

# MONOGRAPHIE

**Pr ARTISS**

Colle de fibrine (humaine), traitée à la vapeur et par solvant-détergent  
4 UI (prise lente)

Solutions congelées pour décongélation en vue de l'application topique

Agent hémostatique et colle tissulaire

Corporation Baxter  
Mississauga (Ontario)  
Canada L5N 0C2

**Date d'approbation :**  
18 mai 2017

Numéro de contrôle de la présentation : 205080

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
DESCRIPTION .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	4
CONTRE-INDICATIONS .....	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	6
EFFETS INDÉSIRABLES .....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	12
SURDOSAGE .....	19
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	19
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	20
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	20
ACCESSOIRES.....	22
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>23</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	23
ESSAIS CLINIQUES .....	24
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	27
TOXICOLOGIE .....	30
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>33</b>
CONSEILS À DONNER AUX PATIENTS .....	33

## ARTISS

Colle de fibrine (humaine), traitée à la vapeur et par solvant-détergent, 4 UI/mL

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Topique	<b>4 UI (prise lente) – ARTISS</b> Solutions congelées pour décongélation : 2,0 mL, 4,0 mL, 10,0 mL (volume total)	<i>Pour une liste complète, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

#### DESCRIPTION

ARTISS (colle de fibrine [humaine], traitée à la vapeur et par solvant-détergent) est une colle de fibrine à deux composants fabriquée à partir d'un pool de plasma humain. Lorsqu'on les combine, les deux composants, soit la colle protéinée (humaine) et la thrombine (humaine), reproduisent les dernières étapes de la cascade de la coagulation sanguine. ARTISS est conçu uniquement pour une administration topique.

##### Colle protéinée (humaine)

La colle protéinée (humaine) est une préparation stérile, apyrogène, traitée à la vapeur et par solvant-détergent, fabriquée à partir d'un pool de plasma humain. La colle protéinée (humaine) est offerte sous forme de liquide congelé déjà préparé, composé de colle protéinée et d'aprotinine et fournie dans une seringue préremplie à deux compartiments (le compartiment renfermant la solution de colle protéinée et d'aprotinine est marqué du chiffre « 1 »).

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

## Thrombine (humaine)

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

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

La vitesse de prise de la colle de fibrine est fonction de la concentration de thrombine humaine contenue dans la solution de thrombine et de chlorure de calcium utilisée. Le composant de thrombine d'ARTISS est fourni dans des concentrations de 4 UI/mL (ARTISS à 4 UI, prise lente). La formation/polymérisation d'un caillot peut prendre jusqu'à une minute avec une solution de thrombine de 4 UI/mL. L'utilisation d'ARTISS à 4 UI (prise lente) est appropriée dans le cadre d'interventions chirurgicales au cours desquelles suffisamment de temps est requis pour manipuler les tissus et procéder au rapprochement des tissus à coller (p. ex. des greffons de peau, des lambeaux de tissu, etc.).

La colle protéinée (humaine) et la thrombine (humaine) sont fabriquées à partir d'un pool de plasma humain. On a montré que les étapes de traitement à la vapeur et par solvant-détergent utilisées pour la fabrication permettent d'obtenir une réduction virale importante. Malgré toutes ces procédures, lorsqu'on administre des produits pharmaceutiques fabriqués à partir de sang ou de plasma humain, on ne peut éliminer entièrement le risque de transmission d'agents infectieux (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES, ainsi que FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître les formats et les présentations).

## INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

ARTISS (colle de fibrine [humaine], traitée à la vapeur et par solvant-détergent) est indiqué :

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

**Gériatrie (> 65 ans) :**

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

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

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

**CONTRE-INDICATIONS**

- Patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation ou au composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie.
  - ARTISS ne devrait pas être utilisé chez les personnes présentant une hypersensibilité connue à l'aprotinine.
- ARTISS ne doit pas être appliqué par voie intravasculaire, ce qui pourrait entraîner des complications thromboemboliques potentiellement létales.
- ARTISS n'est pas indiqué et n'est pas efficace, seul, dans le traitement des hémorragies artérielles massives avec perte de sang rapide ou des hémorragies veineuses.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Importantes mises en garde et précautions

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

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

Comme pour tout produit protéique, des réactions d'hypersensibilité ou allergiques/anaphylactiques/anaphylactoïdes peuvent survenir avec l'utilisation d'ARTISS, une colle de fibrine qui contient de l'aprotinine. Dans des cas isolés, ces réactions ont progressé vers une anaphylaxie grave. L'aprotinine, un polypeptide monomérique, est connue pour être associée à des réactions anaphylactiques. Ces réactions peuvent également survenir chez des patients recevant de l'aprotinine ou ARTISS pour la première fois, ou même après que la première application ait été bien tolérée, mais en général, le risque pourrait être accru lorsque la préparation est appliquée à plusieurs reprises ou dans les mêmes circonstances. Les symptômes associés à de telles réactions allergiques ou anaphylactiques graves comprennent : bouffées vasomotrices, urticaire, prurit, nausées, chute de la tension artérielle, tachycardie ou bradycardie, dyspnée, hypotension grave et choc anaphylactique. À l'instar d'autres produits contenant de l'aprotinine, il est recommandé de documenter l'utilisation d'ARTISS dans le dossier du patient et de souligner qu'ARTISS contient de l'aprotinine.

Dans le cas de réactions allergiques associées à une hypersensibilité ou de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, l'administration d'ARTISS doit être interrompue. Dans la mesure du possible, enlever tout produit appliqué et polymérisé du champ opératoire. Les réactions légères peuvent être prises en charge par des antihistaminiques. Une hypotension grave nécessite une intervention immédiate selon les principes du traitement de choc. Des traitements médicaux et des fournitures médicales adéquats doivent être disponibles pour utilisation immédiate en cas de réaction anaphylactique.

Il faut faire preuve de prudence lorsque la colle de fibrine est appliquée à l'aide de gaz ou d'air comprimé (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Des cas d'embolie gazeuse potentiellement létale/fatale sont survenus lors de l'utilisation de dispositifs de vaporisation munis d'un régulateur de pression pour administrer les colles de fibrine. Ces événements semblent être liés à l'utilisation d'un dispositif de vaporisation très près de la surface des tissus et à des pressions plus élevées que celles recommandées. Il semblerait que les risques soient plus élevés lorsque la colle de fibrine ARTISS est vaporisée à l'aide d'air, plutôt qu'au moyen de CO<sub>2</sub>, ce dont il faut tenir compte lors des chirurgies à ciel ouvert.

