

NOTICE DESTINEE AU PATIENT

Dénomination du médicament

Bactériophages anti-*Staphylococcus aureus* PP1493, solution injectable

Bactériophages anti-*Staphylococcus aureus* PP1815, solution injectable

Encadré

- Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), son utilisation est soumise à une Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC) et à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de santé (ANSM), concernant notamment les effets gênants qu'il peut provoquer.
- Lisez attentivement cette notice avant de prendre ce médicament : elle contient des informations importantes pour votre traitement.
- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait lui être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, ou votre pharmacien ou votre infirmier/ère. 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 les bactériophages anti-*Staphylococcus aureus* et dans quels cas sont-ils utilisés ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser les bactériophages anti-*Staphylococcus aureus*?
3. Comment utiliser les bactériophages anti-*Staphylococcus aureus* ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver les bactériophages anti-*Staphylococcus aureus*?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. QU'EST-CE QUE LES BACTERIOPHAGES ANTI-STAPHYLOCOCCUS AUREUS ET DANS QUELS CAS SONT-ILS UTILISES ?

Classe pharmacothérapeutique - code ATC : non encore attribué.

Les bactériophages sont des virus naturels capables d'attaquer et de détruire certaines bactéries pathogènes responsables d'infections.

Ceux qui vous seront administrés sont spécifiques de la bactérie responsable de l'infection dont vous souffrez, c'est-à-dire *Staphylococcus aureus*.

PP1493 : Chaque flacon contient 1 mL d'une solution injectable stérile d'un seul bactériophage anti-*Staphylococcus aureus* PP1493 à une concentration de 10^{10} PFU (plaque forming unit).

PP1815 : Chaque flacon contient 1 mL d'une solution injectable stérile d'un seul bactériophage anti-*Staphylococcus aureus* PP1815 à une concentration de 10^{10} PFU (plaque forming unit).

Les bactériophages anti-*Staphylococcus aureus* sont indiqués chez l'adulte et l'adolescent dans le traitement d'infections osseuses et ostéo-articulaires graves et difficiles à traiter, après avis spécialisé.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER LES BACTERIOPHAGES ANTI-STAPHYLOCOCCUS AUREUS?

N'utilisez jamais de bactériophages anti-Staphylococcus aureus:

-si vous êtes allergique aux bactériophages anti-Staphylococcus aureus ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser les bactériophages anti-Staphylococcus aureus.

Enfants et adolescents

La sécurité et l'efficacité des bactériophages anti-Staphylococcus aureus 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 après avis spécialisé.

Autres médicaments et bactériophages anti-Staphylococcus aureus

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 ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Il n'existe pas d'informations sur la sécurité d'utilisation des bactériophages anti-Staphylococcus aureus pendant la grossesse et l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Sans objet.

Les bactériophages anti-Staphylococcus aureus contiennent du chlorure de potassium, du phosphate monopotassique, du chlorure de sodium, du phosphate disodique dodécahydraté, du polysorbate 80, de l'eau pour préparations injectables, de l'acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH).

3. COMMENT UTILISER LES BACTERIOPHAGES ANTI-STAPHYLOCOCCUS AUREUS ?

Le mode d'administration et la quantité de solution de bactériophages à utiliser seront déterminés par l'équipe médicale compte tenu de votre infection.

Il est attendu que deux types de bactériophages anti-Staphylococcus aureus, PP1493 et PP1815, vous soient administrés ensemble pour éviter le développement d'une résistance. Cependant, si un seul de ces deux bactériophages est actif, le médecin qui vous prend en charge pourra décider à titre exceptionnel et dans le cadre d'une collégialité qu'il vous soit administré isolément.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

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

A ce jour, on dispose de peu de données cliniques avec les bactériophages permettant de documenter leur profil de sécurité d'emploi.

Quelques cas d'effets indésirables (fièvre, inflammation du foie) ont été rapportés lors de l'administration des bactériophages dans une veine (voie intraveineuse) dans le cadre d'accès compassionnels.

Par ailleurs, des cas d'anomalies du bilan sanguin indiquant un dysfonctionnement du foie ont été décrits dans la littérature scientifique après administration de bactériophages par voie intraveineuse ou intraarticulaire.

Aussi, votre médecin pourra être amené à vous prescrire des examens biologiques pour contrôler le fonctionnement de votre foie.

