenir en cas d'application intravasculaire accidentelle de la préparation. L'injection d'ARTISS dans les tissus mous risque d'endommager les tissus environnants.

La prudence est de rigueur lors de l'application de colle de fibrine au moyen d'air ou de gaz comprimé.

- Toute application au moyen d'air ou de gaz sous pression peut exposer à un risque potentiel d'embolie gazeuse, de rupture tissulaire ou d'emprisonnement de gaz avec compression susceptible de mettre en jeu le pronostic vital ou d'être fatale.
- Appliquer ARTISS en couche fine. Une épaisseur de caillots excessive peut perturber l'efficacité du produit et le processus de guérison des lésions.
- Des embolies gazeuses fatales/ mettant en jeu le pronostic vital sont survenues lors d'utilisation de dispositifs de pulvérisation munis d'un dispositif de contrôle de la pression pour administrer des colles de fibrine. Ces événements semblent être liés 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 CO2 et ne peut donc être exclu avec ARTISS lorsqu'il est pulvérisé en chirurgie ouverte.
- Lors de l'application d'ARTISS 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).
- ARTISS 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 d'ARTISS, il convient de surveiller tout changement de pression artérielle, de fréquence cardiaque, de saturation en oxygène et de CO2 de fin d'expiration en raison du risque d'embolie gazeuse (voir également la rubrique 4.2).
- ARTISS ne doit pas être utilisé avec le système EASY SPRAY / SPRAY SET dans les espaces clos de l'organisme.
- ARTISS ne doit être appliqué qu'en utilisant le dispositif d'application ARTISS marqué CE.

ARTISS n'est pas indiqué pour l'hémostase ni le collage dans les situations où une prise rapide de la colle est nécessaire. En particulier, ARTISS ne doit pas être utilisé pour des opérations cardiovasculaires pour lesquelles un collage d'anastomoses vasculaires est recherché.

ARTISS n'est indiqué ni pour une utilisation en neurochirurgie ni comme soutien aux sutures pour des anastomoses gastro-intestinales ou vasculaires car aucune donnée n'est disponible pour justifier ces indications.

Avant d'appliquer ARTISS, il convient de s'assurer que les parties du corps non concernées par l'application sont suffisamment protégées et couvertes pour éviter une adhésion tissulaire sur des sites non souhaités.

Les préparations contenant de la cellulose oxydée peuvent réduire l'efficacité d'ARTISS et ne doivent pas être utilisées avec ce produit (voir rubrique 6.2).

Comme avec tout autre produit contenant des protéines, des réactions d'hypersensibilité de type allergique sont possibles. Les signes de réactions d'hypersensibilité peuvent comprendre : démangeaisons, urticaire généralisée, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie. Si ces symptômes surviennent, l'administration doit être immédiatement interrompue.

ARTISS contient de l'aprotinine. Même en cas d'application strictement locale, il existe un risque de réaction anaphylactique liée à la présence d'aprotinine. Ce risque apparaît plus élevé s'il y a eu une exposition antérieure, même si elle a été bien tolérée. En conséquence, toute application d'aprotinine ou de produits à base d'aprotinine doit donc être inscrite dans le dossier du patient.

L'aprotinine synthétique ayant une structure identique à l'aprotinine d'origine bovine, l'utilisation d'ARTISS chez des patients allergiques aux protéines bovines doit être attentivement évaluée.

En cas de réactions anaphylactique/anaphylactoïdes ou d'hypersensibilité grave, l'administration doit être interrompue. Le produit polymérisé, déjà appliqué, doit être retiré si possible du site chirurgical. Un traitement médical et un matériel adéquat devraient être disponibles pour une utilisation immédiate en cas de réaction anaphylactique. Des mesures d'urgence appropriées doivent être appliquées. En cas de choc, il convient de mettre en place le traitement médical standard du choc.

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 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. Toutefois, 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 pathogènes.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC), et du virus non-enveloppé de l'hépatite A (VHA).

Les mesures prises peuvent avoir une efficacité limitée vis-à-vis des virus non enveloppés tels que le parvovirus B19. L'infection par le parvovirus B19 peut être sévère chez le fœtus et chez les personnes atteintes de certains types d'anémie ou d'un déficit immunitaire.

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

Aucune étude formelle d'interaction n'a été réalisée.

De même qu'avec les autres solutions de thrombine ou aux produits comparables, ce produit peut être dénaturé en cas d'exposition à des solutions contenant de l'alcool, de l'iode ou des métaux lourds (par exemple, solutions antiseptiques). Dans la mesure du possible, ces substances doivent être enlevées avant l'application du produit.

