

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

VeraSeal solutions pour colle

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Composant 1 :

Fibrinogène humain 80 mg/mL

Composant 2 :

Thrombine humaine 500 UI/mL

Produits à partir de plasma de donneurs humains.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solutions pour colle.

Solutions congelées. Après décongélation, les solutions sont limpides ou légèrement opalescentes et incolores ou jaune clair.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement adjuvant lorsque les techniques chirurgicales classiques sont insuffisantes :

- pour l'amélioration de l'hémostase ;
- pour le renforcement de suture : en chirurgie vasculaire.

VeraSeal est indiqué dans toutes les tranches d'âge.

4.2 Posologie et mode d'administration

L'utilisation de VeraSeal est restreinte aux chirurgiens expérimentés ayant été formés à l'utilisation de ce médicament.

Posologie

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

La dose à appliquer dépend de différents facteurs (sans s'y limiter), à savoir : le type d'intervention chirurgicale, l'étendue de la surface à traiter et le mode d'application prévu, ainsi que le nombre d'applications.

L'utilisation du produit doit être adaptée au cas par cas par le médecin traitant. Dans les essais cliniques, les doses individuelles varient généralement entre 0,3 et 12 mL. Pour d'autres interventions, des volumes plus élevés peuvent être nécessaires.

Le volume initial de produit à appliquer sur un site anatomique donné ou une surface cible doit être suffisant pour couvrir entièrement le site d'application prévu. L'application peut être répétée si nécessaire.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de VeraSeal chez les enfants âgés de 0 à 18 ans ont été évaluées dans un essai clinique. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1. L'utilisation du produit doit être adaptée au cas par cas par le médecin traitant. Dans l'essai clinique pédiatrique, les doses individuelles varient entre 0,6 mL et 12 mL.

Mode d'administration

Voie épilésionnelle.

Pour les instructions concernant la préparation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6. Le produit doit être administré conformément aux instructions et ne doit être appliqué qu'avec les dispositifs recommandés pour ce produit (voir rubrique 6.6).

Avant d'appliquer VeraSeal, la surface de la plaie doit être séchée par les techniques classiques (par exemple application intermittente de compresses, de tampons, utilisation de dispositifs d'aspiration).

En cas d'application par pulvérisation, voir les rubriques 4.4 et 6.6 pour les recommandations spécifiques concernant la distance requise par rapport au tissu, en fonction du type d'intervention chirurgicale.

4.3 Contre-indications

VeraSeal ne doit pas être appliqué par voie intravasculaire.

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

VeraSeal ne doit pas être utilisé pour le traitement des saignements artériels sévères ou abondants.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Précautions d'emploi

Voie épilésionnelle uniquement. Ne pas appliquer par voie intravasculaire.

Des complications thromboemboliques engageant le pronostic vital peuvent survenir si le produit est appliqué accidentellement par voie intravasculaire (voir rubrique 4.8).

VeraSeal ne doit être appliqué par pulvérisation que s'il est possible d'évaluer avec précision la distance de pulvérisation, en particulier lors d'une intervention par laparoscopie. La distance de pulvérisation doit être comprise dans l'intervalle recommandé par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de VeraSeal (voir rubrique 6.6).

Lors de l'utilisation d'embouts accessoires, le mode d'emploi des embouts doit être suivi.

Avant l'administration de VeraSeal, il convient de veiller à ce que les parties du corps en dehors de la zone d'application prévue soient suffisamment protégées (couvertes) afin de prévenir une adhérence des tissus sur des sites non souhaités.

VeraSeal doit être appliqué en couche mince. Une épaisseur excessive du caillot peut interférer avec l'efficacité du produit et avec le processus de cicatrisation de la plaie.

Il n'existe pas de données suffisantes pour étayer l'utilisation de ce produit en tant que colle tissulaire, en neurochirurgie, en application par un endoscope souple pour le traitement des hémorragies ou dans les anastomoses gastro-intestinales.

Réactions d'hypersensibilité

Comme avec tout produit protéique, des réactions d'hypersensibilité de type allergique sont possibles. Les signes de réactions d'hypersensibilité sont notamment : urticaire, urticaire généralisée, oppression thoracique, sibilances, hypotension et anaphylaxie. En cas de survenue de ces symptômes, l'administration doit être arrêtée immédiatement. En cas de choc, le traitement médical conventionnel d'un choc doit être mis en œuvre.

Agents transmissibles

Les mesures habituelles pour la prévention des infections causées par l'utilisation de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection des donneurs, le dépistage de marqueurs spécifiques d'infection dans les dons individuels et les pools de plasma et la mise en œuvre d'étapes efficaces pour l'inactivation/l'élimination virale dans le procédé de fabrication. Malgré cela, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, la possibilité de transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclue. Cela s'applique également aux virus inconnus ou émergents et aux autres pathogènes.

Les mesures prises sont considérées efficaces contre les virus enveloppés tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B et le virus de l'hépatite C et contre le virus de l'hépatite A non enveloppé. Les mesures prises peuvent être d'une efficacité limitée contre les virus non enveloppés tels que le parvovirus B19. Une infection par le parvovirus B19 peut être grave chez les femmes enceintes (infection fœtale) et chez les patients présentant une immunodéficience ou une augmentation de l'érythropoïèse (par exemple anémie hémolytique).

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

Aucune étude formelle d'interaction n'a été réalisée. Comme les produits similaires ou les solutions de thrombine, ce produit peut être dénaturé par des solutions contenant de l'alcool, de l'iode ou des métaux lourds (solutions antiseptiques par exemple). Ces substances doivent être éliminées au maximum avant d'appliquer le produit.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse et allaitement

La sécurité des colles de fibrine/produits hémostatiques pendant la grossesse ou l'allaitement n'a pas été établie dans des essais cliniques contrôlés. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre d'évaluer la sécurité en ce qui concerne la fonction de reproduction, le développement embryonnaire ou fœtal, le déroulement de la gestation et le développement périnatal et postnatal. Par conséquent, le produit ne doit être administré chez les femmes enceintes ou qui allaitent qu'en cas de nécessité absolue.

Fertilité

Il n'a pas été réalisé d'études de la fertilité.

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

VeraSeal n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Des réactions allergiques ou d'hypersensibilité (pouvant inclure angioedème, brûlure et picotements au site d'application, bronchospasme, frissons, bouffées congestives, urticaire généralisée, céphalées, urticaire, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, fourmillements, vomissements, sibilances) peuvent survenir dans de rares cas chez les patients traités par des colles de fibrine/produits hémostatiques. Dans des cas isolés, ces réactions ont conduit à une anaphylaxie sévère. Ces réactions peuvent être observées en particulier si la préparation est appliquée de façon répétée ou administrée chez des patients présentant une hypersensibilité connue aux composants du produit.

Le développement d'anticorps contre les composants des produits hémostatiques/colles de fibrine peut être observé dans de rares cas.

Une injection intravasculaire accidentelle peut entraîner un événement thromboembolique et une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), ainsi qu'un risque de réaction anaphylactique (voir rubrique 4.4).

Pour les informations de sécurité concernant les agents transmissibles, voir la rubrique 4.4.

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau est présenté ci-dessous conformément aux classes de systèmes d'organes (SOC) et termes préférentiels MedDRA.

Les fréquences ont été évaluées selon la convention suivante :

- très fréquent ($\geq 1/10$) ;
- fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ;
- peu fréquent ($\geq 1/1000, < 1/100$) ;
- rare ($\geq 1/10000, < 1/1000$) ;
- très rare ($< 1/10000$) ;
- fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Fréquence des effets indésirables (EI) rapportés dans les essais cliniques de VeraSeal

Classe de système d'organes MedDRA (SOC)	Effet indésirable	Fréquence
Infections et infestations	Abscès abdominal, cellulite, abcès hépatique, péritonite, infection de plaie postopératoire, infection de plaie, infection au site d'incision, infection postopératoire	Peu fréquent
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	Myélome à plasmocytes	Peu fréquent

