

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TISSEEL, solutions pour colle

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Composant 1 : solution de protéines pour colle

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

Aprotinine (synthétique)..... 3 000 UIK² /ml

Excipient(s) à effet notoire :

Polysorbate 80.....0,6 – 1,9 mg/ml

Composant 2 : solution de thrombine

Thrombine humaine.....500 UI³ /ml

Chlorure de calcium dihydraté.....40 µmol/ml

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

² UPE (unité Pharmacopée européenne) correspond à 1800 UIK (unité inactivatrice de la Kallibréine)

³ L'activité de la thrombine a été déterminée à l'aide de la norme actuelle de l'OMS pour la thrombine.

1, 2 ou 5 ml de solution de protéines pour colle (avec de l'aprotinine synthétique) et 1, 2 ou 5 ml de solution de thrombine (avec du chlorure de calcium dihydraté) se combinent pour produire 2, 4 ou 10 ml de solution de colle de fibrine prête 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	1 500 UIK	3 000 UIK	6 000 UIK	15 000 UIK
Composant 2 : solution de thrombine				
Thrombine humaine	250 UI	500 UI	1 000 UI	2 500 UI
Chlorure de calcium dihydraté	20 µmol	40 µmol	80 µmol	200 µmol

TISSEEL contient du facteur XIII humain co-purifié avec du fibrinogène humain dans des limites de 0,6 à 5 UI/ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solutions pour colle

Les solutions congelées sont incolores à jaune pâle, opalescentes ;

Après décongélation, elles sont incolores à jaune pâle. Solution pour hémofiltration.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement adjuvant lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles apparaissent insuffisantes (voir rubrique 5.1) :

- Pour l'amélioration de l'hémostase ;
- Comme colle tissulaire pour améliorer la cicatrisation ou pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire et dans les anastomoses gastro-intestinales ;
- Pour le collage des tissus, afin d'améliorer l'adhérence de tissus distincts (par exemple lambeaux tissulaires, greffes, greffes de peau mince [greffes en filet], fixation de greffes minces sous-cutanées).

L'efficacité a été démontrée chez les patients entièrement héparinisés.

4.2. Posologie et mode d'administration

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

Posologie

Le volume de TISSEEL à appliquer et la fréquence d'application doivent toujours être adaptées aux besoins cliniques sous-jacents du patient.

La dose à appliquer dépend de différents facteurs dont notamment le type d'intervention chirurgicale, l'étendue de la surface à traiter et le mode d'application, ainsi que le nombre d'applications.

L'application du produit doit être adaptée à chaque individu par le médecin traitant. Lors des essais cliniques, les doses individuelles étaient généralement comprises entre 4 et 20 ml. Pour certaines procédures (par exemple un traumatisme hépatique ou le collage de grandes surfaces brûlées), des quantités plus importantes peuvent être nécessaires.

Le volume initial de produit à appliquer sur un site anatomique donné ou une surface cible doit être suffisant pour couvrir entièrement la zone d'application prévue. L'application peut être répétée si nécessaire. Cependant, éviter de réappliquer TISSEEL sur une couche préexistante de TISSEEL polymérisé car TISSEEL ne va pas adhérer à une couche déjà polymérisée.

A titre indicatif, pour le collage de surfaces, 1 boîte de TISSEEL 2 ml (à savoir 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.

Lorsque TISSEEL est appliqué par pulvérisation, la même quantité permet de recouvrir des surfaces nettement plus importantes, en fonction de l'indication spécifique et du patient.

Pour éviter la formation d'une quantité excessive de tissu de granulation et assurer une absorption progressive de la colle de fibrine solidifiée, il est recommandé d'appliquer une couche aussi fine que possible de TISSEEL.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de TISSEEL n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques.

Mode d'administration

Pour application épilésionnelle.

Pour une utilisation en toute sécurité de TISSEEL par pulvérisation, les recommandations suivantes doivent être respectées :

- 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 et 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, la surface de la plaie doit être séchée à l'aide des techniques classiques (par ex. application intermittente de compresses, de tampons, utilisation de dispositifs d'aspiration). Ne pas utiliser d'air comprimé ou de gaz pour sécher le site.
- TISSEEL doit être pulvérisé uniquement sur les sites d'application visibles.

- TISSEEL doit être strictement reconstitué et administré conformément aux instructions et uniquement 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 les recommandations spécifiques concernant la pression à appliquer et la distance à respecter par rapport au tissu selon le type de procédure chirurgicale et la longueur de l'embout d'applicateur.
- Dans les procédures chirurgicales nécessitant l'utilisation de petits volumes de colle de fibrine, il est conseillé d'expulser et d'éliminer les premières gouttes de produit.

4.3. Contre-indications

TISSEEL seul n'est pas indiqué dans le traitement des hémorragies artérielles ou veineuses importantes et massives.

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

TISSEEL ne doit jamais être appliqué en intravasculaire. Une application intravasculaire peut entraîner des événements thromboemboliques mettant en jeu le pronostic vital.

TISSEEL ne doit pas être appliqué en cas d'hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pour application épilésionnelle uniquement. Ne pas appliquer par voie intravasculaire.

