

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ARTISS, solutions pour colle
Congelées

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Composant 1:

Solution protéinique fibrinogène humain partir du plasma de donneurs humains aprotinine (synthétique)	91 mg ¹ /ml (en tant que protéine coagulable) produit à 3000 UIK ² /ml
--	---

Composant 2:

Solution de thrombine thrombine humaine humains chlorure de calcium dihydraté	4 UI ³ /ml produit à partir du plasma de donneurs 40 µmol/ml
--	--

Une seringue préremplie à double chambre contenant une solution protéinique congelée (avec de l'aprotinine), 1 ml/2 ml/5 ml dans une chambre et une solution congelée de thrombine (avec du chlorure de calcium dihydraté), 1 ml/2 ml/5 ml dans l'autre, permet d'obtenir un volume total de 2 ml/4 ml/10 ml de produit prêt à l'emploi.

Après mélange	1 ml	2 ml	4 ml	10 ml
Composant 1: solution protéinique				
fibrinogène humain (en tant que protéine coagulable)	45,5 mg	91 mg	182 mg	455 mg
aprotinine (synthétique)	1500 UIK	3000 UIK	6000 UIK	15 000 UIK
Composant 2: solution de thrombine				
thrombine humaine	2 UI	4 UI	8 UI	20 UI
chlorure de calcium dihydraté	20 µmol	40 µmol	80 µmol	200 µmol

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solutions pour colle
Congelées

Solutions incolores à jaune pâle et limpides à légèrement troubles.

¹ Dans une concentration de protéines totale de 96 – 125 mg/ml.

² Une UPE (unité pharmacopée européenne) correspond à 1800 UIK (unité inactivatrice de la kallidinogénase).

³ L'activité de la thrombine est calculée à l'aide de la norme internationale actuelle de l'OMS pour la thrombine.

Composant 1, solution protéinique : pH 6,5 – 8,0

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

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

4.2. Posologie et mode d'administration

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

Posologie

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

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

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

La quantité initiale de produit à appliquer sur un site anatomique ou une surface choisie doit être suffisante pour couvrir entièrement le site d'application souhaité. L'application peut être répétée si nécessaire sur des zones plus petites qui n'ont pas été traitées précédemment. Evitez toutefois d'appliquer ARTISS sur une couche polymérisée préexistante car ARTISS n'adhérera pas.

Il est recommandé que l'application initiale du produit couvre entièrement le site d'application souhaité.

A titre indicatif, un pack d'ARTISS 2 ml (c.-à-d. 1 ml de solution protéinique plus 1 ml de solution de thrombine) suffit pour coller une surface d'au moins 10 cm².

La greffe de peau doit être fixée à la plaie immédiatement après l'application d'ARTISS. Le chirurgien a 60 secondes pour manipuler et positionner la greffe avant la polymérisation. Lorsque le lambeau ou la greffe est positionné, maintenir les parties collées en appliquant une pression douce et constante dans la position désirée pendant au moins 3 minutes afin qu'ARTISS se place correctement et que la greffe ou le lambeau adhère solidement aux tissus environnants.

La quantité d'ARTISS requise dépend de la taille de la surface à couvrir. Les surfaces approximatives couvertes par chaque conditionnement d'ARTISS par pulvérisation sont :

Surface approximative nécessitant une adhésion tissulaire	Conditionnement requis d'ARTISS

100 cm ²	2 ml
200 cm ²	4 ml
500 cm ²	10 ml

Pour éviter la formation d'une quantité excessive de tissu de granulation et garantir l'absorption progressive de la colle de fibrine solidifiée, il convient de n'appliquer qu'une fine couche du mélange (solution protéinique et solution de thrombine).

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

Population pédiatrique

Les données disponibles sont décrites à la rubrique 5.1 mais aucune recommandation ne peut être faite en matière de posologie.

Mode d'administration

Voie épilésionnelle (topique). Ne pas injecter.

Voie sous-cutanée uniquement. ARTISS n'est pas recommandé pour la chirurgie laparoscopique, voir aussi rubrique 4.4.