Pour les substances pouvant interagir avec l'activité du produit, voir rubrique 4.4 ou 6.2.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse et allaitement

La sécurité de l'utilisation des colles de fibrine/substances hémostatiques chez la femme enceinte ou en période d'allaitement n'a pas été établie dans le cadre d'essais cliniques contrôlés. Aucune étude n'a été réalisée non plus sur l'animal.

Le produit ne doit donc être prescrit à la femme enceinte ou en période d'allaitement qu'en cas de nécessité absolue.

Voir la rubrique 4.4 pour obtenir des informations sur l'infection par le parvovirus B19.

Fertilité

Les effets d'ARTISS 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

Une injection intravasculaire peut entraîner des événements thromboemboliques et une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Il existe aussi un risque de réaction anaphylactique (voir rubrique 4.4).

Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (pouvant inclure : angioedème, brûlures et démangeaisons au niveau du site d'application, bradycardie, bronchospasme, frissons, dyspnée, rougeur, urticaire généralisée, mal de tête, démangeaisons, hypotension, léthargie, nausées, prurit, agitation, tachycardie, oppression thoracique, picotements, vomissements, respiration sifflante) peuvent survenir dans de rares cas chez des patients traités par des substances hémostatiques/colles de fibrine.

Dans des cas isolés, ces réactions ont évolué vers une anaphylaxie grave. De telles réactions peuvent être particulièrement observées si la préparation est appliquée de manière répétée ou administrée à des patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à l'aprotinine (voir rubrique 4.4) ou à d'autres composants du produit.

Même si un premier traitement par ARTISS a été bien toléré, une administration ultérieure d'ARTISS ou une administration systémique d'aprotinine peut entraîner des réactions anaphylactiques graves.

Les composants de la colle de fibrine provoquent rarement la formation d'anticorps.

Pour la sécurité vis-à-vis d'agents transmissibles, voir la rubrique 4.4.

Une embolie gazeuse fatale / mettant en jeu le pronostic vital est survenue lors de l'utilisation de dispositifs employant de l'air ou du gaz comprimé ; ce phénomène semble être lié à une utilisation

inappropriée du dispositif par pulvérisation (ex. à des pressions supérieures à celles recommandées et à une proximité immédiate de la surface des tissus).

Les effets indésirables résumés dans le tableau ci-dessous ont été rapportés lors des études cliniques avec ARTISS et après la mise sur le marché de colles de fibrine commercialisées par Baxter (indiqué par un ^P dans le tableau des effets indésirables). Les fréquences connues de ces effets indésirables sont basées sur une étude clinique contrôlée portant sur 138 patients chez lesquels des greffes de peau ont été fixées avec ARTISS sur des plaies excisées de brûlures. Aucun de ces événements, observés au cours de l'étude clinique, n'a été classé comme grave.

Les effets indésirables et leur fréquence sont résumés ci-dessous.

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Tableau 1		
Effets indésirables		
Classe de systèmes d'organes	Terme préférentiels MedRA	Fréquence
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Kyste dermique	peu fréquent
	Prurit	fréquent
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Echec de la greffe	fréquent
Affections vasculaires	Embolie gazeuse ^P due à un usage inapproprié du dispositif de pulvérisation (voir rubrique 4.4)	fréquence indéterminée

^P Les effets indésirables observés après la mise sur le marché de colles de fibrine commercialisées par Baxter

Réactions liées à la classe :

Les autres effets indésirables associés à la classe des colles de fibrine/substances hémostatiques comprennent : Réactions d'hypersensibilité qui pourraient se manifester par une irritation au point d'application, une gêne thoracique, des frissons, des maux de tête, une léthargie, des impatiences et des vomissements.

D'autres réactions liées à la classe sont : une réaction anaphylactique, une bradycardie, une tachycardie, une hypotension, un hématome, une dyspnée, des nausées, de l'urticaire, des bouffées de chaleur, des troubles de la cicatrisation, un œdème, une fièvre et un sérome.

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hémostatiques locaux en association, code ATC : B02BC30 ; adhésif tissulaire, code ATC : V03AK

ARTISS peut remplacer les sutures ou les agrafes pour la fixation de greffes de peau sur des zones brûlées ou d'autres lésions. ARTISS peut servir d'adjuvant aux sutures ou aux agrafes quand celles-ci sont susceptibles de donner des résultats insuffisants en ce qui concerne la formation d'hématomes ou de séromes post-opératoires.