Des complications thromboemboliques mettant en jeu le pronostic vital peuvent se produire si le produit est involontairement appliqué en intravasculaire.

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

Toute application au moyen 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.

TISSEEL doit être appliqué en fine couche. Une couche de produit trop épaisse risque de perturber l'efficacité du produit et le processus de cicatrisation de la lésion.

Des cas d'embolie gazeuse mettant en jeu le pronostic vital ou fatals sont survenus lors de l'utilisation de dispositifs par pulvérisation employant un régulateur de pression pour appliquer la colle de fibrine. Cet événement semble être lié au fait que le dispositif d'application par pulvérisation ait été utilisé à des pressions supérieures à celles recommandées et/ou à trop forte proximité de la surface des tissus. Le risque semble plus élevé lorsque les colles de fibrine sont vaporisées au moyen d'air, par comparaison avec le CO₂ et ne peut donc être exclu avec TISSEEL lorsqu'il est pulvérisé en chirurgie ouverte.

Lors de l'application de TISSEEL à l'aide d'un dispositif d'application par pulvérisation, veiller à maintenir la pression dans l'intervalle recommandé par le fabricant du dispositif d'application (se reporter au tableau de la rubrique 6.6 pour les pressions et les distances).

L'application par pulvérisation de TISSEEL ne doit être effectuée 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, il convient de surveiller attentivement toute modification de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, de la saturation en oxygène et du taux de CO₂ de fin d'expiration en raison du risque d'embolie gazeuse (voir également rubrique 4.2).

TISSEEL ne doit pas être utilisé avec le système EASY SPRAY / SPRAY SET dans les espaces clos de l'organisme.

Avant d'administrer TISSEEL, il faut veiller à ce que les parties du corps en dehors de la surface d'application souhaitée soient suffisamment protégées (couvertes) pour éviter une adhésion des tissus au niveau de sites non désirés.

Si les colles de fibrine sont appliquées dans des espaces confinés, par exemple le cerveau ou la moelle épinière, il faut tenir compte du risque de complications par compression.

Pour assurer un mélange adéquat du composant de protéines pour colle et du composant de thrombine, les premières gouttes du produit de l'aiguille d'application doivent être expulsées et éliminées immédiatement avant l'utilisation.

Comme pour tout produit d'origine protéique, des réactions allergiques d'hypersensibilité sont possibles.

L'application intravasculaire est susceptible d'augmenter la probabilité et la gravité des réactions d'hypersensibilité aiguës chez les patients sensibles.

Des réactions d'hypersensibilité et des réactions anaphylactiques (également fatales, incluant le choc anaphylactique) ont été signalées avec TISSEEL. Les signes de réaction d'hypersensibilité comprennent éruptions cutanées, urticaire généralisée, oppression thoracique, respiration sifflante et hypotension. Si ces symptômes apparaissent, l'administration doit être interrompue immédiatement, et les mesures standards actuellement en vigueur pour le traitement du choc doivent être appliquées. Le produit restant doit être retiré du site d'application.

TISSEEL contient une protéine synthétique (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 bien tolérée. Toute application d'aprotinine ou de produit 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 de TISSEEL chez les patients allergiques aux protéines bovines doit être attentivement évaluée.

Deux études rétrospectives non randomisées portant sur la chirurgie de pontage coronarien ont montré que le risque de mortalité était accru de manière statistiquement significative chez les patients qui avaient reçu de la colle de fibrine. Bien que ces études n'aient pas pu montrer une relation de causalité, on ne peut pas exclure que l'augmentation du risque soit associée à l'utilisation de TISSEEL chez ces patients. Par conséquent, il convient d'être plus attentif pour éviter une administration intravasculaire accidentelle de ce produit.

Il faut éviter d'injecter dans la muqueuse nasale car des complications thromboemboliques peuvent survenir dans la région de l'artère ophtalmique.

L'injection tissulaire de TISSEEL risque d'endommager les tissus environnants.

Le polysorbate 80 peut provoquer des irritations cutanées localement limitées telle qu'une dermatite de contact.

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 et aux autres types d'agents infectieux.

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), le virus de l'hépatite C (VHC), et vis-à-vis du virus non enveloppé, le virus de l'hépatite A (VHA).

Les mesures prises peuvent être d'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.

Une vaccination appropriée (hépatites A et B) doit être envisagée chez des patients qui recevront de manière régulière / répétée de la colle de fibrine dérivée du plasma humain.

Les préparations contenant de la cellulose oxydée ne doivent pas être utilisées avec TISSEEL (voir rubrique 6.2 Incompatibilités).

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. De même que pour les produits analogues ou les solutions de thrombine, le produit peut être dénaturé par l'exposition à des solutions contenant de l'alcool, de l'iode ou des métaux lourds (p.ex. solutions antiseptiques). Ces substances doivent être éliminées autant que possible avant l'application du produit.

(Voir également rubrique 6.2).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

La sécurité d'emploi des colles/hémostatiques à base de fibrine pour une utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement chez l'être humain n'a pas été établie dans le cadre d'essais cliniques contrôlés. Les études expérimentales chez l'animal sont insuffisantes pour évaluer la sécurité du produit en ce qui concerne la reproduction, le développement de l'embryon ou du fœtus, le déroulement de la grossesse et le développement péri- et post-natal.