Pour garantir une sécurité optimale lors de l'utilisation d'ARTISS, il doit être pulvérisé à l'aide d'un dispositif de contrôle de la pression assurant une pression maximum de 2,0 bars (29,0 psi).

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

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

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

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

4.3. Contre-indications

ARTISS n'est pas indiqué pour remplacer les sutures cutanées destinées à fermer des plaies chirurgicales. ARTISS seul n'est pas indiqué pour le traitement des hémorragies artérielles ou veineuses, massives et abondantes.

ARTISS ne doit jamais être appliqué par voie intravasculaire.

ARTISS est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (voir également la rubrique 4.4 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').

L'application par pulvérisation d'ARTISS ne doit pas être utilisée dans le cadre de procédures endoscopiques. Voir rubrique 4.4 pour la laparoscopie.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

A usage épilésionnel uniquement. Ne pas appliquer par voie intravasculaire. Des complications thromboemboliques mettant en jeu le pronostic vital peuvent survenir si la préparation est non-intentionnellement administrée par voie intravasculaire. L'injection d'ARTISS dans les tissus mous risque d'endommager les tissus environnants.

La prudence doit être de mise lorsque la colle de fibrine est appliquée à l'aide d'air ou de gaz comprimé.

- Toute application d'air ou de gaz comprimé est associée à un risque potentiel d'embolie gazeuse, de rupture des tissus ou d'inclusions gazeuses avec compression qui peut mettre en péril le pronostic vital ou s'avérer fatal.
- **Appliquer ARTISS en couche fine. Une épaisseur de caillots excessive peut perturber l'efficacité du produit et le processus de guérison des lésions.**
- **Des cas d'embolie gazeuse fatale/mettant en jeu le pronostic vital sont survenus lors de l'utilisation de dispositifs de pulvérisation munis d'un dispositif de contrôle de la pression pour administrer des colles de fibrine. Cet événement semble être lié à l'utilisation du dispositif de pulvérisation à une pression supérieure à celle recommandée et / ou à proximité de la surface du tissu. Le risque semble être plus élevé lorsque les colles de fibrine sont pulvérisées à l'air plutôt qu'au CO₂ et ne peut donc être exclu avec ARTISS en cas de pulvérisation en chirurgie ouverte.**
- **Lors de l'application d'ARTISS à l'aide d'un dispositif de pulvérisation, veiller à utiliser une pression conforme aux limites recommandées par le fabricant du dispositif (voir tableau de la rubrique 6.6 pour une liste des pressions et des distances).**
- **ARTISS ne doit être appliqué par pulvérisation que s'il est possible d'évaluer précisément la distance de pulvérisation, conformément aux recommandations du fabricant. Ne pas pulvériser à des distances inférieures à celles recommandées. La distance par rapport au tissu et la pression de pulvérisation doivent se situer dans les intervalles recommandés par le titulaire de l'AMM de ce produit (voir tableau en rubrique 6.6 concernant la pression et la distance).**
- **Lors de la pulvérisation d'ARTISS, il convient de surveiller tout changement de pression artérielle, de fréquence cardiaque, de saturation en oxygène et de CO₂ de fin d'expiration en raison du risque d'embolie gazeuse (voir également rubrique 4.2).**
- ARTISS ne doit pas être utilisé avec le système Easy Spray / Spray Set à l'intérieur du corps pour des raisons de sécurité.
- ARTISS n'est pas recommandé pour l'utilisation en laparoscopie.
- Utiliser uniquement des dispositifs munis du marquage CE pour l'administration d'ARTISS.
- En cas d'utilisation d'embouts auxiliaires avec ce produit, il convient de respecter les instructions d'utilisation.

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

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

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

Les préparations contenant de l'oxycellulose peuvent réduire l'efficacité d'ARTISS et ne doivent pas être utilisées comme vecteurs (voir rubrique 6.2).

Les polysorbates peuvent être à l'origine d'allergie cutanée (par exemple, rash, démangeaisons).

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

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

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

En cas de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes ou d'hypersensibilité graves, l'application doit être interrompue. Si possible, retirez le produit polymérisé déjà appliqué du site chirurgical. Un traitement médical adéquat doit être immédiatement disponible en cas de réaction anaphylactique. Des mesures d'urgence appropriées doivent être appliquées. En cas de choc, il convient de mettre en place le traitement médical standard du choc.