Le système d'adhésion de la fibrine initie la dernière phase de la coagulation physiologique du sang. La conversion du fibrinogène en fibrine s'effectue par le fractionnement du fibrinogène en monomères de fibrine et en fibrinopeptides. Les monomères de fibrine s'agrègent alors pour former un caillot de fibrine. Le facteur XIIIa, qui est activé à partir du facteur XIII par la thrombine, participe à la création de réseaux de fibrine.

Les ions calcium interviennent dans la conversion du fibrinogène et la réticulation de la fibrine.

Lors du procédé de cicatrisation, l'augmentation de l'activité fibrinolytique est induite par la plasmine et la décomposition de la fibrine en produits de dégradation de la fibrine est initiée. La dégradation protéolytique de la fibrine est inhibée par les anti-fibrinolytiques. L'aprotinine est présente dans ARTISS en tant qu'anti-fibrinolytique afin d'éviter la dégradation prématurée du caillot.

Concernant les données d'efficacité, des études *in vivo* ont été menées sur un modèle animal reproduisant la situation des patients. ARTISS (présentations congelées et lyophilisées) a fait preuve d'efficacité pour le collage de greffes de peau autologues minces et de greffes de tissus.

ARTISS (congelé) a fait l'objet d'une étude clinique multicentrique, contrôlée, randomisée et prospective concernant la fixation de greffes de peau mince chez des patients brûlés. Deux sites de test comparables ont été identifiés sur chacun des 138 patients. Sur l'un des sites, le greffon de peau a été fixé à l'aide d'ARTISS et, sur l'autre, à l'aide d'agrafes (témoin). ARTISS s'est avéré non-inférieur aux agrafes sur le critère principal d'efficacité ; la fermeture complète de la plaie au jour 28 a été évaluée en aveugle par un groupe d'évaluateurs à partir de photographies. Ce résultat a été observé chez 55/127 patients (43,3 %) traités avec ARTISS et 47/127 patients (37 %) ayant reçu des agrafes.

En ce qui concerne les critères secondaires, ARTISS a présenté une incidence et une taille des hématomes et séromes significativement inférieures au premier jour ($p < 0,0001$ pour l'incidence et la taille). L'incidence et la surface de la prise de la greffe au jour 5, la fermeture de la plaie au jour 14, ainsi que la surface de fermeture de la plaie au jour 28 n'étaient pas différentes. De plus, ARTISS a présenté des résultats supérieurs aux agrafes en termes de satisfaction des patients ($p < 0,0001$), qui éprouvaient significativement moins d'anxiété qu'avec les agrafes ($p < 0,0001$). En outre, ARTISS était significativement supérieur aux agrafes en ce qui concerne l'évaluation par l'investigateur de la qualité d'adhérence du greffon, la préférence de la méthode de fixation, la satisfaction pour la fixation du greffon, la qualité globale de la cicatrisation et le taux global de cicatrisation ($p < 0,0001$).

Trente-sept (37) patients en pédiatrie, âgés de 1.1 à 18 ans, ont participé à cette étude. Dix-huit (18) de ces patients étaient âgés jusqu'à 6 ans.

Les doses utilisées lors de ces essais cliniques étaient identiques pour les enfants et les adultes.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

ARTISS est uniquement indiqué pour un usage intralésionnel. L'administration intravasculaire est contre-indiquée. Par conséquent, aucune étude de pharmacocinétique intravasculaire n'a été menée chez l'homme.

Aucune étude de pharmacocinétique n'a été menée chez différentes espèces d'animaux de laboratoire.

Les colles de fibrine/substances hémostatiques sont métabolisées de la même manière que la fibrine endogène, par fibrinolyse et phagocytose.

5.3. Données de sécurité préclinique

Aucune donnée de sécurité préclinique n'est disponible pour ARTISS (thrombine 4 UI/ml). Les études de toxicité ont été réalisées avec des colles de fibrine contenant de la thrombine 500 UI/ml, représentatives des produits contenant de la thrombine 4 UI/ml. Des études de toxicité en dose unique chez le rat et le lapin n'ont indiqué aucune toxicité aiguë de la colle de fibrine VH S/D (500 UI/ml). La colle de fibrine VH S/D (500 UI/ml) a également été bien tolérée dans les modèles de cicatrisation chez le rat et le lapin ainsi que dans les cultures *in vitro* de fibroblastes humains.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Composant 1 : solution de protéines pour colle

Solution d'albumine humaine

L-Histidine

Nicotinamide

Polysorbate 80 (Tween 80)

Citrate de sodium dihydraté

Eau pour préparations injectables

Composant 2 : solution de thrombine

Solution d'albumine humaine

Chlorure de sodium

Eau pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Les préparations contenant de la cellulose oxydée peuvent réduire l'efficacité d'ARTISS et ne doivent pas être utilisées avec ce produit.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver et transporter congelé (à ≤ -20 °C).

