



MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE  
MÉDICAMENT

**BioThrax<sup>MD</sup>**

Vaccin adsorbé contre l'anthrax (maladie du charbon)

Suspension pour injection, filtrat d'antigène protecteur de l'anthrax dosé à  
50 microgrammes par 0,5 mL

Classe pharmacothérapeutique : J07AC

« SANTÉ CANADA A AUTORISÉ LA VENTE DE CETTE DROGUE NOUVELLE  
POUR USAGE EXCEPTIONNEL AUX FINS D'IMMUNISATION ACTIVE DANS LA  
PRÉVENTION DE LA MALADIE CAUSÉE PAR *BACILLUS ANTHRACIS* (ANTHRAX  
OU MALADIE DU CHARBON) CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES DE 18 À 65 ANS,  
DONT LA PROFESSION OU LES AUTRES ACTIVITÉS COMPORTENT UN RISQUE  
D'EXPOSITION, QUELLE QUE SOIT LA VOIE D'EXPOSITION, EN SE FONDANT  
SUR DES ESSAIS CLINIQUES RESTREINTS CHEZ L'ÊTRE HUMAIN. »

Emergent BioDefense Operations Lansing LLC

Lansing, MI 48906, États-Unis

Distributeur au Canada : Emergent BioSolutions Canada Inc.

Winnipeg (Manitoba) R3T 5Y3

Numéro de contrôle de la présentation : 212387

Date d'approbation initiale :

13 décembre 2018

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....</b>	<b>4</b>
<b>1.1 Enfants .....</b>	<b>4</b>
<b>1.2 Personnes âgées .....</b>	<b>4</b>
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....</b>	<b>4</b>
<b>3.1 Considérations posologiques .....</b>	<b>4</b>
<b>3.2 Posologie recommandée et modification posologique.....</b>	<b>5</b>
<b>3.3 Administration .....</b>	<b>5</b>
<b>3.4 Dose oubliée .....</b>	<b>6</b>
<b>4 SURDOSAGE.....</b>	<b>6</b>
<b>5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>6</b>
<b>6 DESCRIPTION.....</b>	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>7</b>
<b>7.1 Populations particulières.....</b>	<b>8</b>
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>9</b>
<b>8.1 Aperçu des effets indésirables.....</b>	<b>9</b>
<b>8.2 Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques .....</b>	<b>9</b>
<b>8.3 Effets indésirables déterminés à la suite de la surveillance après     commercialisation .....</b>	<b>11</b>
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>12</b>
<b>9.1 Interactions médicament-médicament.....</b>	<b>12</b>
<b>9.2 Interactions médicament-aliment.....</b>	<b>12</b>
<b>9.3 Interactions médicament-herbe médicinale .....</b>	<b>12</b>
<b>9.4 Interactions médicament-épreuves de laboratoire .....</b>	<b>12</b>
<b>9.5 Interactions médicament-style de vie .....</b>	<b>13</b>
<b>10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>13</b>
<b>10.1 Mode d'action.....</b>	<b>13</b>
<b>10.2 Pharmacodynamique.....</b>	<b>13</b>
<b>10.3 Pharmacocinétique .....</b>	<b>14</b>
<b>11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....</b>	<b>14</b>

<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>15</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>16</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>16</b>
<b>13.1</b>	<b>Substance pharmaceutique .....</b>	<b>16</b>
<b>13.2</b>	<b>Caractéristiques du produit.....</b>	<b>16</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>16</b>
<b>14.1</b>	<b>Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai .....</b>	<b>16</b>
<b>14.2</b>	<b>Résultats des études .....</b>	<b>18</b>
<b>15</b>	<b>PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....</b>	<b>22</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>24</b>
<b>17</b>	<b>RÉFÉRENCES.....</b>	<b>25</b>
	<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE</b>	
	<b>MÉDICAMENT .....</b>	<b>26</b>

## BioThrax<sup>MD</sup>

Vaccin adsorbé contre l'anthrax (maladie du charbon), suspension pour injection

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

« SANTÉ CANADA A AUTORISÉ LA VENTE DE CETTE DROGUE NOUVELLE POUR USAGE EXCEPTIONNEL AUX FINS D'IMMUNISATION ACTIVE DANS LA PRÉVENTION DE LA MALADIE CAUSÉE PAR *BACILLUS ANTHRACIS* (ANTHRAX OU MALADIE DU CHARBON) CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES DE 18 À 65 ANS, DONT LA PROFESSION OU LES AUTRES ACTIVITÉS COMPORTENT UN RISQUE D'EXPOSITION, QUELLE QUE SOIT LA VOIE D'EXPOSITION, EN SE FONDANT SUR DES ESSAIS CLINIQUES RESTREINTS CHEZ L'ÊTRE HUMAIN. »

#### 1 INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

DNUE

BioThrax (vaccin adsorbé contre l'anthrax [maladie du charbon]) est indiqué pour l'immunisation active dans la prévention de la maladie causée par *Bacillus anthracis*, chez les personnes âgées de 18 à 65 ans, dont la profession ou les autres activités comportent un risque d'exposition, quelle que soit la voie d'exposition.