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

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

Les mesures prises peuvent avoir une efficacité limitée vis-à-vis des virus non enveloppés tels que le parvovirus B19. L'infection par le parvovirus B19 peut être grave chez les femmes enceintes (infection fœtale) et les personnes atteintes d'un déficit immunitaire ou d'érythropoïèse accrue (p.ex. anémie hémolytique).

Il est vivement recommandé de consigner le nom et le numéro de lot du produit lors de chaque application d'ARTISS au patient afin de garder la traçabilité entre le patient et le lot du produit.

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

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

A l'instar des produits comparables ou des solutions de thrombine, ce produit peut être dénaturé en cas d'exposition à des solutions contenant de l'alcool, de l'iode ou des métaux lourds (p.ex. solutions antiseptiques). Dans la mesure du possible, ces substances doivent être éliminées au maximum avant l'application du produit.

La liste des substances susceptibles d'influencer les performances du produit figure aux rubriques 4.4 et 6.2.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

La sécurité de l'utilisation des colles de fibrine/substances hémostatiques pendant la grossesse ou l'allaitement n'a pas été établie dans le cadre d'essais cliniques contrôlés.

Les études expérimentales effectuées 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, la gestation et le développement péri- et postnatal.

Le produit ne doit donc être prescrit à la femme enceinte ou allaitante à moins d'une nécessité absolue.

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

Les effets d'ARTISS sur la fertilité n'ont pas été établis.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Une injection intravasculaire peut entraîner des événements thromboemboliques et une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), ainsi qu'un risque de réactions anaphylactiques (voir rubrique 4.4.).

Des réactions d'hypersensibilité ou allergiques (pouvant inclure angio-œdème, brûlure et picotement au site d'application, bradycardie, bronchospasme, frissons, dyspnée, rougeurs, urticaire généralisée, mal de tête, urticaire localisée, hypotension, léthargie, nausées, démangeaisons, agitation, tachycardie, oppression thoracique, fourmillements, vomissements, respiration sifflante) peuvent survenir dans de rares cas chez des patients traités par des colles de fibrine/substances hémostatiques.

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

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

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

Pour la sécurité relative aux agents transmissibles, voir rubrique 4.4.

Des embolies gazeuses avec mise en jeu du pronostic vital sont survenues en raison de l'emploi d'un régulateur de pression afin d'administrer des produits hémostatiques / colles de fibrine. Cet événement apparaît comme étant lié à l'utilisation du dispositif de pulvérisation à des pressions supérieures à celles recommandées et/ou à proximité immédiate de la surface du tissu.

Les effets indésirables résumés dans le tableau ci-dessous ont été rapportés lors des essais cliniques menés avec ARTISS et dans le cadre de l'expérience post-commercialisation avec les colles de fibrine Baxter (indiquées par un ^p dans le tableau des effets indésirables). Les fréquences connues de ces effets indésirables sont basées sur un essai clinique contrôlé portant sur 138 patients chez lesquels des greffes de peau ont été fixées avec ARTISS sur des plaies excisées de brûlures. Aucun des effets indésirables observés dans l'étude clinique n'a été classé comme grave.

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

fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

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

Tableau 1
Effets indésirables

Classification des systèmes d'organes	Terme MedDRA	Fréquence
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Kyste dermique	peu fréquent
	Prurit	fréquent
Lésions, intoxications et complications liées à la procédure	Echec de la greffe cutanée	fréquent
Affections vasculaires	Embolie gazeuse p due à l'utilisation inappropriée du dispositif de pulvérisation (voir rubrique 4.4)	indéterminée

^p Effets indésirables observés dans le cadre de l'expérience post-commercialisation avec les colles de fibrine Baxter.

Réactions de classe

Les autres effets indésirables associés à des produits de la classe colle de fibrine/hémostatique comprennent: manifestations d'hypersensibilité qui pourraient se manifester sous forme d'irritation au point d'application, gêne thoracique, frissons, céphalée, léthargie, impatiences et vomissements.