En cas de fièvre, de frissons pendant une administration de bactériophages par voie intraveineuse, le traitement par bactériophages pourra être administré plus lentement ou être arrêté.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. 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 – Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER LES BACTERIOPHAGES ANTI-STAPHYLOCOCCUS AUREUS?

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le flacon après EXP.

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 ou PP1815 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.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des signes de détérioration par exemple des particules ou une coloration anormale.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient la solution de bactériophages anti-Staphylococcus aureus

- PP1493 :
 - La substance active correspond à des bactériophages anti-Staphylococcus aureus PP1493.
 - Chaque flacon contient 1 mL d'une solution injectable stérile d'un seul bactériophage anti-Staphylococcus aureus PP1493 à une concentration de 10^{10} PFU (plaque forming unit).

OU

- PP1815 :
 - La substance active correspond à des bactériophages anti-Staphylococcus aureus PP1815.
 - Chaque flacon contient 1 mL d'une solution injectable stérile d'un seul bactériophage anti-Staphylococcus aureus PP1815 à une concentration de 10^{10} PFU (plaque forming unit).

Les excipients sont : chlorure de potassium, phosphate monopotassique, chlorure de sodium, phosphate disodique dodécahydraté, polysorbate 80, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

Comment se présente la solution de bactériophages anti-Staphylococcus aureus et contenu de l'emballage extérieur

La solution injectable de bactériophages anti-Staphylococcus aureus est incolore, stérile et limpide présentée dans un flacon en verre de 3 mL.

Chaque boîte contient 1 flacon.

Titulaire des droits d'exploitation

Phagenix
60 avenue Rockefeller
Bâtiment Bioserra
69008 LYON

Exploitant

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

Autres

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Mode d'administration

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.

Le ou les bactériophages sont des solutions injectables pour administration intra-lésionnelle ou intra-articulaire. Ils peuvent à titre exceptionnel être administrés par voie intraveineuse.

- **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 administration intra-lésionnelle ou intra-articulaire 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**

- Arthrotomie (DAIR / Debridment Antibiotics and Implant Retention) : Administration de 1 mL de la solution de bactériophages PP1493 à associer à 1 mL de la solution de bactériophages PP1815, 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.
- Arthroscopie : Administration de 1 mL de la solution de bactériophages PP1493 à associer à 1 mL de la solution de bactériophages PP1815 , 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.
- Injection intra-articulaire sous échographie de 1 mL de la solution de bactériophages PP1493, à associer à 1 mL de la solution de bactériophages PP1815, 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.

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,

- **Ostéite**

- Administration de 1 mL de la solution de bactériophages PP1493 à associer à 1 mL de la solution de bactériophages PP1815, 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.

Les modalités de préparation pour une administration par voie intraveineuse :

- Administration de 1 mL de la solution de bactériophages PP1493 à associer à 1 mL de la solution de bactériophages PP1815 , 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.

- **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 pour administration intra-lésionnelle ou intra-articulaire, ou à titre exceptionnel par voie intraveineuse, 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, s'appliquent à l'exception de l'association aux bactériophages PP1815.

- **A titre exceptionnel, utilisation des seuls bactériophages PP1815**

Si **seuls** les bactériophages PP1815 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 PP1815 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 pour administration intra-lésionnelle ou intra-articulaire, ou à titre exceptionnel par voie intraveineuse, selon l'indication.

Une utilisation de la solution de bactériophages PP1815 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 PP1815 diluée ou non diluée, s'appliquent à l'exception de l'association aux bactériophages PP1493.

Le tableau ci-dessous permet de visualiser la concentration finale administrée, prenant en compte la teneur (1×10^{10} PFU/mL) et les dilutions appliquées :

Volume final	Concentration minimale (PFU/mL)	
	1 phage administré	2 phages administrés
5 mL	2×10^9	4×10^9
10 mL	1×10^9	2×10^9
20 mL	5×10^8	1×10^9
30 mL	3×10^8	7×10^8
50 mL	2×10^8	4×10^8

Note : Une administration par voie intraveineuse d'1 phage à 1×10^{10} PFU/mL permet d'obtenir une concentration de phages dans un volume de sang de 3,5 L, de 3×10^6 PFU/mL, et de 6×10^6 PFU/mL si 2 phages sont administrés.

Instructions concernant la préparation du médicament

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 également être 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.

La solution reconstituée peut être conservée avant administration dans des seringues en polypropylène ou des poches pour perfusion en polyoléfine.

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 et des poches pour perfusion en polyoléfine 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) et des poches pour perfusion en polyoléfine (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.