Les solutions qui contiennent de l'alcool, de l'iode ou des métaux lourds ont une incidence sur la performance du produit en raison de la dénaturation des protéines ou d'autres mécanismes.

## Généralités

La colle de fibrine est dérivée du plasma humain. Les dérivés du plasma humain peuvent contenir des agents infectieux, tels que des virus pathogènes et peuvent provoquer des maladies. Il en est de même pour les virus encore inconnus ou nouveaux et pour d'autres agents pathogènes. Le risque de transmission d'agents infectieux a été réduit au moyen d'un contrôle du plasma ainsi que de l'inactivation et de l'élimination de certains virus. Malgré ces mesures, il existe toujours un risque de transmission d'agents infectieux, tels que des virus et, en théorie, de l'agent pathogène responsable de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

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

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

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

Ne pas employer ce produit en médecine vétérinaire.

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

ARTISS ne doit pas être utilisé avec EASYSPRAY ou un système de vaporisation dans des zones fermées du corps.

En raison de la possibilité de survenue d'une embolie gazeuse, il est conseillé de surveiller les variations de la tension artérielle, du pouls, de la saturation en oxygène et du CO<sub>2</sub> de fin d'expiration lorsqu'on vaporise ARTISS.

Il est utile d'humidifier au préalable, à l'aide d'une solution saline, les gants et les instruments susceptibles d'entrer en contact avec ARTISS afin d'éviter que la colle n'y adhère.

Il est recommandé de n'appliquer qu'une mince couche d'ARTISS afin d'éviter la formation excessive de tissu granulaire et d'assurer une résorption graduelle de la colle de fibrine solidifiée. Une couche de colle de fibrine trop épaisse pourrait interférer avec l'efficacité du produit et le processus de cicatrisation de la plaie (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Immédiatement avant l'application, expulser et jeter les premières gouttes sortant de la canule d'application afin de vous assurer d'utiliser une solution bien mélangée. Une application indépendante et séquentielle des deux composantes doit être évitée.

Si l'application est interrompue, la canule s'obstruera rapidement. Immédiatement avant de reprendre l'application, et seulement à ce moment-là, remplacer la canule d'application par une nouvelle canule. En cas d'obstruction de l'orifice de la pièce de raccordement faisant face à la canule, utiliser la pièce de raccordement de rechange fournie dans l'ensemble.

### **Précautions concernant l'application**

ARTISS doit être appliqué en une mince couche. Une couche de colle de fibrine trop épaisse pourrait interférer avec l'efficacité du produit et le processus de cicatrisation de la plaie.

Il est fortement recommandé que le nom du patient et le numéro de lot d'ARTISS soient notés chaque fois qu'un patient reçoit le produit, afin de conserver un lien entre le patient et le numéro de lot du produit.

Afin de réduire les risques d'une embolie gazeuse potentiellement fatale lorsqu'ARTISS est appliqué à l'aide du dispositif EASYSPRAY, utiliser une pression se situant dans l'intervalle de pression recommandée par le fabricant du dispositif. Ne pas vaporiser à une pression supérieure à 2 bars ou à une distance de moins de 10 cm de la surface des tissus. En raison de la possibilité de la survenue d'une embolie gazeuse, il convient de surveiller les variations de la tension artérielle, du pouls, de la saturation en oxygène et du CO<sub>2</sub> de fin d'expiration lorsqu'on vaporise ARTISS.

Le dispositif de vaporisation d'ARTISS ne doit être utilisé que si la distance de vaporisation peut être déterminée avec exactitude.

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

### **Fonction sexuelle/reproduction**

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

## **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** Aucune expérience.

ARTISS n'a fait l'objet d'aucune étude de reproduction sur l'animal. On ignore également s'il peut entraîner des effets néfastes chez le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Les professionnels de la santé doivent évaluer les risques potentiels et ne prescrire ARTISS qu'en cas de nécessité absolue.

Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS pour obtenir des renseignements sur les infections au parvovirus B19.

**Femmes qui allaitent :**

On ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel humain. Étant donné que plusieurs médicaments sont excrétés dans le lait humain, il faut administrer ARTISS avec précaution chez les mères qui allaitent. Les professionnels de la santé doivent évaluer les risques potentiels et ne prescrire ARTISS qu'en cas de nécessité absolue.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Chez les patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité à l'aprotinine, on peut observer des réactions allergiques et/ou anaphylactiques. De telles réactions peuvent être observées lors d'administrations répétées, même lorsque la première application a été bien tolérée. Cependant, les réactions allergiques et/ou anaphylactiques peuvent également survenir chez des patients recevant ARTISS pour la première fois.

Si les symptômes requièrent un traitement, celui-ci s'effectuera normalement, soit à l'aide d'antihistaminiques, de corticostéroïdes ou d'adrénaline par exemple. Aucun événement indésirable du genre n'a été signalé dans le cadre des essais cliniques sur ARTISS.

### **Effets indésirables du médicament lors des essais cliniques**

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très variables, il est possible que les taux d'effets indésirables observés lors de ces essais ne reflètent pas les taux observés en pratique.

Les effets indésirables (EI) suivants ont été signalés dans le cadre d'un essai clinique dans lequel ARTISS à 4 UI (prise lente) a été utilisé pour apposer des greffons de demi-épaisseur sur des plaies de brûlure excisées (voir PARTIE II, ESSAIS CLINIQUES, **Brûlures (greffons) - étude 550201**). Le nombre de sujets s'élevait à 138, et les sujets ont tous reçu les deux traitements : ARTISS à 4 UI et témoin (agrafes). Aucun de ces effets n'a été considéré comme grave.

Le chercheur a estimé qu'au total, huit effets indésirables (EI) bénins étaient liés à ARTISS à 4 UI (prise lente). Parmi les huit EI bénins, cinq étaient des échecs d'une greffe de la peau : quatre concernaient le décollement/la non-adhérence d'un greffon et un, la nécrose d'un greffon. Le décollement du greffon chez deux patients pourrait avoir été lié au dépassement de la température maximale de décongélation (40 °C) pendant la préparation du produit à l'étude. Les trois autres EI bénins qu'on a considérés comme liés à ARTISS à 4 UI (prise lente) étaient deux cas de prurit et un cas de kyste dermique. La nécrose d'un greffon et les deux cas de prurit considérés comme liés à ARTISS à 4 UI (prise lente) avaient tous des EI équivalents ayant commencé exactement à la même date et ayant un degré de gravité semblable à celui de plaies témoins sur lesquelles on a apposé des greffons de peau à l'aide d'agrafes. Par conséquent, il est fort probable que ces événements ne soient pas liés à ARTISS à 4 UI (prise lente) et qu'ils soient plutôt des résultats possibles de toute plaie greffée, et ce, sans égard à la méthode de fixation du greffon.

