

NOTE D'INFORMATION THERAPEUTIQUE DESTINEE AU PRESCRIPTEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Bactériophages anti-*Pseudomonas aeruginosa* PP1450, solution injectable

Bactériophages anti-*Pseudomonas aeruginosa* PP1777, solution injectable

Bactériophages anti-*Pseudomonas aeruginosa* PP1792, solution injectable

Bactériophages anti-*Pseudomonas aeruginosa* PP1797, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

PP1450 : Chaque flacon contient 1 mL d'une solution injectable stérile d'un seul bactériophage anti-*Pseudomonas aeruginosa* PP1450 à une concentration de 10^{10} PFU (plaque forming unit)/mL.

PP1777 : Chaque flacon contient 1 mL d'une solution injectable stérile d'un seul bactériophage anti-*Pseudomonas aeruginosa* PP1777 à une concentration de 10^{10} PFU (plaque forming unit) / mL.

PP1792 : Chaque flacon contient 1 mL d'une solution injectable stérile d'un seul bactériophage anti-*Pseudomonas aeruginosa* PP1792 à une concentration de 10^{10} PFU (plaque forming unit) / mL.

PP1797 : Chaque flacon contient 1 mL d'une solution injectable stérile d'un seul bactériophage anti-*Pseudomonas aeruginosa* PP1797 à une concentration de 10^{10} PFU (plaque forming unit) / mL.

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-*Pseudomonas aeruginosa* sont indiqués chez l'adulte et l'adolescent dans le traitement des infections osseuses et ostéo-articulaires graves documentées à *Pseudomonas aeruginosa*, 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 plusieurs bactériophages anti-*Pseudomonas aeruginosa* PP1450, PP1777, PP1792 et PP1797 soient administrés ensemble pour éviter le développement d'une résistance. Cependant, si un seul de ces quatre 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-*Pseudomonas aeruginosa* PP1450, PP1777, PP1792 et PP1797 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.

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 PP1450, PP1777, PP1792 et PP1797 :**

Les bactériophages PP1450, PP1777, PP1792 et PP1797 doivent être utilisés en association 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 4 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 PP1450, PP1777, PP1792 et PP1797 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.

Il est important de noter que certains phages peuvent ne pas être administrées au patient. En effet, en l'absence d'activité démontrée d'un ou plusieurs phages sur la bactérie responsable de l'infection, celle(s)-ci peut/pourront être absente(s) de la solution administrée au patient à la suite d'une décision collégiale des professionnels en charge du traitement.

Les modalités de préparation pour administration intra-lésionnelle ou intra-articulaire des solutions de bactériophages PP1450, PP1777, PP1792 et PP1797 diluées ou non diluées, sont précisées ci-après selon l'indication :

• Infection sur prothèse de hanche ou de genou :

- Arthrotomie (DAIR / Debridement Antibiotics and Implant Retention) : Administration de 1 mL de la solution de chaque bactériophage à administrer et dilution de ces 1 à 4 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 chaque bactériophage à administrer et dilution de ces 1 à 4 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 chaque bactériophage à administrer et dilution de ces 1 à 4 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 PP1450, PP1777, PP1792 et PP1797 peut être administrée non diluée. Dans ce cas, administrer directement 1 mL de la solution de chaque bactériophage à administrer.

- **Ostéite**

Administration de 1 mL de la solution de chaque bactériophage à administrer et dilution de ces 1 à 4 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 chaque bactériophage à administrer et dilution de ces 1 à 4 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.

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	3 phages administrés	4 phages administrés
5 mL	2×10^9	4×10^9	6×10^9	8×10^9
10 mL	1×10^9	2×10^9	3×10^9	4×10^9
20 mL	5×10^8	10×10^8	15×10^8	20×10^8
30 mL	3×10^8	7×10^8	10×10^8	13×10^8
50 mL	2×10^8	4×10^8	6×10^8	8×10^8

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, de 6×10^6 PFU/mL si 2 phages sont administrés, 9×10^6 PFU/mL pour trois phages administrés et enfin $1,2 \times 10^7$ PFU/mL pour les 4 phages administrés conjointement.

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.

Réactions immunologiques :

En raison de la potentielle présence de protéines de la cellule hôte (HCP) à des teneurs résiduelles (ordre du $\mu\text{g/mL}$), une surveillance clinique du patient après administration est recommandée, en particulier après administration intraveineuse, afin de détecter tout effet indésirable d'origine immunologique.

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-*Pseudomonas aeruginosa* PP1450, PP1777, PP1792 et PP1797 utilisés en association 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.

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

- 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-*Pseudomonas aeruginosa* PP1450, PP1777, PP1792 et PP1797 produits par PHAGENIX, sont utilisés en thérapeutique.