Conserver la seringue dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Les sachets non ouverts, décongelés à température ambiante, peuvent être conservés jusqu'à 14 jours à température ambiante contrôlée (ne dépassant pas +25 °C). Ne pas recongeler ni mettre au réfrigérateur après la décongélation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 ml, 2 ml ou 5 ml de solution de protéines pour colle et 1 ml, 2 ml ou 5 ml de solution de thrombine en seringue (polypropylène) à double compartiment à usage unique munie d'un capuchon en sachet et un dispositif avec un double piston pour seringue, 2 pièces de raccordement et 4 canules d'application.

Boîte de 1 (1 x 1 ml + 1 ml, 1 x 2 ml + 2 ml, 1 x 5 ml + 5 ml).

La solution de protéines pour colle et la solution de thrombine sont contenues toutes les 2 dans une seringue à double compartiment à usage unique en polypropylène.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

D'autres accessoires pour l'application du produit peuvent être obtenus auprès de BAXTER.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Généralités

Pour empêcher l'adhésion d'ARTISS aux gants et aux instruments, humidifier ces derniers à l'aide d'une solution de chlorure de sodium avant contact.

A titre indicatif pour l'application sur les surfaces, une boîte d'ARTISS 2 ml (c'est-à-dire 1 ml de solution de protéines pour colle plus 1 ml de solution de thrombine) suffira pour coller une surface d'au moins 10 cm².

La dose nécessaire d'ARTISS dépend de la dimension de la surface à couvrir.

Manipulation et préparation

Le sachet interne et son contenu sont stériles tant que l'intégrité du sachet externe n'a pas été compromise.

Il est recommandé de décongeler et de réchauffer les deux composants au bain-marie stérile à une température comprise entre 33 et 37 °C. La température du bain-marie ne doit pas dépasser 37 °C. (Pour contrôler la plage de température spécifiée, la température de l'eau doit être contrôlée à l'aide d'un thermomètre et l'eau doit être changée si nécessaire. En cas d'utilisation d'un bain-marie stérile pour la décongélation et le réchauffement, la seringue pré-remplie bicompartimentée doit être retirée de ses sachets d'aluminium possédant un film plastique.)

Le capuchon de protection de la seringue ne doit pas être retiré avant que la décongélation soit terminée et que la pièce de raccordement soit prête à être connectée. Ne pas utiliser ARTISS avant la fin de la décongélation et du réchauffement (consistance liquide).

Décongeler les seringues pré-remplies à l'aide d'une des méthodes suivantes :

1. Décongélation à température ambiante (ne dépassant pas +25 °C) :

Le produit peut être décongelé à température ambiante. Les durées indiquées sur le tableau 1 sont les durées minimales pour une décongélation à température ambiante. La durée de conservation maximale du produit (dans les deux sachets aluminoplastiques) à température ambiante est de 14 jours.

Lors d'une décongélation à température ambiante, le produit doit de plus être réchauffé à 33 – 37 °C dans un incubateur juste avant utilisation. Les durées de décongélation respectives dans l'incubateur sont également indiquées sur le tableau 1.

Tableau 1 : durées de décongélation à température ambiante (= TA) suivies d'un réchauffement supplémentaire, avant utilisation, dans un incubateur à une température de 33 à 37 °C maximum

Présentation	Durées de décongélation à température ambiante (produit dans les sachets aluminoplastiques)	Durées de réchauffement à 33-37 °C dans un incubateur après décongélation à TA (produit dans les sachets aluminoplastiques)
2 ml	60 minutes	+ 15 minutes
4 ml	110 minutes	+ 25 minutes
10 ml	160 minutes	+ 35 minutes

Lorsqu' ARTISS a été réchauffé à 33°C-37°C, le produit peut être conservé pendant 4 heures.