Classe de système d'organes MedDRA (SOC)	Effet indésirable	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie, anémie hémorragique, leucocytose, leucopénie	Peu fréquent
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité*	Fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperglycémie, hyperkaliémie, hypocalcémie, hypoglycémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hyponatrémie, hypoprotéinémie	Peu fréquent
Affections psychiatriques	Anxiété, insomnie	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées, somnolence	Peu fréquent
Affections oculaires	Irritation conjonctivale	Peu fréquent
Affections cardiaques	Fibrillation auriculaire, tachycardie ventriculaire	Peu fréquent
Affections vasculaires	Thrombose veineuse profonde, hypertension, hypotension	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Embolie pulmonaire, dyspnée, hypoxie, épanchement pleural, pleurésie, œdème pulmonaire, ronchi, sibilances	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées	Fréquent
	Constipation, flatulences, iléus, hématome rétropéritonéal, vomissements	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit	Fréquent
	Ecchymose, érythème	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Dorsalgies, extrémités douloureuses	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Spasme vésical, dysurie, rétention urinaire	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Frissons, hyperthermie, œdème périphérique, douleur, pyrexie, hématome au site de ponction vasculaire	Peu fréquent
Investigations	Sérologie parvovirus B19 positive, allongement du temps de céphaline activée, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la bilirubinémie, augmentation de la glycémie, augmentation de l'INR, allongement du temps de Quick, augmentation des transaminases, oligurie	Peu fréquent
	Présence d'anticorps spécifiques à un médicament*	Fréquence indéterminée

Classe de système d'organes MedDRA (SOC)	Effet indésirable	Fréquence
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Douleur liée à l'intervention	Fréquent
	Déhiscence d'une plaie abdominale, fuite biliaire postopératoire, contusion, érythème au site d'incision, douleur au site d'incision, hémorragie postopératoire, hypotension peropératoire, complication liée au greffon vasculaire, thrombose du greffon vasculaire, suintement de plaie	Peu fréquent
* Toutes ces réactions sont un effet de classe. Aucune n'a été rapportée dans les essais cliniques et les fréquences ne peuvent donc pas être déterminées.		

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, les patients doivent être surveillés étroitement pour détecter des signes ou symptômes d'effets indésirables et un traitement symptomatique ainsi que des mesures de soutien appropriés doivent être mis en place.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antihémorragiques, hémostatiques locaux, Code ATC : B02BC

Mécanisme d'action

Le système d'adhésion de la fibrine déclenche la dernière phase de la coagulation sanguine physiologique. La transformation du fibrinogène en fibrine s'effectue par clivage du fibrinogène en monomères de fibrine et fibrinopeptides. Les monomères de fibrine s'agrègent et forment un caillot de fibrine. Le facteur XIIIa, la forme activée par la thrombine du facteur XIII, stabilise la fibrine par des liaisons covalentes. Des ions calcium sont nécessaires à la fois pour la transformation du fibrinogène et pour la formation du réseau de fibrine.

Au fur et à mesure de la cicatrisation de la plaie, la plasmine induit une augmentation de l'activité fibrinolytique et débute alors la décomposition de la fibrine en ses produits de dégradation.

Efficacité et sécurité cliniques

Des essais cliniques randomisés en simple aveugle de VeraSeal démontrant l'hémostase et le renforcement de suture ont été menés chez des patients subissant une intervention de chirurgie vasculaire ou de chirurgie des tissus parenchymateux ou des tissus mous. Chacun de ces trois essais a été mené dans un type de chirurgie spécifique et les patients inclus étaient principalement des adultes.

Dans l'essai mené dans la chirurgie vasculaire, 225 patients ont été inclus et ont subi une intervention de chirurgie vasculaire avec pose de greffon en polytétrafluoroéthylène sur l'anastomose latéro-terminale ou sur l'extrémité supérieure de l'anastomose artérielle d'abord vasculaire. L'âge moyen (écart-type) des patients de l'essai était de 63,2 (9,5) ans. Les types de chirurgie les plus

fréquents étaient : pontage fémoro-poplité, création d'un abord vasculaire d'hémodialyse sur le membre supérieur et pontage ilio-fémoral. La supériorité de VeraSeal par rapport au comparateur (compression manuelle) a été montrée en obtenant une hémostase en 4 minutes. Le taux d'hémostase au niveau du site de saignement cible au bout de 4 minutes était de 76,1 % dans le groupe de traitement par VeraSeal et de 22,8 % dans le groupe témoin.

Dans l'essai mené dans la chirurgie des tissus parenchymateux, 325 patients ont été inclus et ont subi des résections hépatiques. L'âge moyen (écart-type) des patients de l'essai était de 57,9 (14,5) ans. La supériorité de VeraSeal par rapport au comparateur (cellulose régénérée oxydée) a été montrée en obtenant une hémostase en 4 minutes. Le taux d'hémostase au niveau du site de saignement cible au bout de 4 minutes était de 92,8 % dans le groupe de traitement par VeraSeal et de 80,5 % dans le groupe témoin.

Dans l'essai mené dans la chirurgie des tissus mous, 327 patients ont été inclus et ont subi une intervention chirurgicale pelvienne ou rétropéritonéale ou une abdominoplastie ou une mastopexie. L'âge moyen (écart-type) des patients de l'essai était de 47,2 (18,4) ans. Les types de chirurgie les plus fréquents étaient : hystérectomie simple ou radicale, abdominoplastie et cystectomie radicale. La non-infériorité de VeraSeal par rapport au comparateur (cellulose régénérée oxydée) a été montrée en obtenant une hémostase en 4 minutes. Le taux d'hémostase au niveau du site de saignement cible au bout de 4 minutes était de 82,8 % dans le groupe de traitement par VeraSeal et de 77,8 % dans le groupe témoin.

Population pédiatrique

Un essai clinique pédiatrique randomisé en simple aveugle, contrôlé contre comparateur actif, a été mené pour évaluer la sécurité et l'efficacité de VeraSeal en traitement adjuvant pour améliorer l'hémostase lors d'une chirurgie ouverte de résection hépatique ou d'une chirurgie des tissus mous. Au total, 178 enfants et adolescents (âgés de moins de 18 ans) ont été randomisés et traités par VeraSeal (n = 91) ou par le comparateur actif (n = 87). Sur les 91 patients traités par VeraSeal, 4 étaient âgés de 27 jours ou moins, 19 étaient âgés de 28 jours à 23 mois, 32 de 2 ans à 11 ans, 36 de 12 ans à 17 ans. Chez les enfants et adolescents traités par VeraSeal, le type de chirurgie était une résection hépatique chez 46 patients et une chirurgie des tissus mous chez 45 patients. La non-infériorité de VeraSeal par rapport au comparateur (EVICEL [solutions pour colle]) a été montrée en obtenant une hémostase en 4 minutes. Le taux d'hémostase au niveau du site de saignement cible au bout de 4 minutes était de 96,7 % (88 patients sur 91) dans le groupe de traitement par VeraSeal et de 95,4 % (83 patients sur 87) dans le groupe témoin.

De plus, dans les trois essais décrits ci-dessus menés principalement chez des patients adultes afin d'évaluer VeraSeal dans des types de chirurgie spécifiques, onze enfants et adolescents âgés de 16 ans ou moins ont été traités par VeraSeal.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

VeraSeal n'est destiné qu'à une utilisation par voie épilésionnelle. L'administration intravasculaire est contre-indiquée. Par conséquent, il n'a pas été réalisé d'études pharmacocinétiques par voie intravasculaire chez l'homme.

Les produits hémostatiques/colles de fibrine sont métabolisés de la même façon que la fibrine endogène par fibrinolyse et phagocytose.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicité aiguë n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Seringue de fibrinogène humain

Citrate de sodium dihydraté

Chlorure de sodium

Arginine

Isoleucine

Glutamate monosodique

Eau pour préparations injectables

Seringue de thrombine humaine

Chlorure de calcium

Albumine humaine

Chlorure de sodium

Glycine

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Après décongélation, le produit peut être conservé pendant 7 jours au maximum à une température comprise entre 2 °C et 8 °C ou pendant 24 heures au maximum à une température ne dépassant pas 25 °C dans l'emballage d'origine fermé.

Durée de conservation après ouverture : après ouverture de la plaquette, VeraSeal doit être utilisé immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

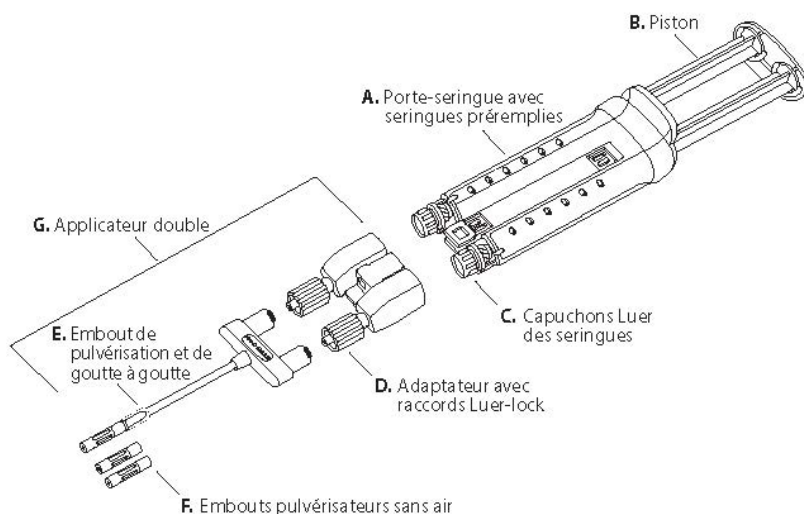
À conserver et transporter congelé (à une température ≤ -18 °C). La chaîne du froid (≤ -18 °C) ne doit pas être interrompue jusqu'à l'utilisation. Conserver la plaquette stérilisée dans la boîte à l'abri de la lumière.

