

# NOTE D'INFORMATION THERAPEUTIQUE DESTINEE AU PRESCRIPTEUR

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**Bactériophages anti-*Staphylococcus aureus* PP1493, solution injectable**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient une solution injectable stérile de bactériophages anti-*Staphylococcus aureus* PP1493 à une concentration de  $10^{10}$  PFU (plaque forming unit) dans 1 mL de solution tampon

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable pour application locale ou injection *in situ*

Solution stérile incolore et limpide

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Les bactériophages anti-*Staphylococcus aureus* sont indiqués chez l'adulte et l'adolescent dans le traitement des infections osseuses et ostéoarticulaires graves documentées à *Staphylococcus aureus*, lorsque le pronostic vital ou fonctionnel est engagé, et en situation d'impasse thérapeutique, en application locale ou en injection *in situ*.

Voir rubrique 4.2.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

#### **Posologie**

Le ou les flacons de bactériophages\* seront mélangés à part égale et administrés dilués dans une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9% jusqu'à un volume de 50 mL, ou non dilués en cas de rechute infectieuse après un premier traitement par bactériophage, selon le traitement prescrit par le médecin compte tenu de l'avis collégial requis issu de centres de référence des infections ostéo-articulaires complexes (CRIOAC).

La concentration de bactériophages finale administrée est donc comprise entre  $10^8$  et  $10^{10}$  PFU/mL.

\*Il est attendu que les bactériophages anti-*Staphylococcus aureus* PP1493 et PP1815 soient administrés ensemble pour éviter le développement d'une résistance. Cependant, si un seul de ces deux bactériophages est actif, il pourrait être administré isolément à titre exceptionnel et sur la base d'une collégialité.

#### Populations particulières

##### *Personnes âgées*

Aucun ajustement posologique n'est requis pour les patients âgés de plus de 65 ans.

##### *Insuffisance rénale*

Aucune donnée n'est disponible.

##### *Insuffisance hépatique*

Aucune donnée n'est disponible.

##### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité des bactériophages anti-*Staphylococcus aureus* PP1493 et PP1815 chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Cependant au regard d'une efficacité et d'une tolérance attendues comparables à celles des adultes, ces bactériophages peuvent être utilisés chez les adolescents selon une collégialité.

### **Mode d'administration**

La posologie et le mode d'administration reposent sur les données issues de l'utilisation des bactériophages dans un cadre compassionnel. Ces informations sont fournies à titre indicatif en l'absence de données issues d'essais cliniques.

Le mode d'administration et le volume de la solution de bactériophages à administrer seront déterminés en tenant compte de la localisation et de la taille de l'infection à traiter.

#### ○ **Utilisation combinée des bactériophages PP1493 avec les bactériophages PP1815**

Les bactériophages PP1493 doivent être utilisés en association avec les bactériophages PP1815 sous réserve d'une activité confirmée sur la bactérie responsable de l'infection pour limiter le risque de résistance, selon les modalités suivantes : Prélever 1 mL de chaque flacon de bactériophages, et mettre ces 2 mL dans une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9% pour un volume final allant de 5 mL à 50 mL selon l'indication.

Une utilisation des solutions de bactériophages PP1493 et PP1815 non diluées peut être envisagée pour une injection intra-articulaire sous échographie, en cas de rechute infectieuse après un premier traitement par bactériophages dans la seule indication des infections sur prothèse de hanche ou de genou.

Les modalités de préparation pour une administration des solutions de bactériophages PP1493 et PP1815 diluées ou non diluées, sont précisées ci-après selon l'indication :

#### • Infection sur prothèse de hanche ou de genou

- Arthrostomie (DAIR / Debridement Antibiotics and Implant Retention) : Administration de 1 mL de la solution de bactériophages PP1493 ( $10^{10}$  PFU/mL) à associer à 1 mL de la solution de bactériophages PP1815 ( $10^{10}$  PFU/mL), et dilution de ces 2 mL dans une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9% pour un volume final de 30 mL après débridement et lavage.
  - Soit une concentration finale après dilution de  $3,3 \times 10^8$  PFU/mL de la solution de bactériophages PP1493 (concentration identique pour la solution de bactériophages PP1815)
- Arthroscopie : Administration de 1 mL de la solution de bactériophages PP1493 ( $10^{10}$  PFU/mL) à associer à 1 mL de la solution de bactériophages PP1815 ( $10^{10}$  PFU/mL), et dilution de ces 2 mL dans une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9% pour un volume final de 5 à 20 mL après débridement et lavage.
  - Soit une concentration finale après dilution de  $2 \times 10^9$  PFU/mL à  $5 \times 10^8$  PFU/mL de la solution de bactériophages PP1493 (concentration identique pour la solution de bactériophages PP1815)
- Injection intra-articulaire sous échographie de 1 mL de la solution de bactériophages PP1493 ( $10^{10}$  PFU/mL), à associer à 1 mL de la solution de bactériophages PP1815 ( $10^{10}$  PFU/mL), et dilution de ces 2 mL dans une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9% pour un volume final de 5 à 10 mL.
  - Soit une concentration finale après dilution de  $2 \times 10^9$  PFU/mL à  $1 \times 10^9$  PFU/mL de la solution de bactériophages PP1493 (concentration identique pour la solution de bactériophages PP1815)

En cas de rechute infectieuse après un premier traitement par bactériophages, la solution de bactériophages PP1493 et PP1815 peut être administrée non diluée. Dans ce cas, administrer directement 1 mL de la solution de bactériophages PP1493, associé à 1 mL de la solution de bactériophages PP1815.