2. Décongélation rapide :

Tableau 2 : durées de décongélation et de réchauffement au bain-marie stérile à une température de 33 à 37 °C maximum

Placer le piston et le sachet intérieur sur le champ stérile, retirer la seringue pré-remplie du sachet intérieur et la placer directement dans le bain-marie stérile.

Vérifier que le contenu de la seringue pré-remplie est entièrement immergé dans l'eau.

Présentation	Durées de décongélation et de réchauffement (produit retiré des sachets aluminoplastiques)
2 ml	5 minutes
4 ml	5 minutes
10 ml	12 minutes

Une troisième possibilité consiste à décongeler le produit hors du champ stérile à l'aide d'un bain-marie non stérile. Laisser la seringue pré-remplie dans les deux sachets et placer l'ensemble dans un bain-

marie hors du champ stérile pendant la durée appropriée (voir tableau 3). Vérifier que les sachets restent immergés pendant toute la décongélation. Retirer du bain-marie après décongélation, sécher le sachet extérieur et placer le sachet intérieur contenant la seringue pré-remplie et le piston sur le champ stérile.

Tableau 3 : durées de décongélation et de réchauffement hors du champ stérile avec bain-marie non stérile à une température de 33 à 37 °C maximum

Présentation	Durées de décongélation et de réchauffement (produit dans les sachets aluminoplastiques)
2 ml	30 minutes
4 ml	40 minutes
10 ml	80 minutes

Les composants de la colle peuvent également être décongelés et réchauffés dans un incubateur à une température comprise entre 33 et 37 °C. Les durées de décongélation et de réchauffement dans l'incubateur sont indiquées dans le tableau 4 ci-dessous. Les durées concernent le produit dans les sachets aluminoplastiques.

Tableau 4 : durées de décongélation et de réchauffement dans un incubateur à une température de 33 à 37 °C maximum

Présentation	Durées de décongélation et de réchauffement dans un incubateur (produit dans les sachets aluminoplastiques)
2 ml	40 minutes
4 ml	85 minutes
10 ml	105 minutes

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

Ne pas réchauffer au micro-onde.

Après décongélation ne pas remettre au réfrigérateur ni recongeler.

Après une décongélation rapide, (c'est à dire une décongélation à une température de 33°C-37°C), ARTISS peut être conservé à 33°C - 37°C pendant 4 heures au maximum.

Pour assurer un mélange optimal des deux solutions, les deux composants doivent être réchauffés à une température de 33 à 37 °C immédiatement avant utilisation. (La température ne doit toutefois jamais dépasser 37 °C !).

La solution de protéines pour colle et de thrombine doivent être limpides ou légèrement opalescentes. Ne pas utiliser de solutions troubles ou présentant des dépôts. Les produits décongelés doivent être inspectés visuellement pour mettre en évidence la présence de particules et un changement de coloration avant administration, ou tout changement de l'aspect physique. Dans l'un ou l'autre de ces cas, jeter la solution.

La solution de protéines pour colle, une fois décongelée, doit être un liquide légèrement visqueux. Si la solution a la consistance d'un gel solidifié, elle doit être considérée comme dénaturée (par exemple, en raison d'une interruption de la chaîne du froid ou par un sur-chauffage pendant le réchauffement). Dans ce cas, ARTISS ne doit pas être utilisé.

Les sachets inutilisés, décongelés à température ambiante, peuvent être conservés pendant 14 jours maximum à température ambiante (ne dépassant pas +25 °C). S'il n'a pas été utilisé dans les 14 jours suivant la décongélation, ARTISS doit être jeté.

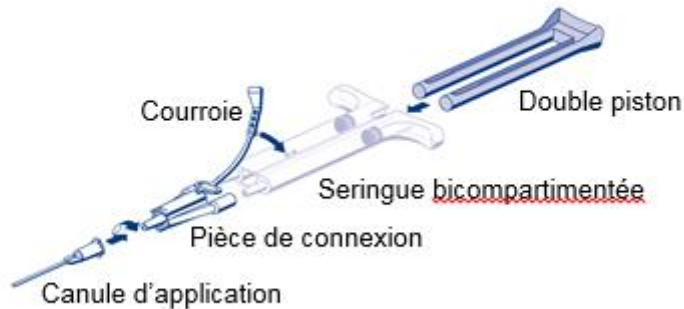
Le capuchon de protection de la seringue ne doit pas être retiré avant que la décongélation soit terminée et que la pièce de raccordement soit prête à être connectée. Ne pas utiliser ARTISS avant la fin de la décongélation et du réchauffement (consistance liquide).