De façon générale, les données recueillies et analysées pendant cette étude ont montré qu'ARTISS à 4 UI (prise lente) est sûr pour la fixation de feuillets de greffons de peau chez des sujets présentant des plaies de brûlure de demi-épaisseur ou d'épaisseur totale.

Le tableau ci-dessous résume les EI et leur fréquence.

Classification par système organique	Effets indésirables (terme privilégié)	ARTISS à 4 UI Nombre d'effets/nombre de patients traités
Troubles cutanés et du tissu sous-cutané	Kyste dermique	1/138
	Prurit	2/138
Blessure, empoisonnement et complications liées à l'intervention	Échec d'une greffe de la peau	5/138

On a signalé les effets indésirables du médicament suivants lors des essais cliniques pendant lesquels ARTISS avait été utilisé pour l'adhérence des lambeaux de peau dans le cadre d'une rhytidectomie du visage (voir PARTIE II, ESSAIS CLINIQUES, **Rhytidectomie du visage (lambeaux) - études 550703 et 550901**). Les deux études étaient conçues de manière à traiter un côté du visage par ARTISS comme traitement adjuvant au traitement de référence (fixation du lambeau au moyen d'agrafes et de sutures) et l'autre côté par le traitement de référence seulement. Les effets indésirables qui sont survenus sur le visage à une fréquence globale d'au moins 1 % sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Classification par système organique	Terme privilégié de MedDRA	Côté du visage traité par ARTISS N (%)*	Côté du visage soumis au traitement de référence N (%)*	Les deux côtés du visage N (%)*
<b>Troubles généraux et réactions au site d'administration</b>	Œdème	0	1 (0,83)	3 (2,5)
<b>Blessure, empoisonnement et complications liées à l'intervention</b>	Hématome à la suite de l'intervention	1 (0,83)	11 (9,17)	s.o.**
	Sérome	4 (3,33)	6 (5,00)	s.o.**
	Déhiscence de la plaie	1 (0,83)	1 (0,83)	0

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

\*\* s.o. = Sans objet; les hématomes/séromes apparaissant simultanément sur les deux côtés du visage ont été signalés comme deux EI distincts.

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

### **Effets indésirables du médicament signalés dans le cadre de la pharmacovigilance**

#### Troubles vasculaires :

##### Embolie gazeuse\*

\* Comme pour les autres colles de fibrine, des embolies gazeuses fatales ou menaçant le pronostic vital sont survenues lors de l'utilisation de dispositifs de vaporisation munis d'un régulateur de pression; celles-ci semblent être liées à l'utilisation inappropriée d'un dispositif de vaporisation (p. ex. à des pressions plus élevées que celles recommandées et très près de la surface des tissus).

Les manifestations d'hypersensibilité sont, entre autres, une irritation au site d'application, un inconfort thoracique, des frissons, des céphalées, une léthargie, une agitation et des vomissements.

On a signalé de rares cas de décès suivant l'administration inappropriée de thrombine topique.

Comme ces réactions sont signalées sur une base volontaire et que la taille de la population est indéterminée, il n'est pas toujours possible d'en évaluer la fréquence.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Aucune étude officielle sur les interactions n'a été effectuée<sup>1</sup>. On ne connaît aucune interaction médicamenteuse. ARTISS (colle de fibrine [humaine], traitée à la vapeur et par solvant-détergent) peut même s'employer chez les patients entièrement héparinisés (par exemple en cas de circulation extracorporelle).

### **Incompatibilités**

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

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

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

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

ARTISS à 4 UI (prise lente) (colle de fibrine [humaine], traitée à la vapeur et par solvant-détergent) est offert sous forme de solutions congelées pour décongélation.

ARTISS comprend une seringue préremplie à deux compartiments contenant une solution de colle protéinée et d'aprotinine et une solution de thrombine et de chlorure de calcium. ARTISS est offert en format de 2, 4 et 10 mL.

### **Considérations posologiques**

Pour application topique seulement – ne pas injecter.

Assécher le site d'application. Avant l'application d'ARTISS, la surface de la plaie doit être asséchée à l'aide de techniques standards (par exemple, application intermittente de compresses, tampons, utilisation de dispositifs d'aspiration). Ne pas utiliser un régulateur de pression pour assécher le site.

### **Dose recommandée et modification posologique**

Le médecin traitant doit appliquer le produit selon la situation individuelle du patient. Au cours des essais cliniques, les posologies individualisées allaient généralement de 0,2 à 12 mL. Pour

---

<sup>1</sup> Aucune interaction n'a été identifiée dans les essais cliniques, les journaux scientifiques/médicaux actuels et les rapports d'innocuité.

certaines interventions (p. ex. pour coller de grandes surfaces brûlées), il peut être nécessaire d'utiliser des quantités supérieures du produit.

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

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

Le greffon de peau doit être attaché au lit de la plaie immédiatement après l'application d'ARTISS. Le chirurgien dispose de 60 secondes au maximum pour manipuler et positionner le greffon avant la polymérisation.

Une fois le greffon ou le lambeau de peau en place, maintenir dans la position voulue en effectuant une légère compression pendant au moins 3 minutes pour s'assurer qu'ARTISS colle bien et que le lambeau ou greffon adhère fermement au tissu sous-jacent.

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

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

### **Administration**

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

- a) utiliser la canule d'application comprise dans le dispositif DUO;
- b) utiliser le système de vaporisation et EASYSPRAY;
- c) utiliser les cathéters d'application DUPLOCATH ou d'autres accessoires fournis par Baxter.

### **Préparation d'ARTISS**

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

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

### Décongélation à température ambiante

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

Temps de décongélation à la température ambiante	Présentation (en sachets)
60 minutes	2 mL
110 minutes	4 mL
160 minutes	10 mL

Les sachets non ouverts d'ARTISS à 4 UI (prise lente), décongelés à température ambiante, peuvent être conservés à la température ambiante (15 °C à 25 °C) durant une période pouvant aller jusqu'à 7 jours après les avoir retirés du congélateur.