Après décongélation, ne pas recongeler. Pour les conditions de conservation du médicament après décongélation et première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

VeraSeal est présenté en trousse à usage unique contenant deux seringues préremplies (en verre de type I) avec bouchon en caoutchouc contenant chacune une solution congelée stérile montées dans un porte-seringue.

Un applicateur double avec deux embouts pulvérisateurs sans air supplémentaires est fourni avec le produit pour l'application par pulvérisation ou en goutte à goutte. Les embouts pulvérisateurs sans air sont radio-opaques. Voir le schéma ci-dessous.



VeraSeal est disponible dans les présentations suivantes :

- VeraSeal 2 mL (contenant 1 mL de fibrinogène humain et 1 mL de thrombine humaine).
- VeraSeal 4 mL (contenant 2 mL de fibrinogène humain et 2 mL de thrombine humaine).
- VeraSeal 6 mL (contenant 3 mL de fibrinogène humain et 3 mL de thrombine humaine).
- VeraSeal 10 mL (contenant 5 mL de fibrinogène humain et 5 mL de thrombine humaine).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les instructions d'utilisation sont également présentées dans la section « Informations destinées aux professionnels de la santé » de la notice.

Une vue d'ensemble des méthodes de décongélation et des conditions de conservation après la décongélation est présentée dans le tableau 2.

Tableau 2. Décongélation et conservation après la décongélation

Méthode de décongélation	Durée de décongélation en fonction de la présentation		Conditions de conservation après la décongélation
	Présentations 2 mL et 4 mL	Présentations 6 mL et 10 mL	
Au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C)	7 heures au minimum	10 heures au minimum	7 jours à une température comprise entre 2 °C et 8 °C (au réfrigérateur), dans l'emballage d'origine OU 24 heures à une température ne dépassant pas 25 °C, dans l'emballage d'origine
À une température comprise entre 20 °C et 25 °C	70 minutes au minimum	90 minutes au minimum	
Au bain-marie stérile (37 °C), seringues enveloppées dans le champ stérile	5 minutes au minimum Ne pas dépasser 10 minutes	5 minutes au minimum Ne pas dépasser 10 minutes	Utiliser immédiatement pendant l'intervention chirurgicale

- **Méthodes de décongélation à privilégier**

Décongélation au réfrigérateur

1. Sortir la boîte du congélateur et la placer au réfrigérateur pour décongélation à une température comprise entre 2 °C et 8 °C
pendant au moins 7 heures pour les présentations 2 mL et 4 mL,
pendant au moins 10 heures pour les présentations 6 mL et 10 mL.

Après décongélation, il n'est pas nécessaire de chauffer le produit pour l'utiliser.

Après décongélation, les solutions doivent être limpides à légèrement opalescentes et incolores à jaune clair. Ne pas utiliser des solutions troubles ou contenant des particules.

Décongélation à une température comprise entre 20 °C et 25 °C

Sortir la boîte du congélateur, l'ouvrir et sortir les deux plaquettes.

Placer la plaquette contenant l'applicateur double sur un plan de travail à une température comprise entre 20 °C et 25 °C jusqu'à ce que la colle de fibrine soit prête à être utilisée.

Décongeler la plaquette contenant les seringues préremplies VeraSeal à une température comprise entre 20 °C et 25 °C en suivant les étapes ci-dessous :

1. Placer la plaquette contenant le porte-seringue avec seringues préremplies sur un plan de travail à une température comprise entre 20 °C et 25 °C
pendant au moins 70 minutes pour les présentations 2 mL et 4 mL,
pendant au moins 90 minutes pour les présentations 6 mL et 10 mL.

Après décongélation, il n'est pas nécessaire de chauffer le produit pour l'utiliser.

Après décongélation, les solutions doivent être limpides à légèrement opalescentes et incolores à jaune clair. Ne pas utiliser des solutions troubles ou contenant des particules.

Conservation après la décongélation

Après la décongélation, le kit contenant le porte-seringue avec seringues préremplies VeraSeal et l'applicateur double peut être conservée avant utilisation pendant 7 jours au maximum au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C ou pendant 24 heures au maximum à une température ne dépassant pas 25 °C dans l'emballage d'origine fermé. Après ouverture des plaquettes, utiliser VeraSeal immédiatement et éliminer toute solution non utilisée.

Après décongélation, ne pas recongeler.

Instructions pour le transfert

1. Après décongélation, retirer la plaquette du plan de travail à une température comprise entre 20 °C et 25 °C ou du réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.
2. Ouvrir la plaquette et vérifier que les seringues préremplies VeraSeal sont complètement décongelées. Remettre le porte-seringue avec seringues préremplies VeraSeal à une deuxième personne pour transfert sur le champ stérile. L'extérieur de la plaquette ne doit pas entrer en contact avec le champ stérile. Voir figure 1.



Figure 1

- **Bain-marie stérile (décongélation rapide)**

Sortir la boîte du congélateur, l'ouvrir et sortir les deux plaquettes.

Placer la plaquette contenant l'applicateur double sur un plan de travail à une température comprise entre 20 °C et 25 °C jusqu'à ce que la colle de fibrine soit prête à être utilisée.

Décongeler les seringues préremplies VeraSeal enveloppées dans le champ stérile dans un bain-marie thermostaté stérile à une température de 37 °C ± 2 °C en suivant les étapes ci-dessous :

REMARQUE : après ouverture des plaquettes VeraSeal, le produit doit être utilisé immédiatement. Utiliser une technique stérile pour prévenir tout risque de contamination due à une manipulation incorrecte et suivre exactement les étapes ci-dessous. Ne pas retirer les capuchons Luer des seringues avant que la décongélation soit terminée et que l'applicateur double soit prêt à être fixé.

1. Ouvrir la plaquette et remettre le porte-seringue avec seringues préremplies VeraSeal à une deuxième personne pour transfert sur le champ stérile. L'extérieur de la plaquette ne doit pas entrer en contact avec le champ stérile. Voir figure 1.
2. Placer le porte-seringue avec seringues préremplies directement dans le bain-marie stérile en veillant à ce qu'il soit complètement immergé. Voir figure 2.
3. À 37 °C, le temps nécessaire est d'environ 5 minutes pour les présentations 2 mL, 4 mL, 6 mL et 10 mL, mais le produit ne doit pas être laissé à cette température pendant plus de 10 minutes. La température du bain-marie ne doit pas dépasser 39 °C.
4. Après décongélation, sécher le porte-seringue avec seringues préremplies à l'aide d'une compresse de gaze stérile.

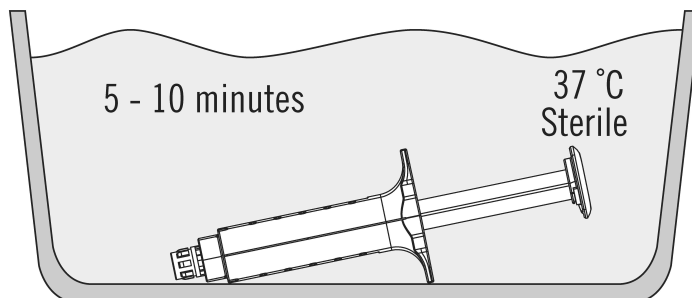


Figure 2

Vérifier que les seringues préremplies VeraSeal sont complètement décongelées. Après décongélation, les solutions doivent être limpides à légèrement opalescentes et incolores à jaune clair. Ne pas utiliser des solutions troubles ou contenant des particules.

Utiliser VeraSeal immédiatement et éliminer toute solution non utilisée.