##### 1.1 Enfants

**Enfants (< 18 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

##### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### 2 CONTRE-INDICATIONS

BioThrax ne doit pas être administré aux patients ayant :

- des antécédents de réaction anaphylactique ou anaphylactoïde à une précédente dose de BioThrax ou à l'un des composants du vaccin. Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie de produit.

#### 3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

##### 3.1 Considérations posologiques

BioThrax doit être administré par voie intramusculaire dans la région du muscle deltoïde.

DNUE

BioThrax peut être administré par voie sous-cutanée lorsque cela est indiqué sur le plan médical (par exemple, chez les personnes atteintes de troubles de la coagulation)

### 3.2 Posologie recommandée et modification posologique

BioThrax (vaccin adsorbé contre l'anthrax [maladie du charbon]) est administré en une série de trois doses (dose de 0,5 mL) aux mois 0, 1 et 6 pour la primovaccination. Par la suite, des injections de rappel de 0,5 mL de BioThrax à intervalles de trois ans sont recommandées.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans les populations pédiatrique et gériatrique. Voir [Section 1.1](#) et [Section 1.2](#).

### 3.3 Administration

Utiliser une nouvelle aiguille et une nouvelle seringue stériles pour chaque personne afin d'éviter la transmission de virus d'hépatite et d'autres agents infectieux. Pour les injections intramusculaires, utiliser une aiguille de calibre 25 ou 23 (de 1 po [25 mm] ou de 1½ po [38 mm]). Après avoir évalué la profondeur du tissu sous-cutané au point d'injection voulu, choisir une aiguille suffisamment longue pour atteindre le muscle. Pour les injections sous-cutanées, utiliser une aiguille de calibre 27 ou 25 (de 5/8 po [16 mm]). Utiliser un site différent pour chaque injection séquentielle de ce vaccin et ne le mélanger avec aucun autre produit dans la seringue.

- Agiter le flacon vigoureusement pour s'assurer que la suspension est homogène pendant le prélèvement, et inspecter visuellement le produit pour détecter toute présence de particules ou changement de couleur. Si le produit ne semble pas avoir une couleur normale ou présente des particules visibles, JETER LA FIOLE.
- Essuyer le bouchon avec un tampon imbibé d'alcool et laisser sécher avant d'insérer l'aiguille.
- **Pour les injections intramusculaires**, le vaccin doit être injecté dans la région du muscle deltoïde. En tenant l'aiguille à un angle de 90° avec la peau (comme une fléchette), injecter le vaccin dans le muscle.
- **Pour les injections sous-cutanées**, pincer délicatement la peau dans la région du deltoïde et insérer l'aiguille à un angle d'environ 45° en s'assurant que le bout biseauté de l'aiguille se trouve dans le tissu sous-cutané.
- Éviter la région du triceps pour ne pas endommager le nerf ulnaire (nerf cubital). Nettoyer la zone où l'injection sera effectuée à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool ou d'un autre antiseptique approprié.
- NE PAS injecter le produit par voie intravasculaire ou intradermique.
- Après avoir injecté, retirer l'aiguille et jeter de façon appropriée.
- Toute quantité de produit inutilisée ou tout déchet doivent être mis au rebut selon les exigences locales.

### 3.4 Dose oubliée

Les doses de BioThrax doivent être administrées en suivant les intervalles recommandés d'aussi près que possible. Le calendrier optimal d'administration de doses de rattrapage vaccinal, de doses manquées ou de doses de rappel retardées est inconnu.

Ne jamais administrer une « double dose » de Biothrax pour compenser une dose manquée.

## 4 SURDOSAGE

Aucune étude formelle n'a été menée pour évaluer les conséquences de l'administration d'un nombre excessif de doses de BioThrax. Le personnel d'un établissement médical a toutefois comparé l'effet de l'administration par inadvertance du double de la première dose de BioThrax, soit 1,0 mL, à 25 sujets, à celui observé chez 12 sujets qui avaient reçu une première dose standard de 0,5 mL. L'enquête menée auprès des sujets qui avaient reçu la surdose a montré que 92 pour cent avaient une douleur au bras, 88 pour cent présentaient une grosseur au point d'injection et 84 pour cent présentaient une enflure. La fréquence des grosseurs et de l'enflure a été significativement plus élevée que celle chez les patients qui avaient reçu la dose standard. Lors de la vaccination suivante (à la dose standard) deux semaines plus tard, la réactogénicité locale du vaccin a eu tendance à être plus importante chez les sujets qui avaient reçu une première dose double. Aucun des effets indésirables n'a nécessité de visite aux urgences ou n'a été jugé grave.