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

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

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

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

Présentation	Temps de décongélation/de réchauffement Bain-marie stérile entre 33 °C et 37 °C (sachets retirés)
2 mL	5 minutes
4 mL	5 minutes
10 mL	12 minutes

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

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

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

<b>Présentation</b>	<b>Temps de décongélation/de réchauffement Bain-marie d'eau non stérile entre 33 °C et 37 °C (en sachets)</b>
2 mL	30 minutes
4 mL	40 minutes
10 mL	80 minutes

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

Incubateur (33 °C à 37 °C) dans des sachets – Garder la seringue préremplie dans les sachets et placer dans un incubateur pour la durée appropriée. Retirer de l'incubateur après décongélation et transférer le sachet intérieur et les seringues préremplies sur le champ stérile.

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

<b>Présentation</b>	<b>Temps de décongélation/de réchauffement Incubateur de 33 °C à 37 °C (en sachets)</b>
2 mL	40 minutes
4 mL	85 minutes
10 mL	105 minutes

### **REMARQUE :**

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

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

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

### **Méthode d'application**

#### **Considérations liées à l'application**

Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités et Précautions concernant l'application.

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

La vitesse de prise est fonction de la concentration de thrombine humaine contenue dans la solution de thrombine et de chlorure de calcium utilisée. Le composant de thrombine d'ARTISS est fourni dans des concentrations de 4 UI/mL (ARTISS à 4 UI, prise lente). Des concentrations de thrombine de 500 UI/mL sont également disponibles et sont commercialisées sous le nom TISSEEL à 500 UI, prise rapide.

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

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

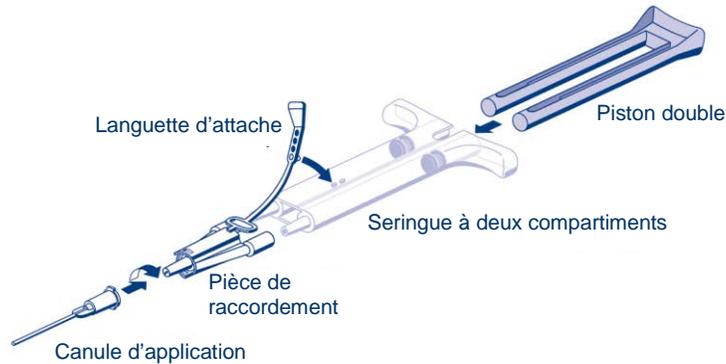
Avant de procéder à l'application d'ARTISS, s'assurer que les parties du corps à l'extérieur de la surface d'application choisie soient suffisamment couvertes pour prévenir l'adhésion de tissus à des zones non prévues.

- Avant l'application d'ARTISS, la surface de la plaie doit être asséchée à l'aide de techniques standards (par exemple, application intermittente de compresses, tampons, utilisation de dispositifs d'aspiration). Appliquer une mince couche d'ARTISS. La quantité initiale du produit à appliquer devrait être suffisante pour couvrir toute la surface d'application prévue.
- Lorsqu'ARTISS n'adhère pas entièrement au tissu et que le saignement continue, retirer le caillot formé par ARTISS et répéter l'application.
- S'assurer de bien mélanger rapidement les deux composants, car cela est essentiel à la solidité optimale d'ARTISS.
- L'application à l'aide du système de vaporisation est particulièrement indiquée dans le traitement de plaies plus étendues.
- Dans des zones difficilement accessibles du champ opératoire, l'application d'ARTISS peut s'effectuer au moyen des cathéters d'application DUPLOCATH.
- Les canules incluses dans le dispositif DUO peuvent être utilisées pour les petites plaies ou pour les extrémités de greffons de peau qui n'ont pas adhéré au lit de la plaie.
- Le greffon de peau doit être appliqué sur le lit de la plaie immédiatement après l'application d'ARTISS. Lorsqu'on utilise ARTISS à 4 UI/mL, on doit rapprocher les tissus à coller en l'espace d'environ 1 minute. Maintenir dans la position voulue pendant 3 minutes.
- Une fois trouble, la colle ARTISS ne doit plus être manipulée.
- La colle solidifiée atteint sa résistance maximale en 2 heures environ (70 % après 10 minutes environ).

#### **a) Utilisation simultanée d'une canule d'application comprise dans le dispositif DUO :**

##### **i) Administration à l'aide du dispositif DUO**

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



### **Directives :**

- Retirer l'embout couvrant les applicateurs de la seringue à deux compartiments.
- Connecter les embouts de la seringue à deux compartiments à la pièce de raccordement en s'assurant de les fixer fermement. Fixer la pièce de raccordement à la seringue à deux compartiments à l'aide de la languette d'attache. Advenant la rupture de la languette de sécurité, utiliser la pièce de raccordement de rechange. Si aucune pièce de rechange n'est disponible, on peut poursuivre l'utilisation de l'assemblage, mais il faut s'assurer de l'étanchéité du raccordement afin de prévenir tout risque de fuite.
- Fixer une canule d'application à la pièce de raccordement.
- Insérer le piston double au bout du compartiment de la seringue.
- Ne pas expulser l'air à l'intérieur de la pièce de raccordement ou de la canule d'application jusqu'à ce que vous commenciez l'application réelle, car l'orifice de sortie de la canule pourrait s'obstruer.
- Appliquer la solution de colle protéinée et de thrombine sur la ou les surfaces des parties à coller.

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

### **b) Application simultanée à l'aide d'un système de vaporisation et EASYSpray :**

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

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

**Remarque :** Pour obtenir les directives, veuillez consulter les directives fournies avec le système de vaporisation et EASYSPRAY.



L'application à l'aide d'un système de vaporisation est particulièrement indiquée dans le traitement de plaies plus étendues (p. ex. maîtrise du suintement lié aux organes parenchymateux, collage des greffons de peau). Les deux composants sont vaporisés simultanément en employant un gaz propulseur stérile avec EASYSPRAY et le volume des solutions expulsées est contrôlé par le piston du dispositif DUO. Vaporiser à une pression maximale de 2 bars et à une distance d'au moins 10 cm. N'utiliser que des dispositifs d'application qui ont été homologués pour l'administration d'ARTISS

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

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

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

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

### **Collage des tissus**

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

### **SURDOSAGE**

Étant donné que le produit est activement utilisé par le chirurgien, le surdosage est très improbable. ARTISS ne peut être utilisé que par un médecin dans un centre hospitalier.

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

### **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

#### **Mode d'action**

ARTISS (colle de fibrine [humaine], traitée à la vapeur et par solvant-détergent) est une colle tissulaire qui est dotée de propriétés d'imperméabilisation, d'hémostase et de collage. Ces propriétés n'interfèrent pas avec la cicatrisation et peuvent même l'améliorer.