Autres réactions de classe: Réaction anaphylactique, bradycardie, tachycardie, hypotension, hématome, dyspnée, nausées, urticaire, rougeurs, troubles de la cicatrisation, œdème, pyrexie et sérome.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet:
www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments de la
Direction de la santé
Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: hémostatiques locaux ; (combinaisons), code ATC: B02BC30; adhésifs tissulaires, code ATC: V03AK.

ARTISS peut remplacer les sutures ou les agrafes pour la fixation de greffes de peau sur des zones brûlées ou d'autres lésions. ARTISS peut servir d'adjuvant aux sutures ou aux agrafes pour adhérer et coller des lambeaux de peau quand elles sont susceptibles de donner des résultats insuffisants sur la formation postopératoire d'hématome ou de sérome.

Le système d'adhésion de la fibrine initie la dernière phase de la coagulation physiologique du sang. La conversion du fibrinogène en fibrine s'effectue par le fractionnement du fibrinogène en monomères de fibrine et en fibrinopeptides. Les monomères de fibrine s'agglomèrent pour former un caillot de fibrine. Le facteur XIIIa, qui est activé à partir du facteur XIII par la thrombine, est responsable de la mise en place de réseaux de fibrine. Les ions calcium sont indispensables pour la conversion du fibrinogène et la réticulation de la fibrine.

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

Pour l'efficacité, des études in vivo sur un modèle animal reproduisant fidèlement la situation des patients ont été menées. ARTISS a fait preuve d'efficacité pour le collage de greffes de peau autologues minces et de greffes de tissus.

ARTISS a fait l'objet d'un essai clinique, multicentrique, contrôlé, randomisé et prospectif concernant la fixation de greffes de peau minces chez des patients brûlés. Deux sites de test comparables ont été identifiés sur chacun des 138 patients. Sur l'un des sites de test, la greffe de peau a été fixée à l'aide d'ARTISS et, sur l'autre, à l'aide d'agrafes (témoin). ARTISS ne s'est pas avéré inférieur aux agrafes sur le critère principal d'efficacité; la fermeture complète de la plaie au jour 28 a été évaluée en aveugle par un groupe d'évaluateurs à partir de photos. Ce résultat a été observé chez 55/127 patients (43,3 %) traités avec ARTISS (congelé) et chez 47/127 patients (37 %) ayant reçu des agrafes.

En ce qui concerne les critères secondaires, ARTISS a présenté une incidence et une taille des hématomes/séromes significativement inférieures au jour 1 ($p < 0,0001$ pour l'incidence et la taille). L'incidence et la surface de la prise de la greffe au jour 5, la fermeture de la plaie au jour 14, ainsi que la surface de fermeture de la plaie au jour 28 n'étaient pas différentes. De plus, ARTISS a présenté des résultats supérieurs aux agrafes en termes de satisfaction des patients ($p < 0,0001$), qui éprouvaient significativement moins d'anxiété qu'avec les agrafes ($p < 0,0001$). En outre, ARTISS était significativement supérieur aux agrafes en ce qui concerne l'évaluation par l'investigateur de la qualité d'adhérence de la greffe, la préférence de la méthode de fixation, la satisfaction pour la fixation de la greffe, ainsi que la qualité globale et le taux global de la cicatrisation ($p < 0,0001$).

Trente-sept (37) patients pédiatriques âgés de 1,1 à 18 ans ont été évalués lors de cet essai. Dix-huit (18) de ces patients avaient 6 ans ou moins.

Le dosage des essais cliniques était identique pour les enfants et les adultes.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

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

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

5.3. Données de sécurité préclinique

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Composant 1: solution protéinique

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

Composant 2: solution de thrombine

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

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. Les préparations contenant de l'oxycellulose peuvent réduire l'efficacité d'ARTISS et ne doivent pas être utilisées comme vecteurs.

6.3. Durée de conservation

2 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver et transporter congelé ($\leq -20^{\circ}\text{C}$) sans interruption jusqu'à la préparation.

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

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

ARTISS est conditionné dans une seringue (polypropylène) pré-remplie à double compartiment à usage unique fermée par un capuchon et emballée dans deux sachets (sachet interne et extérieur) et un dispositif avec 2 pièces de raccordement et 4 canules d'application.