- **Instructions pour le branchement**

1. Ouvrir la plaquette et remettre l'applicateur double VeraSeal et deux embouts pulvérisateurs sans air supplémentaires à une deuxième personne pour transfert sur le champ stérile. L'extérieur de la plaquette ne doit pas entrer en contact avec le champ stérile.
2. Tenir le porte-seringue VeraSeal avec les capuchons Luer des seringues dirigés vers le haut. Voir figure 3.
3. Dévisser et éliminer les capuchons Luer des seringues de fibrinogène et de thrombine. Voir figure 3.

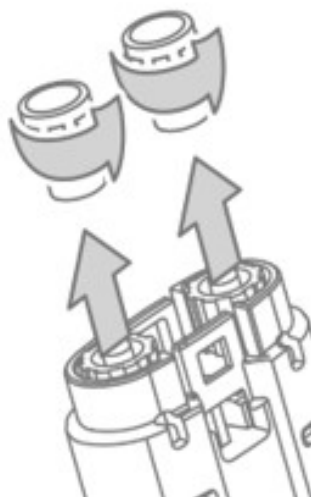


Figure 3

4. Tenir le porte-seringue avec les capuchons Luer dirigés vers le haut. Pour éliminer les bulles d'air présentes dans les seringues, tapoter doucement le côté du porte-seringue une ou deux fois tout en le tenant en position verticale et appuyer légèrement sur le piston pour expulser l'air. Voir figure 4.

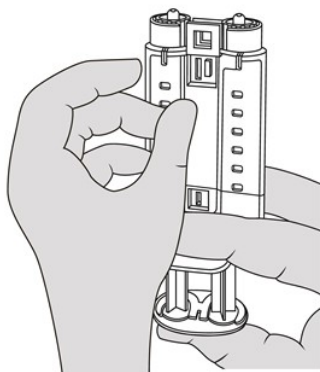


Figure 4

5. Attacher l'applicateur double. Voir figure 5.
REMARQUE : ne pas appuyer sur le piston en attachant l'applicateur double ou avant l'utilisation prévue car les deux composants biologiques se mélangeraient prématurément

dans l'embout pulvérisateur sans air en formant un caillot de fibrine empêchant l'application du produit. Voir figure 6.

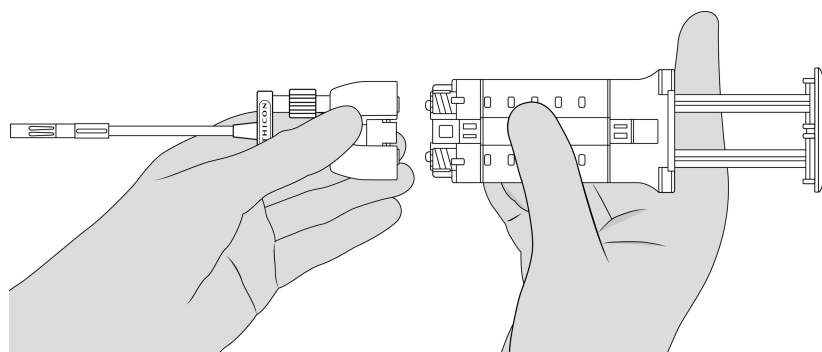


Figure 5

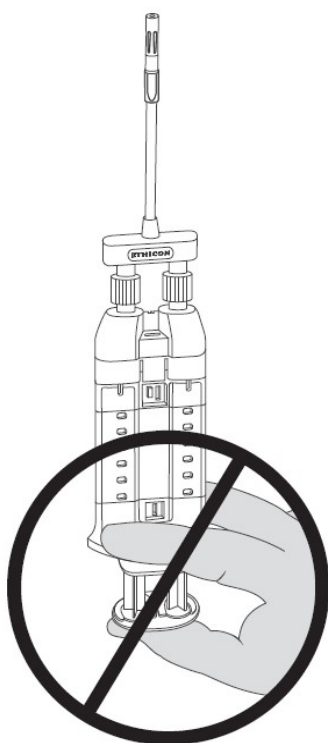


Figure 6

6. Serrer les raccords Luer-lock et vérifier que l'applicateur double soit fixé fermement. Le dispositif est maintenant prêt à être utilisé.

- **Administration**

Appliquer VeraSeal en utilisant le porte-seringue et le piston fournis.

Appliquer VeraSeal en utilisant l'applicateur double fourni avec le produit. D'autres embouts d'applicateur avec marquage CE (incluant les dispositifs utilisés en chirurgie à ciel ouvert ou laparoscopique) destinés à un usage spécifique avec VeraSeal peuvent également être utilisés. En cas d'utilisation de l'applicateur double fourni, suivre les instructions ci-dessus pour le branchement. En cas d'utilisation d'autres embouts d'applicateur, suivre le mode d'emploi fourni avec les embouts.

Application par pulvérisation

1. Tenir l'applicateur double et le courber dans la position souhaitée. L'embout conservera sa forme.
2. Positionner l'embout pulvérisateur sans air à une distance d'au moins 2 cm du tissu cible. Exercer une pression ferme et régulière sur le piston pour pulvériser la colle de fibrine. Augmenter la distance en conséquence pour obtenir la couverture souhaitée de la zone cible.
3. Si l'application est arrêtée pour une quelconque raison, changer l'embout pulvérisateur sans air avant de reprendre l'application car un caillot peut se former à l'intérieur de l'embout pulvérisateur sans air. Pour changer l'embout pulvérisateur sans air, retirer le dispositif du patient et dévisser l'embout pulvérisateur sans air. Voir figure 7. Placer l'embout pulvérisateur sans air usagé à distance des embouts de rechange. Nettoyer l'extrémité de l'applicateur à l'aide d'une compresse de gaze stérile sèche ou humide. Brancher ensuite un nouvel embout pulvérisateur sans air fourni dans la boîte et vérifier qu'il soit fixé fermement avant l'utilisation.

REMARQUE : le voyant rouge ne sera pas visible si l'embout pulvérisateur sans air est branché correctement. Voir figure 8.

REMARQUE : ne pas continuer à appuyer sur le piston pour essayer d'éliminer le caillot de fibrine dans l'embout pulvérisateur sans air, sinon l'applicateur peut devenir inutilisable.

REMARQUE : ne pas découper l'applicateur double pour éviter d'exposer le câble interne.

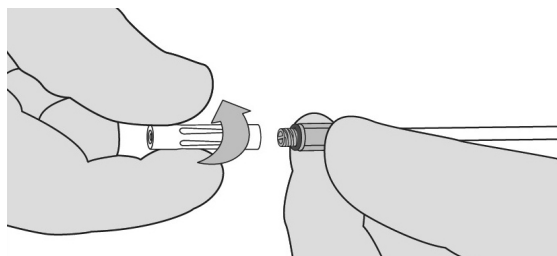


Figure 7

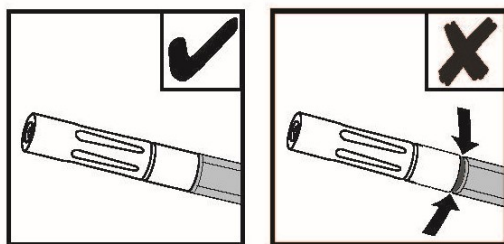


Figure 8

Application en goutte à goutte

1. Retirer l'embout pulvérisateur sans air de l'embout de pulvérisation et de goutte à goutte en le dévissant. Voir figure 7.
2. Tenir l'embout de goutte à goutte et le courber dans la position souhaitée. L'embout conservera sa forme.
3. Pendant l'application en goutte à goutte, maintenir l'extrémité de l'embout de goutte à goutte le plus près possible de la surface du tissu, sans toucher le tissu pendant l'application.
4. Déposer les gouttes l'une après l'autre sur la surface à traiter. Pour éviter une coagulation non contrôlée, laisser les gouttes se détacher l'une de l'autre et de l'extrémité de l'embout de goutte à goutte.

REMARQUE : ne pas rebrancher un embout de goutte à goutte usagé après l'avoir retiré de l'adaptateur ; sinon, un caillot peut se former à l'intérieur de l'embout et l'applicateur peut devenir inutilisable.