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

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

## **Profil pharmacodynamique**

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

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

## **Profil pharmacocinétique**

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

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Lorsque conservé à  $\leq -20$  °C ( $\leq -4$  °F), ARTISS (colle de fibrine [humaine], traitée à la vapeur et par solvant-détergent), congelé dans des seringues préremplies, reste stable jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'emballage.

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

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Formes posologiques et conditionnement**

ARTISS (colle de fibrine [humaine], traitée à la vapeur et par solvant-détergent) est offert sous forme de solutions congelées pour décongélation.

Concentration	Volume (total)	ARTISS
4 UI/mL	2 mL 4 mL 10 mL	1,0 mL / 2,0 mL / 5,0 mL de solution stérile congelée de colle protéinée (humaine) ARTISS et d'aprotinine 1,0 mL / 2,0 mL / 5,0 mL de solution stérile congelée de thrombine (humaine) et de chlorure de calcium

ARTISS contient également un dispositif DUO et les accessoires stériles, soit un piston, deux pièces de raccordement et quatre canules d'application.

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

### Composition

ARTISS à 4 UI comprend une seringue à deux compartiments, dont un renferme la solution de colle protéinée (humaine) et d'aprotinine (d'origine synthétique) (marqué du chiffre « 1 »), et l'autre, la solution de thrombine et de chlorure de calcium (marqué du chiffre « 2 »).

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

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

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

\*\*\* 30 unités inhibitrices de la kallidinogénase (UIK) correspondent à 1 unité FIP<sup>2</sup>.

\*\*\*\* Une unité internationale (UI) de thrombine correspond, par définition, à l'activité contenue dans 0,0853 mg du premier standard international de thrombine humaine<sup>3</sup>.

Les ingrédients non médicinaux de la solution de colle protéinée et d'aprotinine sont : de l'albumine humaine, de la nicotinamide et de l'eau pour injection. Les ingrédients non médicinaux de la solution de thrombine et de chlorure de calcium sont : de l'albumine humaine, du chlorure de sodium et de l'eau pour injection. De l'hydroxyde de sodium et de l'acide

chlorhydrique sont utilisés pour ajuster le pH de ces deux solutions.

Tous les plasmas utilisés pour la production sont testés pour les taux de GPT et sont Ag-HBs négatifs, Ac-VHC négatifs, ainsi que Ac-VIH-1 et Ac-VIH-2 négatifs. Avant tout traitement ultérieur, tous les dons individuels de plasma sont mis en quarantaine afin de pouvoir éventuellement retrouver les dons de plasma soupçonnés d'être contaminés. Toutes les unités de plasma sont testées à l'aide du HIQ-PCR, l'abréviation de *Hyland Immuno Quality-Assured Polymerase Chain Reaction*.

## ACCESSOIRES

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

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

D'autres accessoires pour la reconstitution sont offerts pour ARTISS.

## **PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES**

### **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**

#### **Substance pharmaceutique**

Voir les sections PARTIE I – DESCRIPTION et PARTIE II – PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.

#### **Caractéristiques du produit**

Voir les sections PARTIE I – DESCRIPTION et PARTIE II – PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.

#### **Inactivation virale**

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

Le processus de fabrication d'ARTISS comprend des étapes de préparation visant à réduire encore davantage le risque de transmission des virus. En particulier, les processus de traitement à la vapeur et par solvant-détergent sont compris dans la fabrication du concentré de colle protéinée et de la thrombine. On a également étudié les facteurs de réduction associés à la chromatographie en bain DEAE-Sephadex et à la chromatographie par échange d'ions dans le processus de purification de la substance médicamenteuse de la thrombine. Des études de validation ont été menées à l'aide d'échantillons provenant de produits intermédiaires de la fabrication pour chacun des deux composants dérivés du plasma humain. On a ajouté à ces échantillons des suspensions mères de virus aux titres connus, puis on a poursuivi le traitement dans des conditions équivalentes à celles des étapes de fabrication respectives.

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

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

n.d. : non déterminé

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

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

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

## ESSAIS CLINIQUES

Un grand nombre d'essais cliniques ont été effectués sur l'innocuité et l'efficacité du produit comme colle tissulaire hémostatique et biodégradable dans différents domaines de la chirurgie, dont plusieurs ont été réalisés dans un environnement contrôlé en chirurgie orthopédique et

abdominale, en urologie ainsi qu'en chirurgie cardiovasculaire. L'étude d'innocuité cardiovasculaire, pour laquelle on avait utilisé le produit thermo-inactivé, a montré que la colle de fibrine (humaine), traitée à la vapeur et par solvant-détergent, ne transmet ni le virus de l'hépatite ni le VIH. Les études précliniques ont montré que le produit traité à la vapeur est au moins aussi efficace que le produit thermo-inactivé. Dans le cadre d'un essai clinique, on a montré la non-infériorité de TISSEEL à 500 UI (prise rapide) à une préparation antérieure du produit, TISSEEL VH (produit antérieur); aucun des deux produits ne transmettait l'hépatite, le VIH ou le B19V.

Les résultats obtenus dans les groupes traités par ARTISS ont toujours été supérieurs à ceux observés dans les groupes non traités, soumis au même type de chirurgie. Ils étaient dus à une meilleure hémostase, donc à des pertes de sang plus faibles, à une imperméabilisation plus poussée des sutures, se traduisant par une prévention des fuites, et par une guérison plus rapide, sans complication, de la plaie chirurgicale.

Ces études n'ont révélé ni effet secondaire systémique ni transmission d'une hépatite virale ou du VIH liée au produit chez les patients traités.

### **Brûlures (greffons) - étude 550201 :**

Dans le cadre d'un essai clinique multicentrique, prospectif, contrôlé et à répartition aléatoire, on a étudié ARTISS à 4 UI pour la fixation de greffons de demi-épaisseur à des patients ayant subi des brûlures. Chez chacun des 138 participants, deux sites comparables ont été identifiés. Dans un cas, le greffon de peau avait été fixé avec ARTISS à 4 UI, alors que l'autre avait été fixé avec des agrafes (témoin). On a montré la non-infériorité d'ARTISS à 4 UI par rapport aux agrafes en ce qui concerne le principal critère d'évaluation de l'efficacité, soit la fermeture complète de la plaie au jour 28, en utilisant un intervalle de confiance unilatéral de 97,5 % pour la différence de proportion des sites traités avec succès. La fermeture de la plaie, définie comme un recouvrement complet de la plaie par une couche contiguë d'épithélium viable, a été évaluée à l'insu par un groupe d'évaluateurs à qui on a présenté des photographies de la plaie au jour 28. Le tableau ci-dessous résume les résultats.