ARTISS est disponible dans les présentations suivantes à 1 seringue :

- 2 ml (1 ml de fibrinogène humain, 1 ml de thrombine humaine)
- 4 ml (2 ml de fibrinogène humain, 2 ml de thrombine humaine)
- 10 ml (5 ml de fibrinogène humain, 5 ml de thrombine humaine)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

D'autres accessoires d'application du produit sont disponibles auprès de Baxter.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Les instructions d'utilisation sont également décrites dans la section de la notice destinées aux professionnels de santé.

Généralités

- Le sachet interne et son contenu sont stériles, sauf si l'intégrité du conditionnement externe est compromise.
- La solution de protéines pour colle et la solution de thrombine doivent être limpides ou légèrement opalescentes.
- Ne pas utiliser de solutions troubles, décolorées, présentant des dépôts ou des changements d'apparence, incluant la consistance d'un gel solidifié après décongélation.
- Avant d'appliquer ARTISS, veiller à ce que toutes les parties du corps autres que la zone d'application voulue soient suffisamment couvertes afin d'empêcher l'adhérence des tissus sur des sites non souhaités.

Décongélation de la présentation congelée

- Ne pas utiliser ARTISS avant la fin de la décongélation et du réchauffement (consistance liquide à légèrement visqueuse).
- ARTISS ne doit pas être exposé à des températures supérieures à 37 °C et ne peut pas être réchauffé au micro-ondes.
- Le capuchon de protection de la seringue ne doit pas être retiré avant que la décongélation et le réchauffement soient terminés et que l'embout d'application soit prêt à être connecté.
- Pour faciliter le retrait du capuchon de la seringue, le faire bouger d'avant en arrière, puis tirer dessus pour l'ôter.

Décongeler et réchauffer les seringues préremplies en procédant de l'une des manières suivantes :

Option 1- Méthodes de décongélation et de réchauffement rapides (préparation en une seule étape)

a. Bain-marie stérile

- b. Bain-marie non stérile
- c. Incubateur

Option 2- Décongélation à température ambiante (ne dépassant pas 25°C) suivie d'un réchauffement en incubateur (possibilité de conservation temporaire jusqu'à 14 jours à des températures n'excédant pas +25°C)

1- Méthodes de décongélation et de réchauffement rapides

Le tableau 2 reprend un aperçu des méthodes de décongélation et de réchauffement rapide.

Tableau 2 : Méthodes de décongélation et de réchauffement rapides à une température comprise entre 33 °C et 37 °C

Présentation	Temps <u>minimum</u> pour la décongélation/le réchauffement		
	Bain-marie stérile (sans les sachets)	Bain-marie non stérile (dans les sachets)	Incubateur (dans les sachets)
2 ml	5 min	15 min	40 min
4 ml	5 min	20 min	50 min
10 ml	10 min	35 min	90 min

Remarque : si le bain-marie est utilisé, la température ne doit pas excéder 37°C.

a) Bain-marie stérile (méthode recommandée)

- Retirer le sachet extérieur et transférer la seringue pré-remplie emballée dans le sachet intérieur dans la zone stérile.
- Ôter la seringue pré-remplie du sachet intérieur et la placer directement dans l'eau stérile chauffée à une température comprise entre 33 °C et 37 °C, en veillant à ce que la seringue soit complètement immergée (voir Tableau 2 pour les temps minimums pour la décongélation / le réchauffement).
- Pour contrôler la plage de températures spécifiée, vérifier la température de l'eau à l'aide d'un thermomètre et changer l'eau si nécessaire.

b) Bain-marie non stérile

- Placer la seringue pré-remplie emballée dans les deux sachets dans une eau chauffée à une température comprise entre 33 °C et 37 °C hors de la zone stérile, en veillant à ce que les sachets restent immergés dans l'eau (voir Tableau 2 pour les temps minimum pour la décongélation/le réchauffement).
- Ôter les sachets du bain-marie après décongélation et réchauffement.
- Faire sécher et retirer le sachet extérieur et transférer la seringue pré-remplie dans le sachet intérieur, dans la zone stérile.

c) Incubateur

- Placer la seringue pré-remplie, emballée dans les deux sachets, dans un incubateur hors de la zone stérile (voir Tableau 2 pour les temps minimum pour la décongélation/le réchauffement).
- Après décongélation/réchauffement, ôter le sachet extérieur et transférer la seringue pré-remplie, dans le sachet intérieur, dans la zone stérile.