Les conséquences d'un surdosage sont inconnues.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection intramusculaire Injection sous-cutanée (seulement si indiqué sur le plan médical)	Suspension pour injection / Filtrat d'antigène protecteur de l'anthrax à une dose de 50 microgrammes par 0,5 mL adsorbé sur hydroxyde d'aluminium (0,6 mg par dose de 0,5 mL)	Chlorure de benzéthonium Formaldéhyde Chlorure de sodium Eau pour injection

**Forme posologique et conditionnement :** BioThrax (vaccin adsorbé contre l'anthrax [maladie du charbon]) est fourni en fioles multidoses de 5 mL, chaque boîte contenant une fiole de 5 mL. La fiole multidose contient une quantité de produit médicinal suffisante pour administrer 10 doses (de 0,5 mL chacune). La fiole est faite de verre borosilicaté de type I et scellée par un bouchon de 13 mm en mélange de caoutchouc naturel sec et de chlorobutyle (pouvant contenir une quantité infime de latex).

**Composition :** BioThrax (vaccin adsorbé contre l'anthrax [maladie du charbon]) est une suspension stérile d'un blanc laiteux (lorsque mélangée) fabriquée à partir d'un filtrat acellulaire de cultures microaérophiles d'une souche non virulente, non encapsulée de *Bacillus anthracis*.

## 6 DESCRIPTION

BioThrax (vaccin adsorbé contre l'anthrax [maladie du charbon]) est une suspension stérile d'un blanc laiteux (lorsque mélangée) fabriquée à partir d'un filtrat acellulaire de cultures microaérophiles d'une souche non virulente, non encapsulée de *Bacillus anthracis*.

Le produit final, préparé à partir de filtrat de cultures liquide stérile, contient des protéines, y compris la protéine de l'antigène protecteur dont la masse moléculaire est de 83 kDa.

Le produit final ne contient aucune bactérie vivante ou morte.

Une dose (0,5 mL) est formulée pour contenir ce qui suit :

Filtrat d'antigène protecteur de l'anthrax : 50 microgrammes (50 µg)

Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium (0,6 mg d'aluminium par dose)

L'activité biologique du produit, déterminée par un test d'inoculation d'épreuve chez le cobaye, est exprimée en unités BioThrax (UB) et une fiole multidose de 5 mL (10 doses de 0,5 mL) contient  $\geq 69$  UB.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Réponse immunitaire

Les personnes présentant une altération de leur capacité de réponse immunitaire en raison d'une immunodéficience congénitale ou acquise, ou d'un traitement immunosuppresseur peuvent ne pas être adéquatement immunisées à la suite de l'administration de Biothrax. La vaccination pendant une chimiothérapie, une corticothérapie à doses élevées d'une durée de plus de deux semaines ou une radiothérapie peut être associée à une réponse sous-optimale. On peut envisager de reporter la vaccination à trois mois après la fin d'un tel traitement.

Comme dans le cas des autres vaccins, une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez toutes les personnes vaccinées.

L'administration de BioThrax à des personnes atteintes d'une maladie concomitante de gravité modérée à sévère doit être reportée jusqu'à leur rétablissement. La vaccination n'est pas contre-indiquée chez les personnes atteintes d'une maladie de gravité légère avec ou sans fièvre de bas grade.

## **Allergies au latex**

Ce produit doit être administré avec prudence en présence de possibles antécédents de sensibilité au latex, car le bouchon de la fiole contient un mélange de caoutchouc naturel sec ayant le potentiel de contenir des quantités infimes de protéines de latex.

## **Hypersensibilité**

Des réactions allergiques aiguës, y compris une anaphylaxie, se sont produites en association avec l'administration de BioThrax. Les professionnels de la santé qui administrent le vaccin doivent avoir un protocole d'urgence à suivre et les fournitures nécessaires pour le traitement de l'anaphylaxie. Une solution d'épinéphrine à 1:1000 doit toujours être disponible pour être utilisée immédiatement si une réaction anaphylactique se produit. Les professionnels de la santé doivent observer les sujets après l'administration de BioThrax selon les procédures suivies pour les autres vaccins dans leur clinique.

Pour plus d'information sur les Mises en garde et précautions, consulter le [Module 2.5, Section 2.5.6.1](#).

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Aucune étude clinique prospective contrôlée n'a été menée pour évaluer l'effet de BioThrax sur la grossesse.

Les femmes enceintes ne doivent pas être vaccinées contre l'anthrax (maladie du charbon) à moins que les bienfaits potentiels de la vaccination l'emportent clairement sur les risques potentiels pour le fœtus. Pour plus d'information, consulter le [Module 2.5, Section 2.5.5.3.4](#).

Une étude de cohorte rétrospective a évalué les anomalies congénitales, en lien avec la vaccination de la mère par BioThrax, chez tous les nourrissons nés de femmes ayant fait leur service militaire aux États-Unis entre 1998 et 2004. Pendant cette période, un total de 115 169 nourrissons sont nés de femmes militaires, dont 3 465 de femmes vaccinées au premier trimestre de leur grossesse. Les taux d'anomalies congénitales étaient de 4,03 % (3 145/78 029) pour le groupe n'ayant jamais reçu de vaccin, de 4,56 % (652/14 306) pour le groupe ayant reçu le vaccin avant la grossesse, de 4,68 % (162/3 465) pour le groupe ayant reçu le vaccin au premier trimestre de la grossesse, de 3,77 % (25/663) pour le groupe ayant reçu le vaccin au deuxième ou troisième trimestre de la grossesse, et de 3,85 % (720/18 706) pour le groupe ayant reçu le vaccin après la grossesse.