Le produit ne doit donc pas être administré aux femmes enceintes ou qui allaitent à moins d'une nécessité absolue.

Voir rubrique 4.4 pour des informations relatives à l'infection au parvovirus B19.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

L'apparition de réactions allergiques ou d'hypersensibilité (telles qu'angioedème, brûlures et démangeaisons au site d'application, bradycardie, bronchospasmes, frissons, difficultés respiratoires, érythème transitoire (« flushing »), urticaire généralisée, céphalées, éruptions cutanées, hypotension, léthargie, nausées, prurit, agitation, paresthésie, tachycardie, oppression thoracique, fourmillements, vomissements, respiration sifflante) peut survenir dans de rares cas chez des patients traités avec des hémostatiques/colles à base de fibrine, réactions anaphylactiques et choc anaphylactique allant jusqu'à une issue fatale.

Dans certains cas isolés, ces réactions ont évolué vers une anaphylaxie sévère. Ces réactions peuvent être observées surtout si la préparation est appliquée de façon répétée ou administrée à des patients dont l'hypersensibilité à l'aprotinine (voir rubrique 4.4) ou à d'autres composants du produit est connue.

Même si un traitement répété avec TISSEEL a été bien toléré, une administration ultérieure de TISSEEL ou une administration systémique d'aprotinine peut entraîner des réactions anaphylactiques sévères.

La présence d'anticorps contre les hémostatiques/colles à base de fibrine peut être constatée en de rares occasions.

Une injection intravasculaire accidentelle est susceptible d'entraîner un incident thromboembolique et une CIVD, ainsi que d'induire un risque de réaction anaphylactique (voir la rubrique 4.4).

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

Les effets indésirables présentés dans cette rubrique ont été rapportés lors des études cliniques évaluant la sécurité et l'efficacité de TISSEEL ou après la mise sur le marché de colles de fibrine commercialisées (indiqué par un ^p dans le tableau des effets indésirables ci-dessous) par Baxter. Dans les études cliniques, TISSEEL a été administré pour un complément d'hémostase dans la chirurgie cardiaque, vasculaire et d'arthroplastie totale de la hanche et lors d'opérations du foie et de la rate. D'autres essais cliniques comprenaient le collage de vaisseaux lymphatiques chez des patients subissant une dissection des ganglions lymphatiques axillaires, le collage de l'anastomose colique et la fermeture de la dure-mère dans la fosse postérieure. Les fréquences des effets indésirables observés après la mise sur le marché ne peuvent pas être calculées ; aussi, dès que possible, la limite supérieure de l'intervalle de confiance de 95% a été calculée en utilisant la "règle de trois" de la manière suivante : $3/1146 = 0.0026$ ou 0.26% correspondant à "Peu fréquent" (où "1146" est le nombre total de sujets à avoir reçu TISSEEL dans les essais cliniques à partir desquels les données ont été incluses dans le RCP). Les effets indésirables suivants ont été décrits dans la littérature publiée (très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)) :

Classe de systèmes d'organes	Terme préférentiel MedDRA	Fréquence
Infections et infestations	Infection de plaie post-opératoire	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Augmentation des produits de dégradation de la fibrine	Peu fréquent
	Réactions d'hypersensibilité * ^p	Peu fréquent

Affections du système immunitaire	Réactions anaphylactiques * ^p	Peu fréquent
	Choc anaphylactique * ^p	Peu fréquent
	Paresthésie ^p	Peu fréquent
	Bronchospasme ^p	Peu fréquent
	Respiration sifflante ^p	Peu fréquent
	Prurit ^p	Peu fréquent
	Erythème ^p	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Trouble sensoriel	Fréquent
Affections cardiaques	Bradycardie ^p	Peu fréquent
	Tachycardie ^p	Peu fréquent
Affections vasculaires	Thrombose de la veine axillaire **	Fréquent
	Hypotension	Rare
	Hématome (SAI) ^p	Peu fréquent
	Embolie artérielle ^p	Peu fréquent
	Embolie gazeuse*** ^p	Fréquence indéterminée
	Embolie artérielle cérébrale ^p	Peu fréquent
	Infarctus cérébral ** ^p	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée ^p	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées	Peu fréquent
	Obstruction intestinale ^p	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash	Fréquent
	Urticaire ^p	Peu fréquent
	Retard de cicatrisation ^p	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Extrémités douloureuses	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur	Fréquent
	Température augmentée	Fréquent
	Bouffée congestive ^p	Peu fréquent
	Œdème ^p	Peu fréquent
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Douleur interventionnelle	Peu fréquent
	Sérome	Très fréquent
	Angioœdème ^p	Peu fréquent

* Les réactions anaphylactiques et le choc anaphylactique ont inclus des issues fatales.

** Comme résultat d'une application intravasculaire au niveau du sinus pétreux supérieur.

*** Comme d'autres colles de fibrine, des cas d'embolie gazeuse mettant en jeu le pronostic vital ou fatals sont survenus lors de l'utilisation de dispositifs avec de l'air ou du gaz comprimé ; Cet événement semble être lié à une utilisation inappropriée du dispositif d'application par pulvérisation (par exemple

utilisation à des pressions supérieures à celles recommandées et à trop forte proximité de la surface des tissus).