Pour plus d'informations relatives à la préparation, veuillez-vous adresser à l'infirmière ou au médecin responsable.

Administration

Pour l'application, la seringue bicompartimentée contenant la solution de protéines pour colle et la solution de thrombine doit être connectée à une pièce de raccordement et à une canule d'application, fournis dans les accessoires. Le piston commun de la seringue bicompartimentée garantit l'administration de volumes égaux via la pièce de raccordement, les solutions étant mélangées dans la canule d'application avant administration.

Instructions d'utilisation



- Connecter les embouts de la seringue bicompartimentée à la pièce de raccordement en s'assurant qu'ils sont fermement fixés. Fixer la pièce de raccordement en attachant la languette à la seringue bicompartimentée. Si la courroie se déchire, utiliser la pièce de raccordement de rechange. En l'absence de pièce de rechange, une utilisation de la seringue est toujours possible, mais il convient de vérifier l'étanchéité du raccordement afin d'éviter tout risque de fuite.
- Fixer une canule d'application à la pièce de raccordement.
- Ne pas expulser l'air présent dans la pièce de raccordement ou la canule d'application avant de commencer l'application proprement dite, sinon l'ouverture de la canule risque de s'obstruer.
- Immédiatement avant l'application, expulser et jeter plusieurs premières gouttes de la canule d'application afin d'assurer une homogénéité du mélange de produit.
- 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.

Si l'application des composants de la colle de fibrine est interrompue, il est possible que la canule soit obstruée par coagulation. Remplacer la canule d'application par une nouvelle canule juste avant la reprise de l'application. Si les ouvertures de la pièce de raccordement sont obstruées, utiliser la pièce de raccordement de rechange fournie avec l'emballage.

L'application est également possible avec d'autres accessoires parfaitement adaptés fournis par BAXTER, par exemple, à la chirurgie peu invasive ou à l'application sur de grandes surfaces ou des zones difficiles d'accès. Lors de l'utilisation de ces dispositifs d'application, respecter scrupuleusement les instructions d'utilisation des dispositifs.

Application par pulvérisation

Lors de l'application d'ARTISS 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 :

Recommandations concernant la pression, la distance et les dispositifs pour l'application par pulvérisation d'ARTISS					
	Dispositif de pulvérisation (Spray set) à utiliser	Embouts applicateurs à utiliser	Dispositif de contrôle de la pression à utiliser	Distance recommandée avec le tissu cible	Pression de pulvérisation recommandée
Chirurgie ouverte sur des tissus sous-cutanés	Tisseel / Artiss Spray Set	Sans objet	EasySpray	10 – 15 cm	1,5-2,0 bars (21,5-28,5 psi)
	Tisseel / Artiss Spray Set - boîte de 10	Sans objet	EasySpray		

Lors de la pulvérisation d'ARTISS, il convient de surveiller tout changement de pression artérielle, de fréquence cardiaque, de saturation en oxygène et de CO₂ de fin d'expiration en raison du risque d'embolie gazeuse (voir également rubriques 4.2 et 4.4).

Une fois que les deux composants ont été appliqués, rapprocher les bords de la plaie. Fixer ou maintenir les parties collées en appliquant une pression douce et constante dans la position désirée pendant 3 à 5 minutes afin que la colle de fibrine adhère solidement aux tissus environnants.

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 MARCHÉ

BAXTER S.A.S.
IMMEUBLE BERLIOZ
4 BIS, RUE DE LA REDOUTE
78280 GUYANCOURT

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 575 576 6 9 : 1 ml de solution + 1 ml de solution de thrombine en seringue (polypropylène) bicompartimentée en sachet + dispositif double piston pour seringue, 2 pièces de raccordement et 4 canules d'application
- 34009 575 577 2 0 : 2 ml de solution + 2 ml de solution de thrombine en seringue (polypropylène) bicompartimentée en sachet + dispositif double piston pour seringue, 2 pièces de raccordement et 4 canules d'application
- 34009 575 578 9 8 : 5 ml de solution + 5 ml de solution de thrombine en seringue (polypropylène) bicompartimentée en sachet + dispositif double piston pour seringue, 2 pièces de raccordement et 4 canules d'application

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

Date de première autorisation: 15 septembre 2009

Date de dernier renouvellement: 04 octobre 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

06 février 2019

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Réservé à l'usage hospitalier.

L'utilisation d'ARTISS est réservée aux médecins ou chirurgiens expérimentés.