### **7.1.2 Allaitement**

On ne sait pas si l'exposition de la mère à BioThrax risque d'être nocive pour l'enfant allaité.

### **7.1.3 Enfants**

**Enfants (< 18 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.



### 7.1.4 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

DNUE

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Le profil d'innocuité présenté est basé sur l'analyse d'une étude clinique contrôlée (**BB-IND-10031**) et sur l'utilisation du produit après sa mise en marché, depuis son homologation initiale aux États-Unis dans les années 1970, soit sur plus de 14 millions de doses en tout chez plus de 3 millions de personnes (en date de décembre 2016). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les suivants : céphalées, arthralgie, érythème, érythème au point d'injection, pyrexie, myalgie et douleur au point d'injection.

### 8.2 Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

On a rapporté des réactions indésirables au point d'injection chez environ 60 % des 1 564 sujets d'essai clinique ayant reçu BioThrax par l'une ou l'autre des voies d'administration, c'est-à-dire intramusculaire ou sous-cutanée, et des effets indésirables systémiques chez environ 20 % des personnes vaccinées, qui ont été jugés « légers » dans la grande majorité des cas. La proportion des participants présentant des réactions au point d'injection graves ou des effets indésirables systémiques graves a été très faible pour chacune des deux catégories après chaque dose (généralement < 1 %).

Les effets indésirables évalués chez 1 044 participants adultes répartis pour recevoir BioThrax par voie intramusculaire sont présentés ci-dessous. Les fréquences des effets indésirables, classés comme possibles, probables ou très probables/certains, sont présentées selon la fréquence par dose :

Très fréquent :	≥ 1/10
Fréquent :	≥ 1/100, < 1/10
Peu fréquent :	≥ 1/1 000, < 1/100
Rare :	≥ 1/10 000, < 1/1 000,
Très rare :	< 1/10 000, comprend des cas isolés

**Tableau 1 Effets indésirables signalés dans les essais cliniques**

Classification par système et organe	Fréquence	Effet indésirable (terme préférentiel)
Affections cardiaques	Peu fréquent	Tachycardie sans autre précision
Affections oculaires	Peu fréquent	Conjonctivite allergique
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Dyspepsie, nausées
	Peu fréquent	Douleur abdominale haute, vomissements sans autre précision
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue*, ecchymoses au point d'injection*, érythème au point d'injection*, altération de la mobilité articulaire au point d'injection*, douleur au point d'injection*, prurit au point d'injection*, enflure/grosseur au point d'injection*, sensibilité au point d'injection*, chaleur au point d'injection*
	Fréquent	Douleur axillaire*, pyrexie*, frissons
	Peu fréquent	Sensation de chaleur, sensation d'avoir la « gueule de bois », syndrome pseudo-grippal, anesthésie au point d'injection, paresthésie au point d'injection, éruption cutanée au point d'injection, sensation de malaise physique, douleur sans autre précision
	Rare	Sensation d'avoir froid
Infections et infestations	Fréquent	Rhinopharyngite, sinusite sans autre précision
	Peu fréquent	Herpès zoster
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Diminution de l'appétit
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent	Myalgie*
	Fréquent	Arthralgie, douleur dorsale, douleur cervicale
	Peu fréquent	Raideur articulaire, spasmes musculaires, raideur musculosquelettique, douleur dans les extrémités
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées*
	Fréquent	Étourdissements
	Peu fréquent	Paresthésie, syncope
	Rare	Sensation de brûlure sans autre précision
Affections psychiatriques	Fréquent	Insomnie
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	Dysménorrhée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Toux, douleur pharyngolaryngée
	Peu fréquent	Dyspnée, écoulement rétronasal, congestion des voies respiratoires, éternuements

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Prurit, éruption cutanée sans autre précision
	Peu fréquent	Érythème, sensation de brûlure de la peau, urticaire sans autre précision
	Rare	Sueurs froides
Affections vasculaires	Peu fréquent	Bouffées vasomotrices
*Effets sollicités (questionnaire clinique ou journal), tous présumés liés à l'immunisation.		

Les effets indésirables graves survenus dans cette étude qui ont été déterminés comme étant possiblement associés à l'administration de BioThrax, quels que soient la voie ou le calendrier d'administration, chez 1 564 sujets d'étude comprenaient les suivants : réaction allergique généralisée, syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne accompagné d'un œdème papillaire bilatéral, sténose de l'aqueduc du mésencéphale (aqueduc de Sylvius) accompagnée d'épilepsie généralisée, arthralgie des articulations métacarpophalangiennes, carcinome canalaire du sein, déchirure du tendon sus-épineux.