^p Effets indésirables observés après commercialisation.

Réactions liées à la classe

Les autres effets indésirables associés à la classe des colles de fibrine/substances hémostatiques comprennent les manifestations d'hypersensibilité telles que l'irritation au point d'application, la gêne thoracique, les frissons, les maux de tête, la léthargie, les impatiences et les vomissements.

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 ; adhésifs tissulaires, code ATC : V03AK

Le système d'adhésion de la fibrine déclenche la phase finale de la coagulation sanguine physiologique. La conversion du fibrinogène en fibrine se produit par fractionnement du fibrinogène en monomères de fibrine et en fibrinopeptides. Les monomères de fibrine s'agrègent et forment un caillot fibrineux. Le facteur XIIIa, qui est activé à partir du facteur XIII par l'action concomitante de la thrombine et des ions calcium, stabilise la fibrine en réseau.

Au cours de la cicatrisation de la lésion, la plasmine induit une augmentation de l'activité fibrinolytique et de la décomposition de la fibrine en ses produits de dégradation. La dégradation protéolytique de la fibrine est inhibée par les anti-fibrinolytiques. L'aprotinine est présente dans TISSEEL 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 quatre modèles animaux reproduisant autant que possible la situation des patients. TISSEEL a fait preuve d'efficacité concernant l'hémostase primaire et secondaire ainsi que la cicatrisation de la plaie.

Des études cliniques démontrant l'hémostase et le rôle de renforcement de suture ont été réalisées chez 213 patients au total (120 patients du groupe TISSEEL, 93 patients du groupe contrôle) ayant subi une intervention chirurgicale vasculaire avec des prothèses vasculaires PTFE, chez 70 patients au total (35 patients du groupe TISSEEL, 35 patients du groupe contrôle) ayant subi une résection hépatique partielle et chez 317 patients au total (157 patients du groupe TISSEEL, 160 patients du groupe contrôle avec un produit de simple inactivation virale) ayant subi une chirurgie cardiaque avec une circulation extra-corporelle et une sternotomie médiane.

L'efficacité de TISSEEL comme complément aux méthodes de chirurgie conventionnelles pour l'étanchéité des anastomoses coliques chez des patients traumatiques ayant subi une colostomie temporaire a été démontrée lors d'une étude monocentrique, randomisée, contrôlée, prospective en 1986 chez 120 patients au total (61 patients du groupe TISSEEL, 59 patients du groupe contrôle).

L'efficacité de TISSEEL pour la fixation sous-cutanée de greffes minces a été confirmée dans un essai multicentrique contrôlé randomisé conduit entre 2009 et 2012. En comparaison à la suture primaire comme témoin, TISSEEL était utilisé pour fixer une greffe mince dans la position *onlay* (OMR, N = 188, p = 0,0016 en comparaison avec la suture primaire), ainsi que dans la position *sublay* (SMR, N = 185, p = 0,05 en comparaison avec la suture primaire) pour renforcer le tissu afin de prévenir la survenue d'hernies incisionnelles dans une population de patients à haut risque. Il n'y avait pas de différences entre OMR et SMR (p = 0,31).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

TISSEEL est uniquement destiné à une application épilésionnelle. L'administration intravasculaire est contre-indiquée. En conséquence, aucune étude pharmacocinétique par voie intravasculaire n'a été réalisée chez l'homme.

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

Les colles/ hémostatiques à base de fibrine sont métabolisé(e)s de la même manière que la fibrine endogène par fibrinolyse et phagocytose.

5.3. Données de sécurité préclinique

En raison de sa nature et de sa méthode d'application particulière (application généralement unique ou, exceptionnellement, administration répétée de quelques ml) ainsi que de son mécanisme d'action (efficacité locale sans effet systémique ni diffusion vers d'autres organes et tissus), aucune donnée de sécurité préclinique n'est disponible pour TISSEEL en matière de toxicité chronique, de carcinogénèse, de toxicité sur la reproduction et sur le développement ou de stimulation immunitaire.

Des études de toxicité en dose unique chez les rats et les lapins n'ont montré aucune toxicité aiguë de TISSEEL. En outre, aucun signe d'activité mutagène n'a été observé lors des tests *in vitro* appropriés. La solution de protéines pour colle a également été bien tolérée, dans les cultures *in vitro* de fibroblastes humains, démontrant une excellente compatibilité cellulaire et une absence de cytotoxicité. En se basant sur un examen détaillé de la littérature, toute influence délétère ou toxique due à des réactifs S/D résiduels sur TISSEEL peut être exclue.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Composant 1 : solution de protéines pour colle

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

Composant 2 : solution de thrombine

albumine humaine, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Les préparations contenant de la cellulose oxydée ne doivent pas être utilisées avec TISSEEL car le faible pH interfère avec l'activité de la thrombine.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés en rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver et transporter congelé (≤ -20 °C) sans interruption jusqu'à l'application.

Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Le produit non ouvert, décongelé à une température maximum de 25 °C, peut être conservé pendant 72 heures maximum à une température ne dépassant pas 25 °C. Si la solution n'est pas utilisée dans les 72 heures suivant la décongélation, jetez TISSEEL.

Ne jamais recongeler ou réfrigérer la solution après décongélation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Contenu du conditionnement avec la seringue PRIMA :

1 ml, 2 ml ou 5ml de solution de protéines pour colle et 1 ml, 2 ml ou 5 ml de solution de thrombine dans une seringue préremplie à double compartiment (polypropylène) fermée par un capuchon emballé dans deux sachets et un dispositif constitué de 2 pièces de raccordement et de 4 canules d'application.

OU

Contenu du conditionnement avec la seringue AST :

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 dans une seringue préremplie à double compartiment (polypropylène) fermée par un capuchon emballé dans deux sachets et avec un dispositif constitué de 2 pièces de raccordement, de 4 canules d'application et d'un double piston.

OU

Contenu du conditionnement avec le système à double seringue :

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 dans deux seringues préremplies (polypropylène) fermées par un capuchon emballées dans deux sachets et avec un dispositif constitué de 2 pièces de raccordement et de 4 canules d'application.

Conditionnements :

TISSEEL est disponible dans les conditionnements suivants : 1 x 2 ml (1 ml + 1 ml), 1 x 4 ml (2 ml + 2 ml) et 1 x 10 ml (5 ml + 5 ml).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

D'autres accessoires pour l'application du produit sont disponibles auprès de BAXTER.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Généralités

- Avant l'administration de TISSEEL, couvrez toutes les parties du corps situées hors de la zone à traiter afin d'empêcher l'adhérence des tissus sur des sites non souhaités.
- Pour empêcher l'adhésion de TISSEEL aux gants et aux instruments, humidifier ces derniers à l'aide d'une solution de chlorure de sodium avant tout contact.
- La recommandation pour le collage de surfaces est la suivante : une présentation de TISSEEL 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 dépend de la dimension de la surface à couvrir.
- Ne PAS appliquer les deux composants de TISSEEL séparément l'un après l'autre. Les deux composants doivent être appliqués ensemble.
- Ne pas soumettre TISSEEL à des températures supérieures à 37 °C. Ne pas réchauffer au micro-onde.
- Ne pas décongeler le produit en le tenant dans vos mains.
- Ne pas utiliser TISSEEL avant qu'il ne soit complètement décongelé et réchauffé à 33°C – 37°C.
- Retirer le capuchon de protection de la seringue uniquement lorsque la décongélation et le réchauffement sont terminés.
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.
- Expulser tout l'air de la seringue puis fixer la pièce de raccordement de la canule d'application.

Précautions particulières de manipulation et préparation

La solution de protéines pour colle et la solution de thrombine sont conditionnées dans une seringue prête à l'emploi. Le contenu a été stérilisé et emballé dans des conditions d'asepsie. Le sachet interne et son contenu sont stériles tant que l'intégrité du sachet externe n'a pas été compromise. Transférer la poche intérieure et son contenu stériles sur le champ stérile en utilisant une technique stérile.

La seringue prête à l'emploi peut être décongelée ET réchauffée à l'aide de l'une des méthodes suivantes :

1. **Décongélation rapide/réchauffement (bain-marie stérile) – Méthode recommandée**
2. **Décongélation/réchauffement dans un bain-marie non stérile**
3. **Décongélation/réchauffement dans un incubateur**
4. **La seringue prête à l'emploi peut également être décongelée et conservée à température ambiante (pas au-dessus de 25°C) jusqu'à 72 heures. Le réchauffement est nécessaire avant l'utilisation.**

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

Il est recommandé de décongeler et de réchauffer les deux composants de la colle 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 doit être retirée de ses sachets avant de la placer dans le bain-marie stérile.

Instructions :

Placer le sachet interne sur le champ stérile, retirer la seringue prête à l'emploi du sachet interne et la placer directement dans le bain-marie stérile. Vérifier que le contenu de la seringue prête à l'emploi est entièrement immergé dans l'eau.

Tableau 1 : durées minimum de décongélation et de réchauffement au bain-marie stérile

Conditionnement	Durées minimum de décongélation et de réchauffement Bain-marie stérile entre 33 et 37 °C Produit sans sachet		
	Seringue PRIMA	Seringue AST	Système à double seringue
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

Instructions :

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

Tableau 2 : durées minimum de décongélation et de réchauffement hors du champ stérile avec un bain-marie non stérile.

Conditionnement	Durées minimum de décongélation et de réchauffement Bain-marie non stérile entre 33 et 37 °C Produit dans les sachets		
	Seringue PRIMA	Seringue AST	Système à double seringue
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 dans un incubateur

Instructions :

Laisser la seringue prête à l'emploi dans les deux sachets et placer l'ensemble dans un incubateur hors du champ stérile pendant la durée appropriée (voir tableau 3). Après la décongélation/réchauffement, retirer les sachets de l'incubateur, retirer le sachet externe et placer le sachet interne contenant la seringue prête à l'emploi sur le champ stérile.

Tableau 3 : durées minimum de décongélation et de réchauffement dans un incubateur.