2- Décongélation à température ambiante (ne dépassant pas +25 °C), suivie d'un réchauffement en incubateur

- Laisser décongeler la seringue pré-remplie, emballée dans les deux sachets, à température ambiante hors de la zone stérile (voir Tableau 3 pour les temps minimum pour la décongélation).
- Réchauffer la seringue pré-remplie, emballée dans les deux sachets, dans un incubateur, à une température comprise entre 33 °C et 37 °C hors de la zone stérile (voir Tableau 3 pour les temps minimum pour le réchauffement).
- Après décongélation/réchauffement dans l'incubateur, ôter le sachet extérieur et transférer la seringue pré-remplie dans le sachet intérieur, dans la zone stérile.

Tableau 3 : Décongélation à température ambiante et réchauffement en incubateur

Présentation	Temps minimum pour la décongélation/le réchauffement			
	Décongélation à température ambiante (maximum 25 °C)	Réchauffement en incubateur (33-37 °C)		
2 ml	80 minutes	11 minutes		
4 ml	90 minutes	13 minutes		
10 ml	160 minutes	25 minutes		

Stabilité du produit après décongélation

Après **décongélation/réchauffement** à une température comprise entre 33°C et 37°C (options 1 et 2): le produit doit être utilisé dans les 4 heures.

Après **décongélation à température ambiante** (option 2) : le produit peut être conservé jusqu'à 14 jours à des températures n'excédant pas 25°C, tant qu'il reste emballé dans le conditionnement d'origine (les deux sachets).

Ne pas recongeler ni réfrigérer le produit une fois que la décongélation a débuté.

Manipulation après décongélation/avant application

Le produit doit être réchauffé à des températures comprises entre 33°C et 37°C avant utilisation.

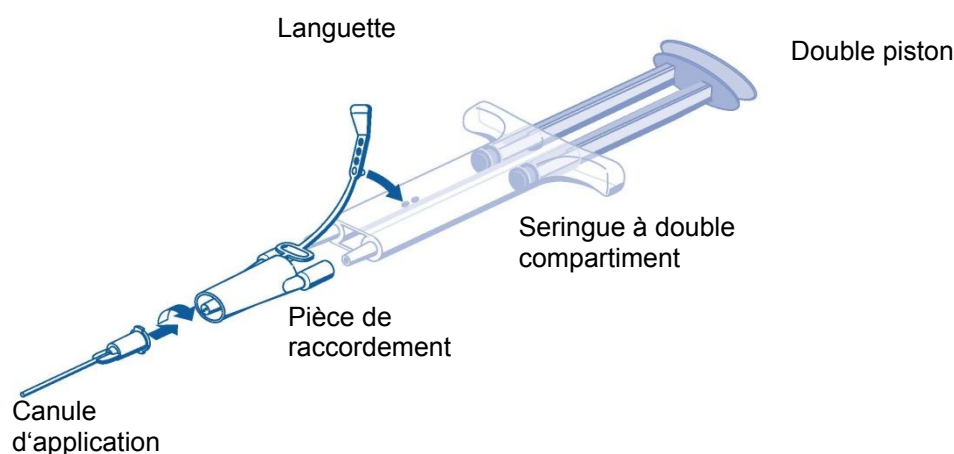
Pour un mélange optimal des deux solutions et une parfaite solidification de la colle de fibrine, **conserver les deux composants de la colle à une température comprise entre 33 C et 37°C jusqu'à l'application.**

La solution de protéines adhésives 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, ARTISS ne doit PAS être utilisé.