Aucune interaction indésirable sur le plan de l'innocuité n'a été rapportée dans une étude où une antibiothérapie était administrée en concomitance. Pour plus de détails sur les événements indésirables cliniques, consulter le [Module 2.7, Section 2.7.4](#).

### 8.3 Effets indésirables déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Les événements indésirables suivants ont été signalés de manière spontanée. Puisque le signalement volontaire de ces événements provient d'une population d'une taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence de façon fiable ou d'établir une relation causale avec l'exposition au médicament. Les signalements décrits ci-dessous ont été retenus en raison d'un ou de plusieurs de ces facteurs : (1) gravité de l'événement, (2) nombre de signalements, ou (3) force de la relation causale avec le médicament.

- **Affections hématologiques et du système lymphatique**  
Lymphadénopathie
- **Affections gastro-intestinales**  
Nausée
- **Affections du système immunitaire**  
Réactions allergiques (y compris anaphylaxie, angio-œdème, éruption cutanée, urticaire, prurit, érythème polymorphe, réaction anaphylactoïde et syndrome de Stevens-Johnson)
- **Affections du système nerveux**  
Paresthésie, syncope, étourdissements, tremblements, neuropathie du nerf ulnaire (nerf cubital)
- **Affections musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os**  
Arthralgie, arthropathie, myalgie, rhabdomyolyse, alopecie
- **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**  
Malaise, douleur, cellulite, symptômes pseudo-grippaux
- **Affections psychiatriques**  
Insomnie

- **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**  
Prurit, éruption cutanée, urticaire
- **Affections vasculaires**  
Bouffées vasomotrices

On a également reçu des signalements peu fréquents d'affections multisystémiques définies par des symptômes chroniques d'au moins deux des trois catégories suivantes : fatigue, humeur-cognition et système musculosquelettique.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicament-médicament

#### Utilisation concomitante à d'autres vaccins :

BioThrax peut être administré en concomitance avec les vaccins monovalents combinés suivants : choléra, diphtérie, hépatites A et B, grippe, encéphalite japonaise, rougeole, méningite, oreillons, coqueluche, peste, polio, rage, rubéole, variole, tétanos, varicelle et fièvre jaune.

On ne dispose d'aucune donnée sur les effets sur la réponse immunitaire de l'administration de BioThrax en concomitance avec d'autres vaccins.

En cas d'administration concomitante avec d'autres vaccins, BioThrax doit être administré à un point d'injection distinct.

#### Utilisation avec des antibiotiques :

BioThrax peut être administré en même temps que de la ciprofloxacine.

#### Autres produits médicaux :

La réponse immunologique du patient peut être réduite s'il suit un traitement immunosuppresseur (p. ex., chimiothérapie, corticostéroïdes). Pour plus d'informations sur les interactions médicament-médicament, consulter le **Module 2.7, Section 2.7.4**.

### 9.2 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec des aliments n'ont pas été établies.

### 9.3 Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec des produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

### 9.4 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions médicament-épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

## 9.5 Interactions médicament-style de vie

Les interactions médicament-style de vie n'ont pas été établies.

## 10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

Les bactéries responsables de l'anthrax (maladie du charbon) produisent trois protéines connues sous le nom d'antigène protecteur (AP), de facteur létal (FL) et de facteur œdémateux (FE). Si la protéine de l'AP interagit avec le FL ou le FE à la surface de cellules humaines ou animales, les toxines en résultant pourraient être létales pour toute personne qui a été infectée par la bactérie.

BioThrax stimule le système immunitaire pour qu'il produise des anticorps protecteurs contre l'AP. Lorsque l'AP est bloqué, le FL et le FE ne peuvent plus interagir avec lui et les toxines sont par le fait même neutralisées.