Conditionnement	Durées minimum de décongélation et de réchauffement Incubateur entre 33 et 37 °C Produit dans les sachets		
	Seringue PRIMA	Seringue AST	Système à double seringue
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

Instructions :

Laisser la seringue prête à l'emploi dans les deux sachets et la décongeler à température ambiante hors du champ stérile pendant la durée appropriée (voir tableau 4). Une fois décongelé, afin de réchauffer le produit avant utilisation, réchauffer le sachet externe dans l'incubateur.

Tableau 4 : durées minimum de décongélation à température ambiante hors du champ stérile et durées de réchauffement supplémentaire dans un incubateur de 33 à 37 °C.

Conditionnement	Durées minimum de décongélation et de réchauffement à température ambiante (25 °C maximum) suivies d'un réchauffement supplémentaire en incubateur entre 33 et 37 °C maximum Produit dans les sachets					
	Seringue PRIMA		AST		Système à double seringue	
	Décongélation à température ambiante (25 °C maximum)	Réchauffement en incubateur (33-37 °C)	Décongélation à température ambiante (25 °C maximum)	Réchauffement en incubateur (33-37 °C)	Décongélation à température ambiante (25 °C maximum)	Réchauffement en incubateur (33-37 °C)
2 ml	80 minutes	+ 11 minutes	60 minutes	+ 15 minutes	82 minutes	+ s 28 minute
4 ml	90 minutes	+ 13 minutes	110 minutes	+ 25 minutes	117 minutes	+ s 30 minute
10 ml	160 minutes	+ 25 minutes	160 minutes	+ 35 minutes	167 minutes	+ s 44 minute

Après avoir été décongelé à température ambiante le produit doit être utilisé dans les 72 heures suivant la sortie du congélateur.

Stabilité après décongélation

Après une décongélation et un réchauffement (c'est-à-dire à des températures comprises entre 33 et 37 °C, méthodes 1, 2 et 3), la stabilité chimique et physique du produit est de 12 heures entre 33 et 37 °C.

Si le produit est en sachet non ouvert, et décongelé à température ambiante (méthode 4), la stabilité chimique et physique du produit est de 72 heures à des températures ne dépassant pas 25 °C. Réchauffer à une température de 33°C à 37°C immédiatement avant utilisation.

D'un point de vue microbiologique, sauf si le mode d'ouverture ou de décongélation prévient le risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement après avoir été réchauffé à une température de 33°C à 37°C.

Dans le cas contraire, les durées et conditions de conservation sont sous la responsabilité de l'utilisateur.

Ne pas recongeler ou réfrigérer une fois que la décongélation a commencé.

Manipulation après décongélation/avant application

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

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

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 surchauffage pendant le réchauffement). Dans ce cas, TISSEEL ne doit PAS être utilisé.

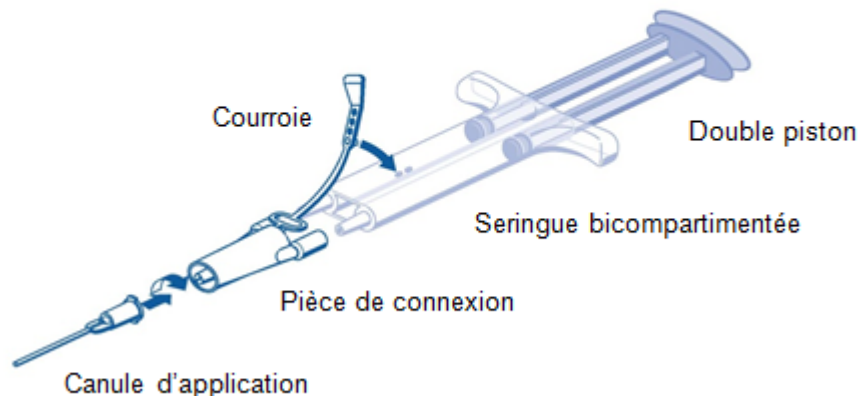
- Retirer la seringue des sachets juste avant utilisation.
- Ne pas utiliser TISSEEL avant la fin de la décongélation et du réchauffement (consistance liquide).
- Retirer les capuchons protecteurs des seringues juste avant utilisation.

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.

Administration avec la seringue PRIMA :

Pour l'application, la seringue bicompartimentée prête à l'emploi 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 prête à l'emploi garantit que des volumes égaux des deux composants d'étanchéité sont introduits dans la canule d'application où ils sont mélangés puis appliqués.

Instructions d'utilisation pour 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 bicompartimentée à la pièce de raccordement en s'assurant qu'ils sont fermement attachés.
 - Fixer la pièce de raccordement en attachant l'attache de sécurité à la seringue bicompartimentée.
 - Si l'attache de sécurité se déchire, utiliser la pièce de raccordement de rechange fournie dans le kit.
 - Si une pièce de raccordement de rechange n'est pas disponible, une utilisation de la seringue est toujours possible, mais il convient de vérifier l'étanchéité du raccordement afin d'éviter tout risque de fuite.
 - Ne PAS expulser l'air restant à l'intérieur de la pièce de raccordement.
- Attacher une canule d'application à la pièce de raccordement.
 - Ne PAS expulser l'air présent dans la pièce de raccordement ou à l'intérieur de la canule d'application avant de commencer l'application proprement dite, car cela pourrait obstruer la canule d'application.