<b>Sites avec fermeture complète de la plaie au jour 28</b>		
	<b>ARTISS à 4 UI</b>	<b>Agrafes (témoin)</b>
Analyse en intention de traiter	55 sur 127 (43,3 %)	47 sur 127 (37,0 %)
Analyse selon le protocole	48 sur 106 (45,3 %)	42 sur 106 (39,6 %)

En ce qui concerne les critères d'évaluation secondaires, on a montré que l'incidence d'hématome/de sérome au jour 1 était significativement inférieure avec ARTISS à 4 UI ( $p < 0,0001$ , tant pour ce qui est de l'incidence que de la taille). L'incidence et la surface de la prise de greffe au jour 5 ainsi que la fermeture de la plaie au jour 14, de même que la surface de la fermeture de la plaie au jour 28 n'étaient pas différentes.

ARTISS à 4 UI était également supérieur aux agrafes au chapitre de la satisfaction des patients ( $p < 0,0001$ ), et les patients étaient considérablement moins inquiets au sujet de la douleur avec ARTISS VH S/D à 4 UI qu'avec les agrafes ( $p < 0,0001$ ). Par ailleurs, ARTISS VH S/D à 4 UI était significativement supérieur aux agrafes en ce qui a trait à l'évaluation du chercheur concernant la qualité de l'adhérence du greffon, la préférence de la méthode de fixation du greffon et la satisfaction quant à la fixation du greffon, ainsi que la qualité globale de la cicatrisation et le taux global de cicatrisation ( $p < 0,0001$ ).

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

Dans le cadre de cet essai clinique de phase III, ARTISS à 4 UI a été administré à 35 enfants âgés de 1,1 à 16 ans afin d'apposer des greffes de peau sur des plaies de brûlure. Dix-huit de ces patients étaient âgés de 6 ans ou moins. L'efficacité et l'innocuité chez ces enfants n'étaient pas différentes de celles observées dans une population adulte.

### **Rhytidectomie du visage (lambeaux) - études 550703 et 550901 :**

On a étudié l'efficacité d'ARTISS pour ce qui est de l'adhérence des lambeaux de peau dans le cadre de rhytidectomies du visage lors de deux études cliniques prospectives, randomisées, contrôlées et multicentriques. L'ensemble de la population des études comprenait 120 sujets âgés de 40 à 71 ans; parmi ceux-ci, 113 (94,2 %) étaient de sexe féminin et 7 (5,8 %) de sexe masculin. Les deux études étaient conçues de manière à traiter un côté du visage par ARTISS comme traitement adjuvant au traitement de référence (agrafes et sutures) et l'autre côté par le traitement de référence seulement; chaque sujet a donc reçu les deux traitements (ARTISS et le traitement de référence). Dans l'étude de phase II et dans celle de phase III, un drain normalisé a été placé sur chaque côté du visage avant de fixer le lambeau et le volume de drainage des deux côtés du visage de chaque sujet a été utilisé pour comparer l'adhérence.

Les critères d'évaluation utilisés dans les deux études étaient :

- le volume de drainage postopératoire après 24 heures, pour chaque côté du visage;
- l'occurrence d'hématome ou de sérome

<b>Comparaison du volume de drainage postopératoire après 24 heures</b>			
<b>Étude clinique</b>	<b>Volume moyen de drainage ± É.-T. (mL), côté du visage traité par ARTISS</b>	<b>Volume moyen de drainage ± É.-T. (mL), côté du visage soumis au traitement de référence</b>	<b>Valeur <i>p</i></b>
Phase II (étude 550703) 45 sujets	11,5 ± 13,7	26,8 ± 24,0	< 0,0001
Phase III (étude 550901) 75 sujets	7,7 ± 7,4	20,0 ± 11,3	< 0,0001

On a effectué une analyse intégrée de l'occurrence d'hématome et de sérome chez les 120 sujets inscrits à l'une ou l'autre des études. On a comparé la proportion de sujets ayant présenté un

hématome ou un sérome seulement sur le côté du visage traité par ARTISS à celle ayant présenté un hématome ou un sérome seulement sur le côté du visage soumis au traitement de référence. La différence était statistiquement significative, avec un IC à 95 % de 0,035 à 0,172,  $p < 0,05$ .

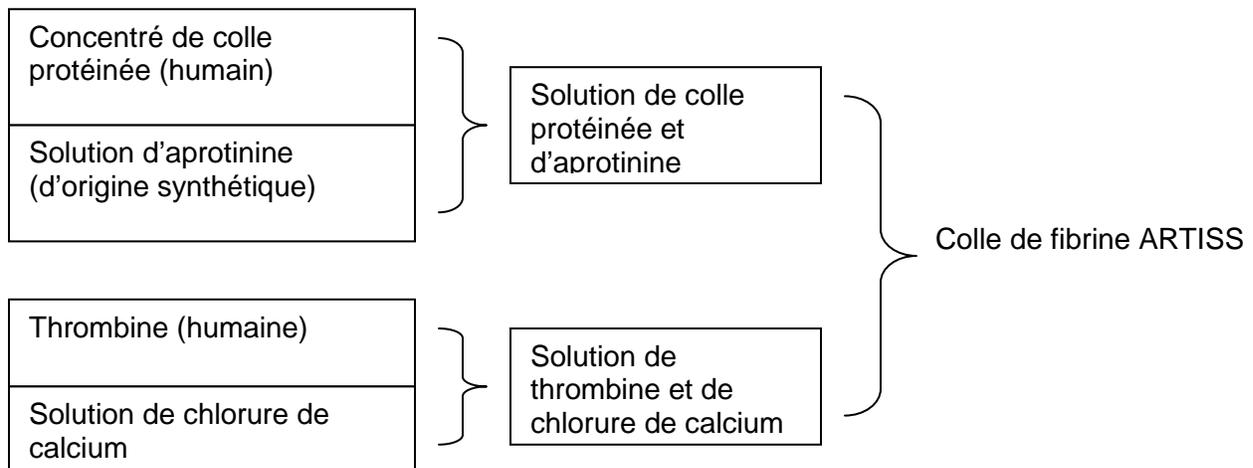
Occurrence d'hématome ou de sérome			
ARTISS n (%)	Traitement de référence n (%)	Les deux côtés du visage n (%)	Total n (%)
2 (1,7)	14 (11,7)	3 (2,5)	19 (15,8)

### Gériatrie (> 65 ans) :

Les essais cliniques menés sur ARTISS à 4 UI concernant l'adhérence des lambeaux de peau pendant une rhytidectomie du visage ont inclus 13 sujets âgés de 65 à 71 ans. Aucune différence globale n'a été observée en matière d'innocuité et d'efficacité entre ces sujets et les sujets plus jeunes; une autre expérience clinique n'a révélé aucune différence entre les réponses observées chez les patients âgés et les patients plus jeunes.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

ARTISS est rempli dans une seringue à deux compartiments conservée dans des conditions de congélation à basse température : concentré de colle protéinée et aprotinine (compartiment « 1 » de la seringue) et solution de thrombine et de chlorure de calcium (compartiment « 2 » de la seringue).