### 10.2 Pharmacodynamique

#### Efficacité clinique et innocuité :

Une étude contrôlée sur le terrain utilisant une version plus ancienne d'un vaccin contre l'anthrax (maladie du charbon) à base d'antigène protecteur développé dans les années 1950 et consistant en un filtrat acellulaire de culture aérobie précipité sur sulfate d'aluminium et de potassium a été menée de 1955 à 1959. Au moment de l'étude, la moyenne annuelle des cas humains d'anthrax (maladie du charbon) contractés par inoculation cutanée et par inhalation dans les usines de textile était de 1,2 cas par 100 employés. L'étude incluait 1 249 travailleurs (379 ont reçu le vaccin contre l'anthrax, 414 ont reçu un placebo, 116 ont reçu un schéma vaccinal incomplet [par le vaccin ou le placebo] et 340 étaient dans le groupe observationnel [aucun traitement]) dans quatre usines du nord-est des États-Unis où étaient traités des cuirs animaux importés. Pendant l'essai, 26 cas d'anthrax ont été rapportés dans les quatre usines, dont –cinq contractés par inhalation et 21, par inoculation cutanée. Sur les cinq cas contractés par inhalation (dont quatre furent mortels), deux étaient des travailleurs ayant reçu le placebo et cinq étaient des travailleurs du groupe observationnel : aucun n'avait reçu de vaccin contre l'anthrax (maladie du charbon). Sur les 21 cas contractés par inoculation cutanée, 15 étaient des travailleurs qui avaient reçu le placebo, trois étaient des travailleurs du groupe observationnel et trois avaient reçu le vaccin contre l'anthrax. Sur les trois cas contractés par inoculation cutanée dans le groupe recevant le vaccin, un cas est survenu juste avant l'administration de la troisième dose prévue, un cas est survenu 13 mois après l'administration de la troisième de 6 doses prévues (sans doses subséquentes administrées) et un cas est survenu après l'administration de la quatrième dose du vaccin prévue. L'analyse comprenait des cas d'anthrax (maladie du charbon) contractés par inoculation cutanée et des cas contractés par inhalation qui sont survenus chez des personnes ayant reçu au moins trois doses de vaccin ou de placebo et ayant reçu les doses subséquentes à temps. L'efficacité calculée du vaccin pour prévenir tous les types d'anthrax (maladie du

charbon), peu importe la voie d'exposition ou la manifestation de la maladie, a été de 92,5 % (limite inférieure de l'IC à 95 % = 65 %) (**Brachman et al., 1962**).

Entre 1962 et 1974, les CDC (Centers for Disease Control and Prevention) ont recueilli des données de surveillance sur la survenue de cas d'anthrax (maladie du charbon) chez des travailleurs d'usine ou des personnes vivant à proximité d'usines aux États-Unis. Pendant cette période, les personnes recevaient soit BioThrax, soit le vaccin plus ancien contre l'anthrax (maladie du charbon) à base d'antigène protecteur utilisé dans l'essai sur le terrain décrit plus haut. Vingt-sept cas d'anthrax (maladie du charbon) ont été identifiés. Sur ces 27 cas, 24 concernaient des personnes non vaccinées, un cas est survenu après l'administration d'une seule dose de vaccin contre l'anthrax (maladie du charbon), et deux cas sont survenus après l'administration de deux doses de vaccins contre l'anthrax (maladie du charbon). Aucun cas documenté d'anthrax n'a été rapporté chez les personnes qui avaient reçu au moins trois des six doses recommandées de vaccin contre l'anthrax (maladie du charbon). La proportion relative de personnes immunisées comparativement aux personnes non immunisées est inconnue. Ces données donnent la confirmation qu'un risque de maladie existait encore pour les personnes qui n'étaient pas vaccinées.

Une étude séparée a également évalué l'incidence des réactions au point d'injection pour les voies d'administration sous-cutanée et intramusculaire. Une analyse de données issues d'examen en clinique portant entièrement sur les effets indésirables sollicités montre que les taux (pourcentages) de participants présentant les réactions indésirables au point d'injection suivantes, établies de façon prospective par sollicitation en clinique, pour la voie d'administration IM (n = 1044) vs SC (n = 258) vs placebo (n = 258), respectivement, étaient les suivants : chaleur (10 % vs 39 % vs 0,6 %), sensibilité (46 % vs 60 % vs 7 %), démangeaisons (5 %, vs 19 % vs 0,2 %), douleur (17 % vs 17 % vs 3 %), limitation de la mobilité du bras (12 % vs 8 % vs 1 %), érythème (29 % vs 63 % vs 13 %), induration (12 % vs 34 % vs 3 %), œdème (17 % vs 32 % vs 5 %), nodule (5 % vs 31 % vs 1 %), ecchymose (4 % vs 6 % vs 4 %).

### **10.3 Pharmacocinétique**

L'évaluation d'études pharmacocinétiques n'est pas exigée pour les vaccins.

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

Conserver au réfrigérateur (2 °C – 8 °C). Ne pas congeler.

Conserver le produit dans son emballage original pour le protéger de la lumière.

En cas de conservation après ouverture, la fiole doit être utilisée dans les 28 jours.

Durée de conservation : quatre (4) ans

Toute quantité de produit inutilisée ou tout déchet doivent être mis au rebut selon les exigences locales.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

### Précautions concernant l'utilisation de fioles multidoses :

- Inscrire la date et l'heure de l'ouverture sur les fioles qui viennent d'être ouvertes.
- Conserver les fioles multidoses à l'écart de l'environnement immédiat des patients.
- Ne jamais transporter de fiole dans des vêtements ou dans ses poches.
- Ne jamais regrouper ou combiner des quantités en trop pour les utiliser plus tard.
- Ne jamais laisser une aiguille, une canule ou un perforateur (même munis d'une valve bidirectionnelle) insérés dans le bouchon de la fiole en raison du risque de contamination.
- Toujours utiliser une aiguille et une seringue stériles pour chaque prélèvement.
- Nettoyer à fond le bouchon de la fiole avant et après chaque utilisation.
- Laisser sécher le bouchon de la fiole avant d'y insérer la seringue.
- Entreposer la fiole multidose à l'écart de l'environnement immédiat des patients en respectant les conditions d'entreposage.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### 13.1 Substance pharmaceutique