- **Élimination**

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

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

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasc, 2 - Parets del Vallès
08150 Barcelona - Espagne

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

EU/1/17/1239/001-004

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

Date de première autorisation : 10 novembre 2017
Date du dernier renouvellement : 19 septembre 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE
ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

Instituto Grifols, S.A.
Polígono Levante
c/Can Guasc 2
Barcelona
08150 Parets del Vallès
ESPAGNE

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Instituto Grifols, S.A.
Polígono Levante
c/Can Guasc 2
Barcelona
08150 Parets del Vallès
ESPAGNE

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

- **Libération officielle des lots**

Conformément à l'article 114 de la Directive 2001/83/CE, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire d'État ou un laboratoire désigné à cet effet.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;

- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE [2 mL, 4 mL, 6 mL et 10 mL]

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

VeraSeal solutions pour colle

fibrinogène humain/thrombine humaine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Composant 1 : 1 mL de fibrinogène humain (80 mg/mL)

Composant 2 : 1 mL de thrombine humaine (500 UI/mL)

Composant 1 : 2 mL de fibrinogène humain (80 mg/mL)

Composant 2 : 2 mL de thrombine humaine (500 UI/mL)

Composant 1 : 3 mL de fibrinogène humain (80 mg/mL)

Composant 2 : 3 mL de thrombine humaine (500 UI/mL)

Composant 1 : 5 mL de fibrinogène humain (80 mg/mL)

Composant 2 : 5 mL de thrombine humaine (500 UI/mL)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :

Fibrinogène humain – Citrate de sodium dihydraté, chlorure de sodium, arginine, isoleucine, glutamate monosodique, eau pour préparations injectables.

Thrombine humaine – Chlorure de calcium, albumine humaine, chlorure de sodium, glycine, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solutions pour colle

2 mL

4 mL

6 mL

10 mL

Deux seringues préremplies montées dans un porte-seringue.

1 applicateur double avec 2 embouts pulvérisateurs sans air supplémentaires.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie épilésionnelle.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver et transporter congelé (à une température ≤ -18 °C).

Décongeler complètement avant utilisation. Après décongélation, ne pas recongeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasc, 2 - Parets del Vallès
08150 Barcelona
Espagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1239/001 2 mL
EU/1/17/1239/002 4 mL
EU/1/17/1239/003 6 mL
EU/1/17/1239/004 10 mL

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DE LA PLAQUETTE [2 mL, 4 mL, 6 mL et 10 mL]

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

VeraSeal solutions pour colle

fibrinogène humain/thrombine humaine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Composant 1 : 1 mL de fibrinogène humain (80 mg/mL)

Composant 2 : 1 mL de thrombine humaine (500 UI/mL)

Composant 1 : 2 mL de fibrinogène humain (80 mg/mL)

Composant 2 : 2 mL de thrombine humaine (500 UI/mL)

Composant 1 : 3 mL de fibrinogène humain (80 mg/mL)

Composant 2 : 3 mL de thrombine humaine (500 UI/mL)

Composant 1 : 5 mL de fibrinogène humain (80 mg/mL)

Composant 2 : 5 mL de thrombine humaine (500 UI/mL)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solutions pour colle

2 mL

4 mL

6 mL

10 mL

Deux seringues préremplies montées dans un porte-seringue.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie épilésionnelle.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver et transporter congelé (à une température $\leq -18^{\circ}\text{C}$).

Décongeler complètement avant utilisation. Après décongélation, ne pas recongeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Instituto Grifols, S.A.

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE – FIBRINOGENÈ HUMAIN (1 mL, 2 mL, 3 mL et 5 mL)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

VeraSeal solutions pour colle
Composant 1 : fibrinogène 80 mg/mL
Voie épilésionnelle.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 mL
2 mL
3 mL
5 mL

6. AUTRE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE – THROMBINE HUMAINE (1 mL, 2 mL, 3 mL et 5 mL)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

VeraSeal solutions pour colle
Composant 2 : thrombine 500 UI/mL
Voie épilésionnelle.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 mL
2 mL
3 mL
5 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

VeraSeal solutions pour colle fibrinogène humain/thrombine humaine

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que VeraSeal et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'être traité(e) par VeraSeal
3. Comment VeraSeal est-il utilisé
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment VeraSeal est-il conservé
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que VeraSeal et dans quels cas est-il utilisé

VeraSeal contient du fibrinogène humain et de la thrombine humaine, deux protéines extraites du sang qui forment un caillot lorsqu'elles sont mélangées.

VeraSeal est utilisé comme colle pendant les interventions chirurgicales. Il est appliqué à la surface du tissu qui saigne pour réduire les saignements pendant et après l'intervention lorsque les techniques chirurgicales classiques ne sont pas suffisantes.

VeraSeal est indiqué dans toutes les tranches d'âge.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'être traité(e) par VeraSeal

Votre chirurgien ne doit pas vous traiter par VeraSeal

- si vous êtes allergique au fibrinogène humain ou à la thrombine humaine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

VeraSeal ne doit pas être appliqué à l'intérieur des vaisseaux sanguins.

VeraSeal ne doit pas être utilisé pour traiter les saignements artériels abondants ou rapides.

Avertissements et précautions

Des réactions allergiques sont possibles. Les signes de ces réactions sont : urticaire, éruption cutanée, oppression thoracique, respiration sifflante, chute de la pression artérielle (par exemple étourdissements, évanouissements, vision trouble) et anaphylaxie (une réaction sévère d'apparition rapide). En cas d'apparition de ces symptômes pendant l'intervention chirurgicale, l'application du médicament doit être arrêtée immédiatement.

VeraSeal ne doit être appliqué par pulvérisation que s'il est possible d'évaluer avec précision la distance de pulvérisation. Le dispositif de pulvérisation ne doit pas être utilisé à une distance inférieure à celle recommandée.

Mise en garde particulière

Pour les médicaments tels que VeraSeal qui sont fabriqués à partir de sang ou de plasma humain, certaines mesures sont prises pour prévenir la transmission d'infections aux patients. Elles comprennent une sélection soigneuse des donneurs de sang et de plasma afin de garantir l'exclusion de ceux qui risquent d'être porteurs d'infections ainsi que le contrôle de chaque don et des pools de plasma pour rechercher des signes d'infections ou la présence de virus. Les fabricants incluent également des étapes permettant d'inactiver ou d'éliminer les virus dans le procédé de traitement du sang ou du plasma. Malgré ces mesures, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, la possibilité de transmission d'infections ne peut être totalement exclue. Cela s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou à d'autres types d'infections.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces contre les virus enveloppés tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B et le virus de l'hépatite C et contre le virus de l'hépatite A non enveloppé. Les mesures prises peuvent être d'une efficacité limitée contre les virus non enveloppés tels que le parvovirus B19. L'infection par le parvovirus B19 peut être grave chez les femmes enceintes (infection fœtale) et chez les personnes dont le système immunitaire est affaibli ou qui présentent certains types d'anémie (par exemple drépanocytose ou anémie hémolytique).

Il est fortement recommandé qu'à chaque fois que vous êtes traité(e) par VeraSeal, le nom et le numéro de lot du médicament soient enregistrés afin de conserver une trace des lots utilisés.

Enfants et adolescents

VeraSeal peut être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et VeraSeal

Le produit peut être dénaturé après un contact avec des solutions contenant de l'alcool, de l'iode ou des métaux lourds (solutions antiseptiques par exemple).

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant d'être traitée par ce médicament. Votre médecin déterminera si vous devez être traitée par VeraSeal.

3. Comment VeraSeal est-il utilisé

VeraSeal ne doit être utilisé que par les chirurgiens expérimentés ayant été formés à son utilisation.

Le chirurgien appliquera VeraSeal à la surface des vaisseaux sanguins ou à la surface des tissus des organes internes à l'aide d'un applicateur pendant l'intervention chirurgicale. Cet applicateur permet d'administrer des quantités égales des deux composants de VeraSeal en même temps et garantit qu'ils se mélangent uniformément, ce qui est important pour l'efficacité optimale de la colle.

La quantité de VeraSeal qui sera appliquée dépend de différents facteurs, dont le type de chirurgie, la surface à traiter pendant l'intervention et la façon dont VeraSeal est appliqué. Le chirurgien déterminera la quantité appropriée et appliquera juste ce qu'il faut pour former une couche fine et régulière. Si cela ne semble pas suffisant, une seconde couche peut être appliquée.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

VeraSeal contient le composant « colle de fibrine ». Les colles de fibrine peuvent dans de rares cas (jusqu'à 1 patient sur 1 000) provoquer une réaction allergique. En cas de réaction allergique, vous pourriez présenter un ou plusieurs des symptômes suivants : gonflement sous la peau (angioedème), éruption cutanée, urticaire ou papules, oppression thoracique, frissons, bouffées de chaleur, maux de tête, diminution de la pression artérielle, léthargie, nausées, agitation, accélération du rythme cardiaque, picotements ou fourmillements, vomissements ou respiration sifflante. Dans des cas isolés, ces réactions ont conduit à une anaphylaxie sévère. Ces réactions peuvent être observées en particulier si la préparation est appliquée de façon répétée ou administrée chez des patients présentant une hypersensibilité connue à l'un des composants du produit. Si vous présentez l'un de ces symptômes après l'intervention chirurgicale, vous devrez consulter immédiatement votre médecin ou votre chirurgien.