Les deux composants sont mélangés immédiatement avant l'application sur la surface à coller ou *in situ*, en utilisant une des méthodes décrites à la section *Application*. La solution de colle

protéinée et de thrombine est une solution visqueuse qui, après mélange, adhère à la surface de la plaie et forme rapidement une masse élastique blanche dont la résistance à la rupture augmente encore pendant les 2 heures qui suivent l'application. Ce processus est mis en œuvre pour obtenir l'hémostase et pour imperméabiliser ou coller les tissus.

De cette manière, on peut réduire, mais non totalement supprimer, le recours aux sutures. Le temps pendant lequel la colle se solidifie peut être utilisé pour rapprocher les lèvres de la plaie en vue d'assurer ainsi des conditions optimales de cicatrisation. La colle est entièrement résorbée au cours du processus de cicatrisation<sup>4</sup>.

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

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

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

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

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

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

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

Les précautions de sécurité concernant le plasma et les étapes d'inactivation/de suppression virale prises pendant la fabrication de TISSEEL VH S/D à 500 UI sont équivalentes à celles utilisées pour ARTISS à 4 UI. Dans le cadre d'un essai clinique de base sur la colle de fibrine TISSEEL VH S/D à 500 UI, on n'a confirmé aucune séroconversion au VHA, au VHB, au VHC, au VIH ou au B19V (étude clinique 550003 de Baxter).

Bien que l'innocuité n'ait pas constitué un critère d'évaluation dans le cadre d'autres essais cliniques, tout problème d'innocuité virale aurait été décelé et aurait fait l'objet d'un suivi au cours du processus de déclaration des EI. Aucune déclaration liée à une transmission virale n'a été reçue dans quelque étude que ce soit ayant porté sur la colle de fibrine à 4 UI (ARTISS) ou à 500 UI (TISSEEL).

Les activités thérapeutiques d'ARTISS servent à obtenir l'hémostase, le collage et l'imperméabilisation des tissus, ainsi qu'à favoriser la cicatrisation.

D'un point de vue physiologique, le processus de fermeture de la plaie commence lorsque le saignement cesse. Aux endroits où les vaisseaux sanguins endommagés restent ouverts, les caillots hémostatiques se forment à partir des plaquettes et de la fibrine, et deviennent plus solides au fur et à mesure qu'interviennent d'autres cellules sanguines, notamment les érythrocytes. Lorsque le saignement cesse, le sang qui s'était écoulé dans le lit de la plaie se coagule. Au cours d'une étape suivante, la fibrine présente dans le sang coagulé et dans le caillot hémostatique se rétracte, le plasma s'échappe, les vaisseaux sanguins se contractent et la surface de la plaie diminue. Alors que diverses cellules commencent à proliférer dans le coagulum de sang rétracté, la cicatrisation commence.

Lors de la mise au point de la colle de fibrine, ce phénomène a été simulé, du moins en partie, en appliquant une solution de fibrinogène à forte concentration, contenant aussi du facteur XIII cofractionné dans le plasma, ainsi qu'une solution de thrombine et de chlorure de calcium sur la surface de la plaie, où le mélange se coagule. La colle ne contenant pas de plaquettes, le caillot de fibrine ne se rétracte pas de façon notable. Toutefois, lorsque le mélange est appliqué, la concentration en fibrine dans le coagulum est identique, voire supérieure, à celle d'un caillot hémostatique rétracté. La formulation de la colle comprend un inhibiteur de la fibrinolyse afin de maintenir le coagulum jusqu'à ce que la cicatrisation atteigne un stade où la présence de ce coagulum n'est plus nécessaire.

La fibrine contenue dans la colle adhère parfaitement aux lèvres de la plaie, ce qui garantit un effet imperméabilisant approprié. Comme pour le caillot hémostatique, la fibrine appliquée favorise la cicatrisation. L'application de la colle associée à un mélange de tissu osseux

spongieux autologue ou homologue fournit un excellent matériau hémostatique pour les déficits osseux. Grâce à une technique adéquate, ARTISS est également un excellent outil pour l'imperméabilisation du cartilage et de l'os autologue ou homologue.

On n'a observé aucun effet indésirable sur la circulation générale, la respiration ou le système nerveux central avec ARTISS et l'ensemble de ses composants. Ceci est dû au fait que seules des quantités infimes de chacun des composants sont appliquées, comparativement à leur utilisation dans les autres indications, et qu'ARTISS n'agit qu'au niveau local.

Le mécanisme sous-jacent de solidification tissulaire et la persistance d'un caillot solidifié ont été analysés dans de nombreuses études.

Étant d'origine biologique, la colle de fibrine se résorbe complètement à une vitesse qui dépend de l'activité fibrinolytique des tissus environnants et de la quantité d'inhibiteur de la fibrinolyse ajoutée. Au cours du processus de cicatrisation, le caillot de colle est progressivement remplacé par le tissu en formation, la thrombine est inactivée par les inhibiteurs physiologiques de la protéase, le chlorure de calcium est soumis au catabolisme du calcium et du chlorure de l'organisme, et l'aprotinine et ses métabolites sont éliminés par les reins.

## **TOXICOLOGIE**

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

L'application locale de TISSEEL/ARTISS (colle de fibrine [humaine], traitée à la vapeur et par solvant-détergent) souligne l'importance des études histologiques pour les données de toxicologie. En conséquence, on a réalisé des études histologiques sur divers types de tissus comprenant : peau, vaisseaux, nerfs, tendons, organes et os.