- Soit une concentration finale inchangée de  $10^{10}$  PFU/mL de la solution de bactériophages PP1493 (concentration identique pour la solution de bactériophages PP1815)

#### • Ostéite

- Administration de 1 mL de la solution de bactériophages PP1493 ( $10^{10}$  PFU/mL) à associer à 1 mL de la solution de bactériophages PP1815 ( $10^{10}$  PFU/mL), et dilution de ces 2 mL dans une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9% pour un volume final pouvant aller jusqu'à 50 mL à adapter selon la taille du foyer infectieux.
  - Soit une concentration finale maximale de  $2 \times 10^8$  PFU/mL de la solution de bactériophages PP1493 (concentration identique pour la solution de bactériophages PP1815)

○ **A titre exceptionnel, utilisation des seuls bactériophages PP1493**

Si seuls les bactériophages PP1493 sont actifs sur la bactérie responsable de l'infection, ils pourront être administrés isolément à titre exceptionnel en l'absence de prise en charge alternative disponible et à l'issue d'une démarche collégiale.

Dans ce cas, les modalités d'utilisation sont les suivantes : 1 mL de la solution de bactériophages PP1493 est à diluer dans une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9% pour un volume final allant de 5 mL à 50 mL, selon l'indication.

Une utilisation de la solution de bactériophages PP1493 non diluée peut être envisagée pour une injection intra-articulaire sous échographie, en cas de rechute infectieuse après un premier traitement par bactériophages dans la seule indication des infections sur prothèse de hanche ou de genou.

Les modalités de préparation pour une administration de la solution de bactériophages PP1493 diluée ou non diluée, telles que mentionnées ci-dessus, s'appliquent à l'exception de l'association au bactériophage PP1815.

Pour les instructions concernant la préparation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

#### **4.3. Contre-indications**

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

#### **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.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

#### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

##### **Grossesse**

Aucune donnée chez l'animal ou chez l'Homme n'est disponible. Compte tenu du mécanisme d'action des bactériophages ciblant spécifiquement des bactéries, il n'est pas attendu d'impact néfaste sur le déroulement de la grossesse. Par mesure de précaution, l'utilisation de ce produit pendant la grossesse doit être envisagée seulement si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques potentiels pour la mère et le fœtus.

##### **Allaitement**

Aucune donnée chez l'animal ou chez l'Homme n'est disponible. Bien qu'il n'existe aucune étude relative à l'allaitement, aucun risque n'est attendu chez les nouveau-nés/nourrissons allaités.

##### **Fertilité**

Aucune donnée chez l'animal ou chez l'Homme n'est disponible. Compte tenu du mécanisme d'action des bactériophages ciblant spécifiquement des bactéries, il n'est pas attendu d'impact néfaste sur la fertilité.

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

Sans objet.

#### **4.8. Effets indésirables**

Le profil de tolérance des bactériophages anti-*Staphylococcus aureus* PP1493 utilisés en association avec les bactériophages anti-*Staphylococcus aureus* PP1815 ne peut être documenté qu'au travers de leur utilisation au niveau national dans de rares cas cliniques qui n'ont pas fait émerger d'alerte en termes de sécurité d'emploi.

De façon générale sur les bactériophages, on dispose de peu de données cliniques publiées permettant de documenter leur profil de sécurité.

### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté à l'aide de la fiche de déclaration des effets indésirables disponible dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (cf. Fiche D3 du Protocole d'Utilisation Thérapeutique).

#### **4.9. Surdosage**

Aucune donnée n'est disponible.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : non encore attribuée, code ATC : non encore attribué**

#### **Mécanisme d'action**

Les bactériophages sont des virus naturels capables de diminuer la charge bactérienne et d'éliminer certaines bactéries pathogènes responsables d'infections. Les bactériophages détruisent au cours d'un cycle lytique les bactéries dans lesquelles ils pénètrent et se multiplient. Chaque phage est spécifique d'une sous-population au sein d'une espèce bactérienne.

Seuls les bactériophages lytiques, tels que les bactériophages anti-*Staphylococcus aureus* PP1493 et les bactériophages anti-*Staphylococcus aureus* PP1815 produits par Pherecydes-Pharma, sont utilisés en thérapeutique.