Il existe également une possibilité théorique que votre système immunitaire produise des protéines dirigées contre VeraSeal et que cela puisse éventuellement interférer avec la coagulation de votre sang. La fréquence de ce type d'événement est indéterminée.

Si ce produit est appliqué accidentellement dans un vaisseau sanguin, cela peut provoquer la formation de caillots de sang, y compris une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) (formation de caillots de sang dans tous les vaisseaux du corps). Il existe également un risque de réaction allergique sévère.

Les effets indésirables rapportés lors des essais cliniques de VeraSeal étaient :

Effets indésirables les plus graves

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :

- abcès abdominal (abcès dans le ventre) (gonflement d'une zone dans l'abdomen causé par une infection) ;
- déhiscence de plaie abdominale (de plaie dans le ventre) (ouverture de la plaie due à une cicatrisation incomplète) ;
- fuite de bile (liquide produit par le foie) après l'intervention ;
- cellulite (infection cutanée) ;
- thrombose veineuse profonde (caillots de sang dans les vaisseaux sanguins) ;
- abcès hépatique (gonflement d'une zone dans le foie causé par une infection) ;
- péritonite (inflammation de la paroi abdominale) ;
- test de dépistage du parvovirus B19 positif (résultat d'analyse montrant une infection par le virus) ;
- infection de plaie postopératoire ;
- embolie pulmonaire (caillots de sang dans les vaisseaux sanguins des poumons) ;
- infection de plaie.

Autres effets indésirables

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

- nausées ;
- douleur causée par l'intervention chirurgicale ;
- prurit (démangeaisons).

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :

- anémie (quantité insuffisante de globules rouges) ;
- anxiété ;

- fibrillation auriculaire (battements de cœur irréguliers) ;
- douleurs dorsales ;
- spasme vésical ;
- frissons ;
- irritation conjonctivale (irritation de l'œil) ;
- constipation ;
- contusion (ecchymose) ;
- diminution du volume des urines (diminution de la production d'urine) ;
- dyspnée (difficultés pour respirer) ;
- dysurie (douleur en urinant ou difficultés pour uriner) ;
- ecchymose (bleu) ;
- érythème (rougeur de la peau) ;
- flatulences (« gaz ») ;
- maux de tête ;
- fièvre ;
- pression artérielle élevée ou faible ;
- taux élevé ou faible de globules blancs ;
- taux élevé de potassium dans le sang ;
- iléus (occlusion intestinale) ;
- troubles de la coagulation sanguine ;
- érythème au site d'incision (rougeur de la peau au site d'incision) ;
- infection au site d'incision ;
- augmentation du taux sanguin de bilirubine ;
- augmentation des taux d'enzymes hépatiques ;
- augmentation ou diminution du taux de glucose dans le sang ;
- insomnie ;
- hypotension (pression artérielle faible) causée par l'intervention ;
- taux faible de calcium dans le sang ;
- taux faible de magnésium dans le sang ;
- taux faible d'oxygène dans le sang ;
- taux faible de potassium dans le sang ;
- taux faible de protéines dans le sang ;
- taux faible de globules rouges causé par la perte de sang ;
- taux faible de sodium dans le sang ;
- œdème périphérique (accumulation de liquide) ;
- douleur, non précisée ;
- douleur au site d'incision ;
- extrémités douloureuses ;
- myélome à plasmocytes (cancer du sang) ;
- épanchement pleural (quantité anormale de liquide autour des poumons) ;
- pleurésie (inflammation de la membrane entourant les poumons) ;
- hémorragie postopératoire (saignements après l'intervention) ;
- infection postopératoire (infection après l'intervention) ;
- œdème pulmonaire (quantité excessive de liquide dans les poumons) ;
- hématome rétropéritonéal (accumulation de sang dans l'abdomen) ;
- ronchi (râles pulmonaires) ;
- somnolence ;
- rétention urinaire ;
- complication liée au greffon vasculaire (complication du pontage vasculaire) ;
- thrombose du greffon vasculaire (caillots de sang dans le pontage vasculaire) ;
- tachycardie ventriculaire (battements de cœur rapides) ;
- hématome au site de ponction vasculaire (ecchymose au site de ponction du vaisseau sanguin) ;
- vomissements ;
- respiration sifflante ;
- suintement de plaie.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre chirurgien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment VeraSeal est-il conservé

VeraSeal doit être tenu hors de la vue et de la portée des enfants.

Ce médicament ne doit pas être utilisé après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte après EXP.

Le produit doit être conservé et transporté congelé ($\leq -18\text{ °C}$). La chaîne du froid ne doit pas être interrompue jusqu'à l'utilisation. Conserver la plaquette stérilisée dans la boîte extérieure à l'abri de la lumière. Décongeler complètement avant utilisation. Après décongélation, ne pas recongeler. Après décongélation, le produit peut être conservé pendant 7 jours au maximum à une température comprise entre 2 °C et 8 °C ou pendant 24 heures au maximum à une température ne dépassant pas 25 °C avant utilisation.

Après ouverture de la plaquette, VeraSeal doit être utilisé immédiatement.

Le produit ne doit pas être utilisé si les solutions sont troubles ou contiennent des particules.

Éliminer le produit si l'emballage est endommagé.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient VeraSeal

Les substances actives sont :

- Composant 1 : fibrinogène humain.
- Composant 2 : thrombine humaine.

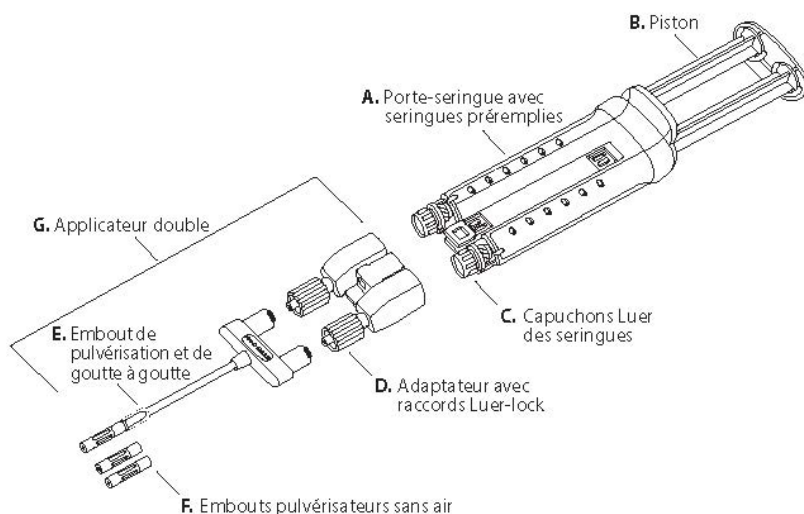
Les autres composants sont :

- Composant 1 : citrate de sodium dihydraté, chlorure de sodium, arginine, isoleucine, glutamate monosodique, eau pour préparations injectables.
- Composant 2 : chlorure de calcium, albumine humaine, chlorure de sodium, glycine, eau pour préparations injectables.

Comment se présente VeraSeal et contenu de l'emballage extérieur

VeraSeal se présente sous forme de solutions pour colle. Il est fourni en trousse à usage unique contenant deux seringues préremplies montées dans un porte-seringue. Solutions congelées. Après décongélation, les solutions sont limpides ou légèrement opalescentes et incolores ou jaune clair.

Un applicateur double avec deux embouts pulvérisateurs sans air supplémentaires est fourni avec le produit pour l'application par pulvérisation ou en goutte à goutte. Les embouts pulvérisateurs sans air sont radio-opaques. Voir le schéma ci-dessous.