Les études de toxicologie *in vivo* n'ont révélé aucune toxicité aiguë et ont indiqué des réactions de tolérance locale normales à TISSEEL congelé<sup>2</sup> préparé avec de l'aprotinine d'origine bovine ou synthétique chez les rats et les lapins, respectivement. En outre, aucune différence entre l'aprotinine d'origine synthétique et bovine n'a pu être observée pour ce qui est de la toxicité d'une dose unique après une application intraveineuse chez les souris et les rats; l'aprotinine synthétique a été bien tolérée chez les lapins.

Un test de maximisation effectué sur des cobayes n'a révélé aucun potentiel de sensibilisation de la peau avec l'aprotinine synthétique.

---

<sup>2</sup> La composition de TISSEEL congelé ou décongelé est identique à la composition de TISSEEL lyophilisé et reconstitué.

*In vitro*, aucune différence n'a été observée entre TISSEEL à 500 UI congelé avec de l'aprotinine d'origine bovine ou synthétique et le produit antérieur, soit le nécessaire TISSEEL VH lyophilisé à 500 UI, en ce qui concerne la compatibilité cellulaire ou la mutagénicité.

Un test d'Ames a permis d'établir que l'aprotinine synthétique était non mutagène.

La compatibilité cellulaire a été confirmée dans une autre étude *in vitro* comparant les préparations de TISSEEL (congelé et lyophilisé) et le nécessaire du produit antérieur, TISSEEL VH (lyophilisé).

En résumé, les données *in vitro* et *in vivo* soutiennent l'équivalence de TISSEEL (congelé et lyophilisé) et du produit antérieur, TISSEEL VH (nécessaire lyophilisé). Par ailleurs, on a montré que l'aprotinine synthétique n'avait aucune répercussion négative sur l'innocuité de la colle de fibrine.

Aucune étude à long terme sur les animaux n'a été menée pour évaluer le pouvoir cancérogène de TISSEEL, ni pour en déterminer les effets sur la fertilité.

La page suivante présente le programme de toxicologie.

### Programme de toxicologie pour les colles de fibrine de Baxter

Type d'étude	Voie d'administration	Espèce	Produit à l'étude
Toxicité d'une dose unique	s.c.	Rat	TISSEEL (congelé)
Toxicité d'une dose unique	s.c.	Lapin	TISSEEL (congelé)
Toxicité d'une dose unique	s.c.	Rat	TISSEEL – aprotinine synthétique (congelé)
Toxicité d'une dose unique	s.c.	Lapin	TISSEEL – aprotinine synthétique (congelé)
Toxicité d'une dose unique	i.v.	Souris	Aprotinine synthétique
Toxicité d'une dose unique	i.v.	Rat	Aprotinine synthétique
Génotoxicité	i.v.	<i>E. coli</i>	TISSEEL (congelé)
Génotoxicité	i.v.	<i>Salmonella typhimurium</i>	Aprotinine synthétique
Tolérance locale	s.c. – blocs de l'os spongieux	Rat	TISSEEL (congelé)*
Tolérance locale	s.c. – blocs de l'os spongieux	Lapin	TISSEEL (congelé)*
Tolérance locale	s.c. – blocs de l'os spongieux	Rat	TISSEEL – aprotinine synthétique (congelé)*
Tolérance locale	s.c. – blocs de l'os spongieux	Lapin	TISSEEL – aprotinine synthétique (congelé)*
Tolérance locale	i.v., paraveineuse	Lapin	Aprotinine synthétique
Cytotoxicité	i.v.	Fibroblastes pulmonaires humains	TISSEEL (congelé)
Cytotoxicité	i.v.	Fibroblastes pulmonaires humains	TISSEEL (lyophilisé)
Cytotoxicité	i.v.	Fibroblastes pulmonaires humains	TISSEEL – aprotinine synthétique (congelé)
Sensibilisation de la peau	intradermique, épidermique	Cobaye	Aprotinine synthétique

\* Des études de tolérance locale utilisant un modèle d'implantation sous-cutanée dans des blocs de l'os spongieux ont été menées avec des colles de fibrine diluées à une concentration de thrombine de 4 UI/mL.

## **PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

### **CONSEILS À DONNER AUX PATIENTS**

Puisque ce produit est fabriqué à partir du plasma humain, le médecin devrait discuter des risques et des bienfaits de ce produit avec le patient. On devrait inviter les patients à consulter leur médecin s'ils présentent des symptômes d'infection par le virus B19 (fièvre, somnolence, frissons et écoulement nasal, suivis, environ deux semaines plus tard, d'éruptions cutanées et de douleur articulaire).

## BIBLIOGRAPHIE

1. REDL H, SCHLAG G, DINGES HP. Methods of Fibrin Seal Application. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 30, 223–227 (1982)
2. HENNRICH N, BRÜMMER W. 3. Bericht: Trypsin-Inhibitor. *Pharm. Ind.* 35, 272-273 (1973)
3. ROBERTSON I, GAFFNEY PJ, BANGHAM DR. Standard for human thrombin. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, Stuttgart 34, 3–18 (1975)
4. REDL H *et coll.* Grundlagen der fibrinklebung. In: Fibrinkleber in Orthopädie und Traumatologie 4. Heidelberger Orthopädie-Symposium, H. Cotta/A. Braun (éd.), Georg Thieme Verlag: 18-21 (1982)
5. Validation of Virus Removal and Inactivation in the Course of the Manufacture of Sealant Protein Concentrate (Human) Vapor Heated (without Creatine) Using HIV-1, HAV, and Model Viruses.
6. Validation of Virus Removal and Inactivation by DEAE-Adsorption, Lyophilization, and Vapor Heating in the Course of the Manufacture of Thrombin (Human) Vapor Heated, Using HIV-1, and Model Viruses.
7. Validation of Virus Inactivation by Vapor Heating of Thrombin (Human) Using Hepatitis A Virus.
8. A Study to Determine the Safety of Virus Inactivated Factor Concentrates in Hemophiliacs Naive to Blood Product Administration - International Factor Safety Study” Part II: Antihemophilic Factor/Factor VIII Concentrate (Human) IMMUNO, Vapor Heated (évaluation en date du 23 février 1994)
9. A Study to Determine the Safety of Virus Inactivated Factor Concentrates in Hemophiliacs Naive to Blood Product Administration - International Factor Safety Study” Part II: Factors VII and IX (évaluation en date du 1<sup>er</sup> mars 1995)
10. Spontaneous Adverse Experience Reports: TISSUCOL/TISSEEL KIT, Two-Component Fibrin Sealant, Freeze Dried, Steam Treated (du 1<sup>er</sup> janvier 1990 au 31 décembre 1995)