

NOTE D'INFORMATION THERAPEUTIQUE DESTINEE AU PRESCRIPTEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Bactériophages anti-*Staphylococcus aureus* PP1493, solution injectable

Bactériophages anti-*Staphylococcus aureus* PP1815, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (intra-lésionnelle, intra-articulaire, intraveineuse)

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 ostéo-articulaires graves documentées à *Staphylococcus aureus*, lorsque le pronostic vital ou fonctionnel est engagé, et en situation d'impasse thérapeutique.
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 pour administration intra-lésionnelle ou intra-articulaire, ou non dilués en cas de rechute infectieuse après un premier traitement par bactériophage, selon le traitement prescrit par le médecin.

Les modalités d'administration doivent être actées dans le cadre de la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) nationale IOA « phagothérapie et autres thérapies antibactériennes non conventionnelles » confiée au centre de référence des infections ostéo-articulaires complexes (CRIOAC) des Hospices Civils de Lyon (HCL).

*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.

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.

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.

Augmentations des enzymes hépatiques :

De rares cas d'augmentation transitoire des transaminases ont été rapportés dans la littérature scientifique après administration de bactériophages.

Un cas de cholestase hépatique avec augmentation des phosphatases alcalines, transaminases et gamma-GT a été rapporté au cours de l'accès compassionnel. Ces augmentations se sont résolues après l'arrêt de la phagothérapie (voir rubrique 4.8).

Par mesure de précaution, la fonction hépatique doit être contrôlée avant et après traitement.

Manifestations en lien avec l'administration par voie intraveineuse :

En cas de réaction liée à la perfusion (fièvre, frissons,...), il est recommandé d'interrompre le traitement ou de diminuer la vitesse de perfusion (voir rubrique 4.8).

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 international dans des essais cliniques et de leur utilisation en usage compassionnel. De façon générale, on dispose de peu de données cliniques publiées sur les bactériophages permettant de documenter leur profil de sécurité.

Il a été rapporté au cours de l'accès compassionnel au niveau national :

- Un cas de cholestase hépatique après l'administration de bactériophages par voie intraveineuse, résolutif après arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).
- Un cas de réaction à la perfusion (fièvre) survenue après l'administration intraveineuse de bactériophages d'évolution favorable, et non récidivant après une augmentation notable de la durée de perfusion (sur plusieurs heures) (voir rubrique 4.4).

Il a été rapporté dans la littérature :

Des cas d'augmentation transitoire et réversible des transaminases après administration de bactériophages par voie intraveineuse ou articulaire.

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 (Voir 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 Phagenix, 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 à ce stade pour évaluation. 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 Phagenix :

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

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

12 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 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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

PP1493 : Flacon en verre de type I (3 mL) avec un bouchon en caoutchouc bromobutyle, bague en aluminium contenant 1 mL de solution injectable stérile de bactériophages anti-*Staphylococcus aureus* PP1493.

PP1815 : Flacon en verre de type I (3 mL) avec un bouchon en caoutchouc bromobutyle, bague en aluminium contenant 1 mL de solution injectable stérile de bactériophages anti-*Staphylococcus aureus* PP1815.

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 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

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

Phagenix

60 avenue Rockefeller
Bâtiment Bioserra
69008 LYON
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 avec validation de la demande d'AAC dans le cadre de la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) nationale IOA « phagothérapie et autres thérapies antibactériennes non conventionnelles » confiée au centre de référence des infections ostéo-articulaires complexes (CARIOAC) des Hospices Civils de Lyon (HCL) conformément à la NOTE D'INFORMATION N°DGOS/PF2/2023/16 du 9 février et à la NOTE D'INFORMATION N°DGOS/RI2/2025/18 du 12 février 2025 relative à la labellisation intercurrente de deux centres correspondants et à la reconduction d'une mission au sein des centres de référence des infections ostéo-articulaires complexes