Administration sans dispositif de pulvérisation:

Pour l'application, la seringue à double chambre 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, fournies dans le set avec les dispositifs d'application. Le piston commun de la seringue à double chambre prête à l'emploi 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:



- Expulser l'air présent dans la seringue avant de raccorder tout dispositif d'application.
- Aligner la pièce de raccordement et l'attache sur le côté de la seringue avec l'encoche de la languette d'attache.
- Connecter les embouts de la seringue à double chambre prête à l'emploi à la pièce de raccordement en s'assurant qu'ils sont fermement fixés.
 - Fixer la pièce de raccordement en attachant la languette à la seringue à double chambre prête à l'emploi.
 - Si la languette se déchire, utiliser la pièce de raccordement de rechange fournie dans le kit.
 - En l'absence de pièce de rechange, une utilisation de la seringue est toujours possible, mais il convient de vérifier l'étanchéité du raccordement afin d'éviter tout risque de fuite.
 - Ne PAS expulser l'air restant dans la pièce de raccordement.
- Fixer une canule d'application à la pièce de raccordement.

- Ne PAS expulser l'air restant dans la pièce de raccordement et dans la canule d'application avant de commencer l'application proprement dite, sinon l'ouverture de la canule risque de s'obstruer.

Application

Avant d'appliquer ARTISS, la surface de la plaie doit être séchée à l'aide des techniques standard (p. ex. application intermittente de compresses, d'écouvillons, utilisation de dispositifs d'aspiration). Ne pas utiliser d'air comprimé ou de gaz sous pression pour sécher le site d'application.

- Appliquer le mélange de solution de protéines adhésives et de solution de thrombine sur la surface d'application ou sur les surfaces des parties à encoller en appuyant doucement sur l'arrière du piston commun.
- Dans les interventions chirurgicales qui nécessitent l'utilisation de volumes minimaux de colle de fibrine, il est recommandé d'expulser et éliminer les quelques premières gouttes du produit.
- Après l'application d'ARTISS, laisser au moins 3 minutes pour obtenir une polymérisation suffisante.

Remarque :

- Si l'application des composants de la colle de fibrine est interrompue, il est possible que la canule soit obstruée par coagulation. 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.
- L'application est également possible avec d'autres accessoires parfaitement adaptés fournis par BAXTER, par exemple, 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 correspondantes.

Pour obtenir davantage d'instructions concernant la préparation, contacter l'infirmier/ère ou le médecin responsable.

Application avec dispositif pulvérisateur

Le dispositif de contrôle de la pression doit être utilisé conformément aux instructions du fabricant.

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

Tableau 4 : Recommandations concernant la pression, la distance et les dispositifs pour l'application par pulvérisation d'ARTISS						
Chirurgie	Dispositif de pulvérisation à utiliser		Dispositif de contrôle de la pression à utiliser	Gaz	Distance recommandée avec le tissu cible	Pression de pulvérisation recommandée
Chirurgie ouverte sur des tissus sous-cutanés	Tisseel / Artiss Spray Set		EasySpray	CO ₂ de qualité médicale*, air comprimé ou azote	10 – 15 cm	1,5-2,0 bars (21,8-29,0psi)
	Tisseel / Artiss Spray Set - boîte de 10		EasySpray			

*Le CO₂ de qualité médicale est le gaz favori pour l'application. Toutefois, l'air comprimé ou l'azote sont des gaz acceptés pour l'administration d'ARTISS en chirurgie ouverte.

Des dispositifs de pulvérisation équivalents, prévus pour un usage spécifique avec ARTISS, peuvent également être utilisés. En cas d'utilisation d'autres dispositifs de pulvérisation, suivre le mode d'emploi fourni avec le dispositif.

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

En cas d'utilisation d'embouts auxiliaires avec ce produit, il convient de respecter les instructions d'utilisation.

Elimination

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

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

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

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE340961: ARTISS 2 ml.

BE340977: ARTISS 4 ml.

BE340986 : ARTISS 10 ml.

LU: 2010100003

- 0572539: ARTISS 1*1 ser.PRIMA 2 ml.
- 0572542: ARTISS 1*1 ser.PRIMA 4 ml.
- 0572556: ARTISS 1*1 ser.PRIMA 10 ml.

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

Date de première autorisation: 14 mai 2009.

Date de dernier renouvellement: 23 décembre 2013.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

08/2025