#### **Efficacité clinique**

Aucune donnée issue d'étude clinique menée avec les bactériophages anti-*Staphylococcus aureus* PP1493 utilisés en association avec les bactériophages anti-*Staphylococcus aureus* PP1815 n'est disponible. Seules des données observationnelles issues de rares cas cliniques traités par ces bactériophages au niveau national sont disponibles, dont certains rapportant une évolution favorable, sans pouvoir être en mesure de déterminer le niveau de contribution des bactériophages de par la nature descriptive des données et les autres interventions dans la prise en charge globale du patient.

#### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Aucune donnée n'est disponible.

#### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Deux études de tolérance locale et de toxicité ont été menées avec les bactériophages anti-*Staphylococcus aureus* produits par Pherecydes Pharma :

1- Etude de tolérance locale et de toxicité par administration intramusculaire et intraveineuse des bactériophages PP1493, PP1815 et PP1957 chez la souris. Dans cette étude non BPL (Bonnes Pratiques de Laboratoire), deux doses ont été testées,  $1,0 \times 10^6$  PFU/souris et  $3,45 \times 10^8$  PFU/souris administrées en intramusculaire et en intraveineuse. 5 souris par dose et par voie d'administration ont été étudiées.

Une surveillance et une courbe de poids ont été réalisées le jour même et le lendemain de l'injection intramusculaire. Pour les souris ayant reçu une injection par voie intraveineuse, la surveillance et le suivi du poids ont été réalisés quotidiennement pendant 7 jours post-injection. Aucun signe apparent de toxicité n'a été observé chez les animaux y compris dans le groupe ayant reçu la plus forte concentration de phages. Leur poids n'a pas varié de manière significative.

2- Etude de tolérance locale et de toxicité par administration sous-cutanée et intraveineuse des bactériophages PP1493, PP1815 et PP1957 et solution de DPBS (Dulbecco's Phosphate-Buffered Saline solution) chez 14 minicochons pendant 21 jours.

Les résultats montrent que l'administration de bactériophages n'a pas d'impact sur les signes cliniques, le poids, la consommation de nourriture, les prélèvements sanguins et urinaires, et l'histologie des organes. Cette étude a démontré une bonne tolérance locale et systémique des bactériophages PP1493 et PP1815.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Chlorure de potassium (KCl), phosphate de potassium monobasique ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ), chlorure de sodium (NaCl), phosphate de sodium dibasique ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ), eau pour préparations injectables (PPI)

### 6.2. Incompatibilités

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

### 6.3. Durée de conservation

Durée conservation : 9 mois

### 6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)

Ne pas congeler.

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

Une fois la solution reconstituée (solution de bactériophages PP1493 associée à la solution de bactériophages PP1815, voire exceptionnellement solution de bactériophages PP1493 administrée isolément, diluée(s) dans une solution stérile de chlorure de sodium à 0.9%), une utilisation immédiate est recommandée.

Toutefois, la stabilité de l'activité biologique des bactériophages en cours d'utilisation a été démontrée pendant 5 jours à 2°C-8°C et à 12 heures à 25°C. D'un point de vue microbiologique, sauf si la méthode de dilution prévient tout risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur

### 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de type I de 3 mL avec un bouchon en caoutchouc bromobutyle, bague en aluminium contenant 1 mL de solution stérile.

Chaque boîte contient un flacon.

### 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

**Chaque flacon est à usage unique**

**Ne pas agiter le flacon avant utilisation**

#### Préparation

Les bactériophages peuvent être prélevés à l'aide d'une seringue et d'une aiguille stériles dans le flacon en verre. Une prise d'air (constituée d'une aiguille et d'un filtre hydrophobe) peut être également utilisée. Selon la voie d'administration et l'indication thérapeutique, les solutions de bactériophages peuvent être diluées dans une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9% et un conditionnement est à définir par le clinicien selon les indications.

Afin de préserver la stérilité des solutions, il est recommandé de manipuler les préparations dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

Quelques précisions sur le matériel préconisé :

- Des seringues en polypropylène sont préconisées  
En effet, les études de compatibilité et stabilité réalisées sur l'infectivité des bactériophages (titration) pour des solutions de bactériophages diluées individuelles et combinées ont été réalisées sur des seringues en polypropylène (10 mL et 50 mL).

- Si le pharmacien souhaite réaliser une filtration stérilisante des solutions de bactériophages, seuls les filtres en PES (PolyEtherSulfone) à 0,2µm doivent être utilisés (les filtres en cellulose sont à proscrire car il y a un risque d'absorption des bactériophages sur la cellulose).

### **Elimination**

Les déchets générés par l'étape de préparation (flacons de solutions de bactériophages...) sont traités via la filière de déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés (DASRI).  
Il n'est pas nécessaire de les stériliser avant élimination.

## **7. TITULAIRE DES DROITS D'EXPLOITATION**

### **PHERECYDES PHARMA**

22 Boulevard Benoni Goullin  
44200 NANTES  
FRANCE

### **Exploitant**

### **INTSEL CHIMOS**

1 Rue Royale  
162 Bureaux de la Colline  
92210 SAINT-CLOUD  
FRANCE

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à réserve hospitalière après validation par un avis collégial issu de centres de référence des infections ostéo-articulaires complexes (CRIOAC)