Nom propre :	Vaccin adsorbé contre l'anthrax (maladie du charbon) (VAA)
Formule développée :	<p>La substance médicamenteuse en vrac du vaccin adsorbé contre l'anthrax (maladie du charbon) (VAA) est un filtrat de souche vaccinale du bacille de l'anthrax (bacille du charbon) adsorbé sur hydroxyde d'aluminium (AlOH) et remis en suspension dans une solution saline de conservation. Le filtrat de souche vaccinale de l'anthrax (bacille du charbon) représente le contenu d'un fermenteur de production après filtration clarifiante et stérilisante. Le concept formel de « structure » décrivant un agent biologique bien défini ou caractérisé ne s'applique pas à la substance médicamenteuse en vrac du VAA.</p> <p>Le filtrat de souche vaccinale du bacille de l'anthrax (bacille du charbon) est un mélange complexe de protéines antigéniques de bacille de l'anthrax (bacille du charbon). Par conséquent, la « structure » pourrait être décrite comme composée du principe immunogène, l'antigène protecteur (AP), et possiblement d'une petite quantité de facteur létal (FL). Le facteur œdémateux (FE) n'est pas détectable dans le VAA.</p>

#### 13.2 Caractéristiques du produit

Le vaccin adsorbé contre l'anthrax (maladie du charbon) BioThrax est une suspension stérile d'un blanc laiteux (lorsque mélangée) fabriquée à partir d'un filtrat acellulaire de cultures microaérophiles d'une souche non virulente, non encapsulée de *Bacillus anthracis*.

Le produit final, préparé à partir de filtrat de cultures liquide stérile, contient des protéines, y compris la protéine de l'antigène protecteur (AP) dont la masse moléculaire est de 83 kDa.

Pour plus d'informations, consulter le [Module 3.2, Section 1.3](#).

### 14 ESSAIS CLINIQUES

#### 14.1 Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai

Pour le détail des données démographiques et des plans des essais, voir le Tableau 3.



Tableau 2 Résumé des plans d'essai et des données démographiques des études sur BioThrax

Numéro de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
BB-IND 10031	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo, à assignation parallèle	Posologie : BioThrax 0,5 mL Voie d'administration : IM ou SC Schéma posologique : Voir le <b>Tableau 4</b> Durée de l'étude : 42 mois	n = 1 564 <sup>a</sup>	< 30 = 439 30 à < 40 = 361 40 à < 50 = 460 ≥ 50 = 303  (Sujets de 18 à 61 ans)	Hommes = 763  Femmes = 800
BB-IND 6847	Prospectif, ouvert, à répartition aléatoire	Posologie : BioThrax 0,5 mL Voie et schéma d'administration (7 groupes) : Groupe témoin : SC aux semaines 0, 2 et 4 et aux mois 6, 12 et 18. Groupes SC <ul style="list-style-type: none"> <li>• Semaine 0</li> <li>• Semaines 0 et 2</li> <li>• Semaines 0 et 4</li> </ul> Groupes IM <ul style="list-style-type: none"> <li>• Semaine 0</li> <li>• Semaines 0 et 2</li> <li>• Semaines 0 et 4</li> </ul>	n = 173	Moyenne : 33,3  (Intervalle de 19 à 64 ans)	Hommes = 109  Femmes = 64
EBS.AVA.005	Multicentrique, prophylaxie post-exposition	BioThrax Voie d'administration : SC Schéma posologique : Injections aux semaines 0, 2 et 4	n = 150	Moyenne : 32,5 ± 12,7  (Sujets de 18,3 à 65,8 ans)	Hommes = 75  Femmes = 75
Protocole V011	Multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, en groupes parallèles, contrôlé	BioThrax ou VaxImmuneMC Voie d'administration : IM Schéma posologique : Injections aux semaines 0, 2 et 4	n = 69	Moyenne : 27,5 ± 5,9  (Sujets de 19 à 44 ans)	Hommes = 34  Femmes = 35
a – Un patient a retiré son consentement avant la première injection; le nombre réel de patients de l'étude était donc n = 1 563.					

## 14.2 Résultats des études

L'évaluation de l'immunogénicité de Biothrax se fonde principalement sur l'étude menée par les CDC. Les autres études d'immunogénicité, y compris l'étude pilote selon le protocole **BB-IND 6847**, et l'étude **V011**, sont considérées comme appuyant l'indication préexposition.

De plus, l'étude EBS.AVA.005 (schéma d'administration aux semaines 0, 2 et 4, par voie SC, sans doses subséquentes) avait pour objectif d'évaluer une voie d'administration et un schéma à utiliser post-exposition, mais ces données appuient également l'administration des doses initiales dans l'indication préexposition.