VeraSeal est disponible dans les présentations suivantes :

- VeraSeal 2 mL (contenant 1 mL de fibrinogène humain et 1 mL de thrombine humaine).
- VeraSeal 4 mL (contenant 2 mL de fibrinogène humain et 2 mL de thrombine humaine).
- VeraSeal 6 mL (contenant 3 mL de fibrinogène humain et 3 mL de thrombine humaine).
- VeraSeal 10 mL (contenant 5 mL de fibrinogène humain et 5 mL de thrombine humaine).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasc, 2 - Parets del Vallès
08150 Barcelona - Espagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**AT/BE/BG/CY/EE/EL/ES/HR/HU/IE/LV/
LT/LU/MT/NL/RO/SI/SK**
Instituto Grifols, S.A.
Tel: +34 93 571 01 00

CZ
Grifols S.R.O.
Tel: +4202 2223 1415

DE
Grifols Deutschland GmbH
Tel: +49 69 660 593 100

DK/FI/IS/NO/SE
Grifols Nordic AB
Tel: +46 8 441 89 50

FR
Johnson & Johnson Medical S.A.S.
Tél: +33 (0)1 55 00 22 33

IT
Grifols Italia S.p.A.
Tel: +39 050 8755 113

PL
Grifols Polska Sp. z o. o.
Tel: +48 22 378 85 60

PT
Grifols Portugal, Lda.
Tel: +351 219 255 200

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Posologie et mode d'administration

L'utilisation de VeraSeal est restreinte aux chirurgiens expérimentés ayant été formés à l'utilisation de ce médicament.

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

La dose à appliquer dépend de différents facteurs (sans s'y limiter), à savoir : le type d'intervention chirurgicale, l'étendue de la surface à traiter et le mode d'application prévu, ainsi que le nombre d'applications.

L'application du produit doit être adaptée au cas par cas par le médecin traitant. Dans les essais cliniques, les doses individuelles varient généralement entre 0,3 et 12 mL. Pour d'autres interventions, des volumes plus élevés peuvent être nécessaires.

Le volume initial de produit à appliquer sur un site anatomique donné ou une surface cible doit être suffisant pour couvrir entièrement le site d'application prévu. VeraSeal doit être appliqué en couche mince. L'application peut être répétée si nécessaire.

Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Précautions particulières

Voie épilésionnelle uniquement. Ne pas appliquer par voie intravasculaire.

Des complications thromboemboliques engageant le pronostic vital peuvent survenir si le produit est appliqué accidentellement par voie intravasculaire.

Lors de l'utilisation d'embouts accessoires, le mode d'emploi des embouts doit être suivi.

Avant l'administration de VeraSeal, il convient de veiller à ce que les parties du corps en dehors de la zone d'application prévue soient suffisamment protégées (couvertes) afin de prévenir une adhérence des tissus sur des sites non souhaités.

VeraSeal doit être appliqué en couche mince. Une épaisseur excessive du caillot peut interférer avec l'efficacité du produit et avec le processus de cicatrisation de la plaie.

Mode d'emploi

Lire cette notice avant d'ouvrir l'emballage. Voir les illustrations à la fin de cette notice.

Manipulation de VeraSeal

VeraSeal est présenté en produit prêt à l'emploi dans des emballages stérilisés et doit être manipulé en utilisant une technique stérile dans des conditions aseptiques. Éliminer les boîtes endommagées car une restérilisation n'est pas possible.

Une vue d'ensemble des méthodes de décongélation et des conditions de conservation après la décongélation est présentée dans le tableau 1.

Tableau 1. Décongélation et conservation après la décongélation

Méthode de décongélation	Durée de décongélation en fonction de la présentation		Conditions de conservation après la décongélation
	Présentations 2 mL et 4 mL	Présentations 6 mL et 10 mL	
Au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C)	7 heures au minimum	10 heures au minimum	7 jours à une température comprise entre 2 °C et 8 °C (au réfrigérateur), dans l'emballage d'origine OU 24 heures à une température ne dépassant pas 25 °C, dans l'emballage d'origine
À une température comprise entre 20 °C et 25 °C	70 minutes au minimum	90 minutes au minimum	
Au bain-marie stérile (37 °C), seringues enveloppées dans le champ stérile	5 minutes au minimum Ne pas dépasser 10 minutes	5 minutes au minimum Ne pas dépasser 10 minutes	Utiliser immédiatement pendant l'intervention chirurgicale

- **Méthodes de décongélation à privilégier**

Décongélation au réfrigérateur

1. Sortir la boîte du congélateur et la placer au réfrigérateur pour décongélation à une température comprise entre 2 °C et 8 °C
pendant au moins 7 heures pour les présentations 2 mL et 4 mL,
pendant au moins 10 heures pour les présentations 6 mL et 10 mL.

Après décongélation, il n'est pas nécessaire de chauffer le produit pour l'utiliser.

Après décongélation, les solutions doivent être limpides à légèrement opalescentes et incolores à jaune clair. Ne pas utiliser des solutions troubles ou contenant des particules.

Décongélation à une température comprise entre 20 °C et 25 °C

Sortir la boîte du congélateur, l'ouvrir et sortir les deux plaquettes.

Placer la plaquette contenant l'applicateur double sur un plan de travail à une température comprise entre 20 °C et 25 °C jusqu'à ce que la colle de fibrine soit prête à être utilisée.

Décongeler la plaquette contenant les seringues préremplies VeraSeal à une température comprise entre 20 °C et 25 °C en suivant les étapes ci-dessous :

1. Placer la plaquette contenant le porte-seringue avec seringues préremplies sur un plan de travail à une température comprise entre 20 °C et 25 °C
pendant au moins 70 minutes pour les présentations 2 mL et 4 mL,
pendant au moins 90 minutes pour les présentations 6 mL et 10 mL.

Après décongélation, il n'est pas nécessaire de chauffer le produit pour l'utiliser.

Après décongélation, les solutions doivent être limpides à légèrement opalescentes et incolores à jaune clair. Ne pas utiliser des solutions troubles ou contenant des particules.

Conservation après la décongélation

Après la décongélation, le kit contenant le porte-seringue avec seringues préremplies VeraSeal et l'applicateur double peut être conservée avant utilisation pendant 7 jours au maximum au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C ou pendant 24 heures au maximum à une température ne dépassant pas 25 °C dans l'emballage d'origine fermé. Après ouverture des plaquettes, utiliser VeraSeal immédiatement et éliminer toute solution non utilisée.

Après décongélation, ne pas recongeler.

Instructions pour le transfert

1. Après décongélation, retirer la plaquette du plan de travail à une température comprise entre 20 °C et 25 °C ou du réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.
2. Ouvrir la plaquette et vérifier que les seringues préremplies VeraSeal sont complètement décongelées. Remettre le porte-seringue avec seringues préremplies VeraSeal à une deuxième personne pour transfert sur le champ stérile. L'extérieur de la plaquette ne doit pas entrer en contact avec le champ stérile. Voir figure 1.

• **Bain-marie stérile (décongélation rapide)**

Sortir la boîte du congélateur, l'ouvrir et sortir les deux plaquettes.

Placer la plaquette contenant l'applicateur double sur un plan de travail à une température comprise entre 20 °C et 25 °C jusqu'à ce que la colle de fibrine soit prête à être utilisée.

Décongeler les seringues préremplies VeraSeal enveloppées dans le champ stérile dans un bain-marie thermostaté stérile à une température de 37 °C ± 2 °C en suivant les étapes ci-dessous :

REMARQUE : après ouverture des plaquettes VeraSeal, le produit doit être utilisé immédiatement. Utiliser une technique stérile pour prévenir tout risque de contamination due à une manipulation incorrecte et suivre exactement les étapes ci-dessous. Ne pas retirer les capuchons Luer des seringues avant que la décongélation soit terminée et que l'applicateur double soit prêt à être fixé.

1. Ouvrir la plaquette et remettre le porte-seringue avec seringues préremplies VeraSeal à une deuxième personne pour transfert sur le champ stérile. L'extérieur de la plaquette ne doit pas entrer en contact avec le champ stérile. Voir figure 1.
2. Placer le porte-seringue avec seringues préremplies directement dans le bain-marie stérile en veillant à ce qu'il soit complètement immergé. Voir figure 2.
3. À 37 °C, le temps nécessaire est d'environ 5 minutes pour les présentations 2 mL, 4 mL, 6 mL et 10 mL, mais le produit ne doit pas être laissé à cette température pendant plus de 10 minutes. La température du bain-marie ne doit pas dépasser 39 °C.
4. Après décongélation, sécher le porte-seringue avec seringues préremplies à l'aide d'une compresse de gaze stérile.

Vérifier que les seringues préremplies VeraSeal sont complètement décongelées. Après décongélation, les solutions doivent être limpides à légèrement opalescentes et incolores à jaune clair. Ne pas utiliser des solutions troubles ou contenant des particules.

Utiliser VeraSeal immédiatement et éliminer toute solution non utilisée.