Efficacité clinique

Aucune donnée issue d'étude clinique menée avec les bactériophages anti-*Pseudomonas aeruginosa* PP1450, PP1777, PP1792 et PP1797 utilisés en association 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 toxicologie générale ont été menées avec les bactériophages anti-*Pseudomonas aeruginosa* produits par PHAGENIX selon les Bonnes pratiques de Laboratoires (BPL) :

- 1- Etude de toxicologie générale par administration intraveineuse en bolus lent des bactériophages PP1450, PP1777, PP1792 et PP1797 chez le chien. Dans cette étude, la dose de $1,43 \times 10^9$ PFU/kg/jour a été administrée pendant 14 jours. Aucun effet secondaire lié aux phages ni de changement macroscopique ou microscopique lié aux phages n'a été observé et les administrations ont été bien tolérées localement (site d'injection).
- 2- Etude de toxicologie générale par administration en bolus lent des bactériophages PP1450, PP1777, PP1792 et PP1797 chez le rat. Dans cette étude, la dose de 1×10^{10} PFU/kg/jour a été administrée pendant 14 jours. Une bonne tolérance locale a été observée au site d'injection avec toutefois des signes d'inflammation d'incidence et de sévérité similaire entre animaux traités et contrôles et considérés comme étant reliée à la procédure d'injection. Une bonne tolérance a été observée avec des effets minimes et réversibles sur l'hématologie et la chimie clinique. Les données hématologiques montrent des changements non toxiques, réversibles minimes. Ces changements sont :
 - Baisse minime du nombre de globules rouges,
 - Augmentation minime du nombre de réticulocytes
 - Augmentation de l'incidence de l'hématopoïèse extra médullaire de la rate chez certains animaux (10/20).

Les changements hématologiques ne sont pas considérés comme néfastes au vu de leur faible ampleur.

Selon les analyses, ces changements disparaissent une semaine après l'arrêt du traitement (J22).

Les analyses histopathologiques ont mis en évidence une augmentation minimale à moyenne de la cellularité de la pulpe blanche de la rate avec une récupération partielle après 7 jours sans traitement. Les changements hématologiques associés aux analyses histopathologiques sont considérés comme indicatif d'une réponse immune humorale potentielle. Les résultats obtenus chez l'animal ne sont pas des données complètement représentatives de la réponse attendue chez l'homme. Ainsi, les effets observés témoignent d'un risque potentiellement immunogène du produit *in vivo*, sans pour autant correspondre à un risque de toxicité notable pour l'homme.

Ces modifications n'ont pas été observées lors des études réalisées chez le chien avec les phages anti-*P. aeruginosa* (voir ci-dessus).

Il n'est pas attendu que les bactériophages soient pathogènes pour les cellules eucaryotes. Ce point a été confirmé dans une étude de cytotoxicité sur une lignée de cellule épithéliale pulmonaire humaine. Cette étude a permis de conclure à une absence totale de toxicité cellulaire des phages à 1×10^{10} PFU/mL après 24h de contact avec les cellules.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

PP1450 et PP1777 :

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

PP1792 et PP1797 :

Chlorure de potassium, phosphate monopotassique, chlorure de sodium, phosphate disodique dodécahydraté, albumine humaine recombinante (rHA), eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium (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

PP1450 : 24 mois

PP1777 : 12 mois

PP1792 : 12 mois

PP1797 : 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 contenant 1 à 4 bactériophages parmi PP1450 PP1777, PP1792, et PP1797, 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 7 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

PP1450 : 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-*Pseudomonas aeruginosa* PP1450.

PP1777 : 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- *Pseudomonas aeruginosa* PP1777.

PP1792 : 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- *Pseudomonas aeruginosa* PP1792.

PP1797 : 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- *Pseudomonas aeruginosa* PP1797.

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

Conservation

Les flacons doivent être maintenu en position verticale tout le long de leur conservation, de sorte que la solution ne soit pas conservée en contact avec l'ouverture du flacon.

Leur conservation doit se faire à une température comprise entre 2 et 8°C.

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 ainsi que des poches de perfusion en polyoléfine. 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) ainsi que des poches de perfusion en polyoléfine (50 mL).
- Si le pharmacien souhaite réaliser une filtration stérilisante des solutions de bactériophages, seuls les filtres en PES (PolyEtherSulfone) à 0,2 µm doivent être utilisés (les filtres en cellulose sont à proscrire car il y a un risque d'adsorption 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

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 (CRIOAC) des Hospices Civils de Lyon (HCL) conformément à la NOTE D'INFORMATION N° DGOS/PF2/2023/16 du 9 février 2023 et de la NOTE D'INFORMATION N° DGOS/RI2/2025/18 du 12 février 2025