Administration

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

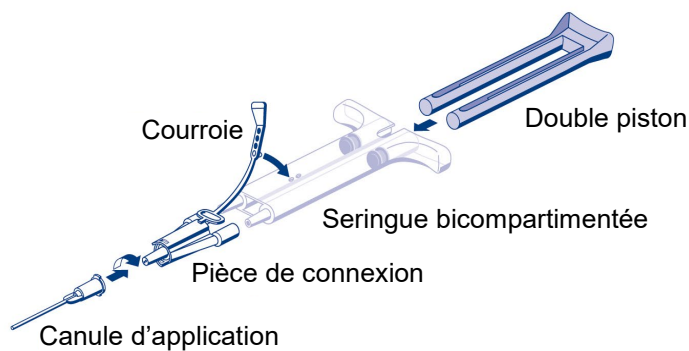
- Appliquer le mélange de solution de protéines pour colle et de solution de thrombine sur la surface réceptrice ou sur les surfaces des pièces à coller en appuyant lentement sur l'arrière du double piston.
- Dans les interventions chirurgicales nécessitant l'utilisation de volumes minimaux de colle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

OU

Administration avec la seringue AST :

Pour l'application, la seringue bicompartimentée prête à l'emploi 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 prête à l'emploi, également fourni dans les accessoires, 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 pour 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 bicompartimentée à la pièce de raccordement en s'assurant qu'ils sont fermement attachés.
 - Fixer la pièce de raccordement en attachant la languette de sécurité à la seringue bicompartimentée.
 - Si l'attache de sécurité se déchire, utiliser la pièce de raccordement de rechange.
 - Si une pièce de raccordement de rechange n'est pas disponible, une utilisation de la seringue est toujours possible, mais il convient de vérifier l'étanchéité du raccordement afin d'éviter tout risque de fuite.
 - Ne PAS expulser l'air présent dans la pièce de raccordement.
- Attacher une canule d'application à la pièce de raccordement.

- Ne PAS expulser l'air présent dans la pièce de raccordement ou à l'intérieur de la canule d'application avant de commencer l'application proprement dite, car cela pourrait obstruer la canule d'application.

Administration

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

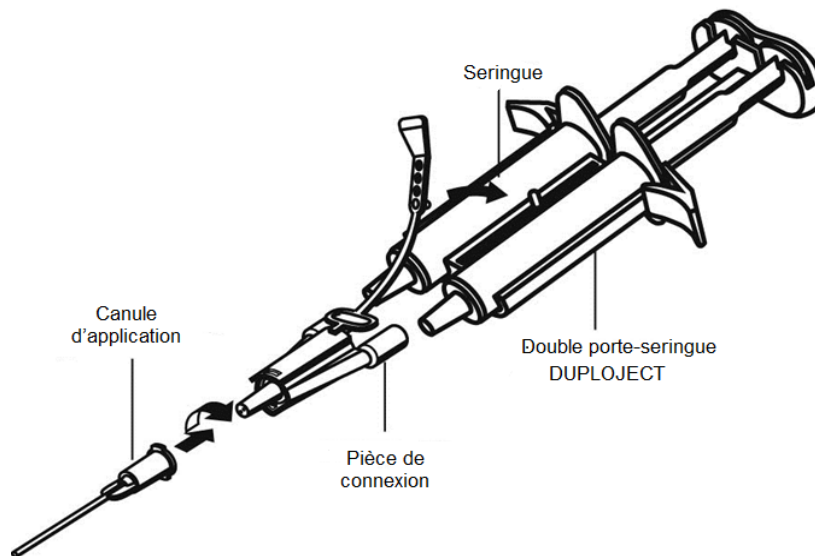
- Appliquer le mélange de solution de protéines pour colle et de solution de thrombine sur la surface d'application ou sur la surface des parties à coller en appuyant lentement sur l'arrière du double piston.
- Dans les interventions chirurgicales nécessitant l'utilisation de volumes minimaux de colle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

OU

Administration avec le système à double seringue :

Pour l'application, les deux seringues à usage unique contenant la solution de protéines pour colle et la solution de thrombine doivent être connectées à une pièce de raccordement et à une canule d'application, fournis dans le set de dispositifs (DUPLOJECT COMBI). Le piston commun du double porte-seringue DUPLOJECT 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 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 s'assurant qu'ils sont fermement attachés.

- Fixer la pièce de raccordement en attachant l'attache de sécurité au double porte-seringue DUPLOJECT.
- Si l'attache de sécurité se déchire, utiliser la pièce de raccordement de rechange.
- Si une pièce de raccordement de rechange n'est pas disponible une utilisation de la seringue est toujours possible, mais il convient de vérifier l'étanchéité du raccordement afin d'éviter tout risque de fuite.
- Ne PAS expulser l'air présent dans la pièce de raccordement.
- Attacher une canule d'application à la pièce de raccordement.
 - Ne PAS expulser l'air présent dans la pièce de raccordement ou à l'intérieur de la canule d'application avant de commencer l'application proprement dite, car cela pourrait obstruer la canule d'application

Administration

Avant d'utiliser TISSEEL, la surface de la plaie doit être séchée par des techniques classiques (par exemple l'application intermittente de compresses, écouvillons, 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, attendre au moins 2 minutes pour permettre une polymérisation suffisante.