- **Instructions pour le branchement**

1. Ouvrir la plaquette et remettre l'applicateur double VeraSeal et deux embouts pulvérisateurs sans air supplémentaires à une deuxième personne pour transfert sur le champ stérile. L'extérieur de la plaquette ne doit pas entrer en contact avec le champ stérile.
2. Tenir le porte-seringue VeraSeal avec les capuchons Luer des seringues dirigés vers le haut. Voir figure 3.
3. Dévisser et éliminer les capuchons Luer des seringues de fibrinogène et de thrombine. Voir figure 3.
4. Tenir le porte-seringue avec les capuchons Luer dirigés vers le haut. Pour éliminer les bulles d'air présentes dans les seringues, tapoter doucement le côté du porte-seringue une ou deux fois tout en le tenant en position verticale et appuyer légèrement sur le piston pour expulser l'air. Voir figure 4.
5. Attacher l'applicateur double. Voir figure 5.
REMARQUE : ne pas appuyer sur le piston en attachant l'applicateur double ou avant l'utilisation prévue car les deux composants biologiques se mélangeraient prématurément dans l'embout pulvérisateur sans air en formant un caillot de fibrine empêchant l'application du produit. Voir figure 6.
6. Serrer les raccords Luer-lock et vérifier que l'applicateur double soit fixé fermement. Le dispositif est maintenant prêt à être utilisé.

- **Administration**

Appliquer VeraSeal en utilisant le porte-seringue et le piston fournis.

Appliquer VeraSeal en utilisant l'applicateur double fourni avec le produit. D'autres embouts d'applicateur avec marquage CE (incluant les dispositifs utilisés en chirurgie à ciel ouvert ou laparoscopique) destinés à un usage spécifique avec VeraSeal peuvent également être utilisés. En cas d'utilisation de l'applicateur double fourni, suivre les instructions ci-dessus pour le branchement. En cas d'utilisation d'autres embouts d'applicateur, suivre le mode d'emploi fourni avec les embouts.

Application par pulvérisation

1. Tenir l'applicateur double et le courber dans la position souhaitée. L'embout conservera sa forme.
2. Positionner l'embout pulvérisateur sans air à une distance d'au moins 2 cm du tissu cible. Exercer une pression ferme et régulière sur le piston pour pulvériser la colle de fibrine. Augmenter la distance en conséquence pour obtenir la couverture souhaitée de la zone cible.
3. Si l'application est arrêtée pour une quelconque raison, changer l'embout pulvérisateur sans air avant de reprendre l'application car un caillot peut se former à l'intérieur de l'embout pulvérisateur sans air. Pour changer l'embout pulvérisateur sans air, retirer le dispositif du patient et dévisser l'embout pulvérisateur sans air. Voir figure 7. Placer l'embout pulvérisateur sans air usagé à distance des embouts de rechange. Nettoyer l'extrémité de l'applicateur à l'aide d'une compresse de gaze stérile sèche ou humide. Brancher ensuite un nouvel embout pulvérisateur sans air fourni dans la boîte et vérifier qu'il soit fixé fermement avant l'utilisation.
REMARQUE : le voyant rouge ne sera pas visible si l'embout pulvérisateur sans air est branché correctement. Voir figure 8.
REMARQUE : ne pas continuer à appuyer sur le piston pour essayer d'éliminer le caillot de fibrine dans l'embout pulvérisateur sans air, sinon l'applicateur peut devenir inutilisable.
REMARQUE : ne pas découper l'applicateur double pour éviter d'exposer le câble interne.

Application en goutte à goutte

1. Retirer l'embout pulvérisateur sans air de l'embout de pulvérisation et de goutte à goutte en le dévissant. Voir figure 7.
2. Tenir l'embout de goutte à goutte et le courber dans la position souhaitée. L'embout conservera sa forme.
3. Pendant l'application en goutte à goutte, maintenir l'extrémité de l'embout de goutte à goutte le plus près possible de la surface du tissu, sans toucher le tissu pendant l'application.
4. Déposer les gouttes l'une après l'autre sur la surface à traiter. Pour éviter une coagulation non contrôlée, laisser les gouttes se détacher l'une de l'autre et de l'extrémité de l'embout de goutte à goutte.

REMARQUE : ne pas rebrancher un embout de goutte à goutte usagé après l'avoir retiré de l'adaptateur ; sinon, un caillot peut se former à l'intérieur de l'embout et l'applicateur peut devenir inutilisable.

- **Élimination**

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



Figure 1

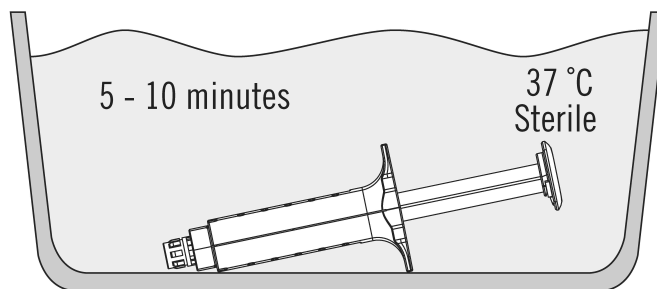


Figure 2

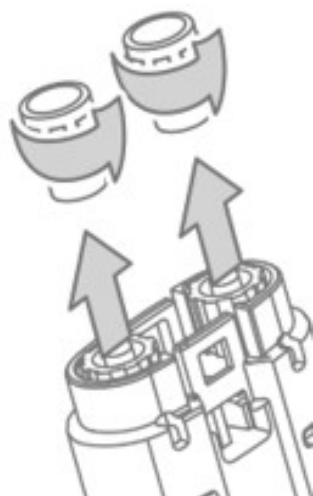


Figure 3

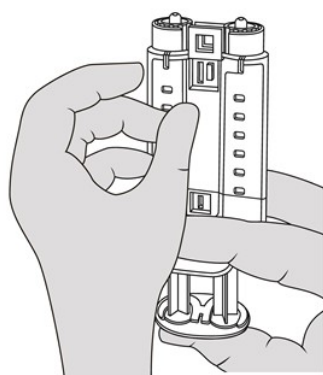


Figure 4

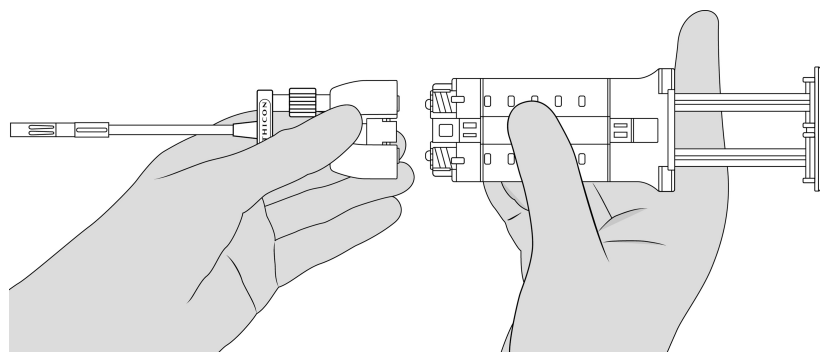


Figure 5

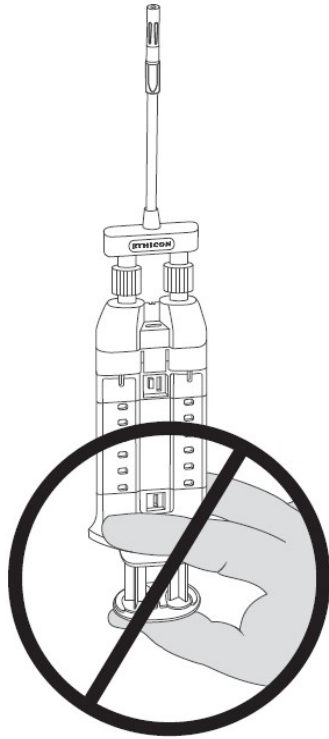


Figure 6

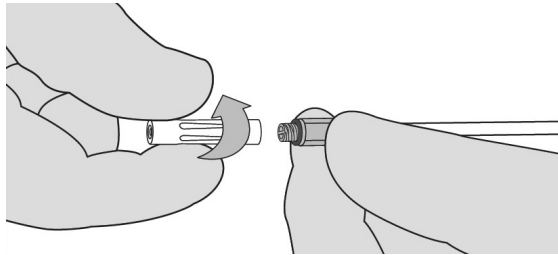


Figure 7

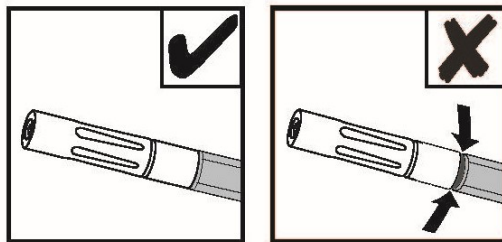


Figure 8