Remarque

- Si l'application des composants de la colle de fibrine est interrompue, il est possible que la canule s'obstrue. Dans ce cas, 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.
- Après le mélange des composants, la colle de fibrine commence à agir en quelques secondes en raison de la concentration élevée en thrombine (500 UI/ml).
- La colle de fibrine peut également être appliquée avec d'autres accessoires parfaitement adaptés fournis par BAXTER, par exemple pour l'utilisation endoscopique, la chirurgie peu invasive ou 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.
- Dans certaines applications, des matériaux biocompatibles, comme la compresse de collagène, sont utilisés comme substance porteuse ou pour la consolidation.

Application par pulvérisation

Lors de l'application de TISSEEL 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 de TISSEEL					
Chirurgie	Spray set à utiliser	Embouts applicateurs à utiliser	Dispositif de contrôle de la pression à utiliser	Distance recommandée avec le tissu ciblé	Pression de pulvérisation recommandée
Plaie ouverte	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		
Procédures laparoscopiques / peu invasives	Sans objet	Applicateur Duplospray MIS 20 cm	Régulateur Duplospray MIS 1,5 bar	2-5 cm	1,2–1,5 bar (18-22 psi)

		Applicateur Duplospray MIS 30 cm			
		Applicateur Duplospray MIS 40 cm			
		Applicateur endoscopique Spray Set 360 avec Snap Lock			
		Applicateur endoscopique Spray Set 360 avec attache			
		Embout remplaçable			

Lors de la pulvérisation de TISSEEL, tout changement de pression artérielle, de fréquence cardiaque, de saturation en oxygène et de taux de CO₂ de fin d'expiration en raison du risque d'embolie gazeuse doit être surveillé (voir également rubriques 4.2 et 4.4).

Pour l'application de TISSEEL dans les espaces thoraciques et abdominaux fermés, le système d'applicateur et de régulateur DUPLOSPRAY MIS est recommandé. Consulter le mode d'emploi du dispositif DUPLOSPRAY MIS.

Elimination

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BAXTER SAS

IMMEUBLE BERLIOZ
4 BIS, RUE DE LA REDOUTE
78280 GUYANCOURT
FRANCE

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

- 34009 550 319 0 1 : Seringue (polypropylène) à double compartiment (de 1 x 2 ml (1ml + 1 ml) fermée par un capuchon, avec un dispositif constitué de 2 pièces de raccordement et de 4 canules.
- 34009 550 319 1 8 : Seringue (polypropylène) à double compartiment (de 1 x 4 ml (2 ml + 2 ml) fermée par un capuchon, avec un dispositif constitué de 2 pièces de raccordement et de 4 canules.
- 34009 550 319 2 5 : Seringue (polypropylène) à double compartiment (de 1 x 10 ml (5 ml + 5 ml) fermée par un capuchon, avec un dispositif constitué de 2 pièces de raccordement et de 4 canules.
- 34009 550 008 6 0 : Seringue (polypropylène) à double compartiment de 1 x 2 ml (1 ml + 1 ml) muni de capuchons, avec un set de dispositifs d'application constitué de 2 pièces de raccordement et de 4 canules d'application et d'un double piston.
- 34009 550 008 7 7 : Seringue (polypropylène) à double compartiment de 1 x 4 ml (2 ml + 2 ml) muni de capuchons, avec un set de dispositifs d'application constitué de 2 pièces de raccordement et de 4 canules d'application et d'un double piston.
- 34009 550 008 8 4 : Seringue (polypropylène) à double compartiment de 1 x 10 ml (5 ml + 5 ml) muni de capuchons, avec un set de dispositifs d'application constitué de 2 pièces de raccordement et de 4 canules d'application et d'un double piston.
- 34009 550 008 9 1 : Seringue (polypropylène) à double compartiment de 1 x 2 ml (1 ml + 1 ml) avec piston, clippées dans un double porte-seringue et munies de capuchons, avec un set de dispositifs d'application constitué de 2 pièces de raccordement et de 4 canules d'application et d'un double piston.
- 34009 550 009 1 4 : Seringue (polypropylène) à double compartiment de 1 x 4 ml (2 ml + 2 ml) avec piston, clippées dans un double porte-seringue et munies de capuchons, avec un set de

dispositifs d'application constitué de 2 pièces de raccordement et de 4 canules d'application et d'un double piston.

- 34009 550 009 2 1 : Seringue (polypropylène) à double compartiment de 1 x 10 ml (5 ml + 5 ml) avec piston, clippées dans un double porte-seringue et munies de capuchons, avec un set de dispositifs d'application constitué de 2 pièces de raccordement et de 4 canules d'application et d'un double piston.

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

Date de première autorisation : 16 décembre 2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

3 août 2020

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I. Réserve à l'usage hospitalier. L'utilisation de TISSEEL est réservée aux chirurgiens expérimentés.