L'étude des CDC conforme aux bonnes pratiques cliniques intitulée « Anthrax Vaccine Adsorbed: Human Reactogenicity and Immunogenicity Trial to Address Change in Route of Administration and Dose Reduction » (**BB-IND-10031**) était une étude à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et multicentrique dans laquelle 1 564 sujets ont été admis. L'objectif de cette étude des CDC était d'évaluer l'effet du changement de la voie d'administration et de la réduction du nombre de doses sur l'innocuité et l'immunogénicité de BioThrax, ce qui est expliqué plus en détail dans le **Module 2.7, Section 2.7.3**. La voie et le schéma d'administration utilisés dans l'essai de Brachman sur l'efficacité, qui sont ceux initialement homologués pour BioThrax aux É.-U., sont les suivants : voie sous-cutanée et doses administrées aux semaines 0-2-4 et aux mois 6-12-18. La voie et le schéma d'administration initialement homologués ont été comparés au même schéma avec administration IM et avec d'autres schémas avec administration IM, comparaison présentée dans le Tableau 3 :

**Tableau 3 Comparaison des schémas posologiques et des voies d'administration**

Groupe de	Voie d'ad	Mois 0	Semaine 2	Mois 1	Mois 6	Mois 12	Mois 18	Mois 30	Mois 42
8SC	SC	V	V	V	V	V	V	V	V
8IM	IM	V	V	V	V	V	V	V	V
7IM	IM	V	-	V	V	V	V	V	V
5IM	IM	V	-	V	V	-	V	-	V
4IM	IM	V	-	V	V	-	-	-	V
Placebo	IM	-	-	-	-	-	-	-	-
Placebo	SC	-	-	-	-	-	-	-	-

V = Vaccin  
- = Solution saline

L'analyse finale de l'étude des CDC a porté sur 1 564 sujets admis à l'étude et sur toutes les visites de suivi jusqu'à la visite de suivi du mois 43. Les analyses finales comprenaient 1 563 sujets qui avaient reçu au moins une dose de vaccin et comparaient six groupes :

- 8SC - BioThrax administré par voie SC, selon le schéma posologique classique (le même que celui utilisé dans l'essai de Brachman sur l'efficacité) avec administration aux semaines 0, 2 et 4, et aux mois 6, 12, 18, 30 et 42 (n = 259);
- 8IM - BioThrax administré par voie IM, selon le schéma posologique classique (n = 262) avec administration aux semaines 0, 2 et 4, et aux mois 6, 12, 18, 30 et 42; bisannuel
- 7IM - BioThrax<sup>MD</sup> administré par voie IM, selon le schéma posologique classique mais sans la dose de la semaine 2 (n = 256) avec administration aux semaines 0 et 4, et aux mois 6, 12, 18, 30 et 42;
- 5IM - BioThrax administré par voie IM (n = 258) avec administration aux semaines 0 et 4, et aux mois 6, 18 et 42;
- 4IM - BioThrax administré par voie IM (n = 268) avec administration aux semaines 0 et 4, et aux mois 6 et 42;
- Placebo (solution saline) administré par voie SC ou IM, selon le schéma classique (n = 260).
- Pour le groupe 754IM (groupes 7IM, 5IM et 4IM combinés) - BioThrax administré par voie IM (n = 782) avec administration aux semaines 0 et 4, et au mois 6;

On a mesuré, grâce à la méthode ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ou dosage d'immunoabsorption par enzyme liée), les anticorps de type immunoglobuline G (IgG) dirigés contre l'antigène protecteur (AP) de l'anthrax (maladie du charbon) à la semaine 8 et aux mois 7, 13, 19, 31 et 43. Les trois critères d'évaluation de l'immunogénicité principaux étaient :

(1) la moyenne géométrique des concentrations (MGC) ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), (2) la moyenne géométrique des titres (MGT) et (3) le pourcentage de sujets présentant un quadruplement du titre d'anticorps anti-AP par rapport au départ.

Les critères de non-infériorité des comparaisons d'après les rapports des MGC et des MGT et les différences des taux de quadruplement du titre d'anticorps ont été définis ainsi :

- Rapport des moyennes des concentrations d'anticorps : non-infériorité démontrée si la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % était  $< 1,5$ .
- Rapport des moyennes des titres d'anticorps : non-infériorité démontrée si la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % était  $< 1,5$ .
- Quadruplement des titres d'anticorps : non-infériorité démontrée si la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % était  $< 0,10$ .

**Tableau 4 Résultats de l'étude BB-IND 10031**

	<b>MGC des IgG anti-AP (µg/mL) (IC à 95 %)</b>	<b>MGT des IgG anti-AP (IC à 95 %)</b>	<b>Quadruplement des anticorps (IC à 95 %)</b>
<b>Semaine 8</b>			
TRT-8SC	94,29 (82,08, 108,31)	1 048,50 (913,05, 1 204,05)	94,89 (91,25, 97,33)
TRT-8IM	84,46 (73,67, 96,82)	934,75 (815,59, 1 071,32)	91,88 (87,61, 95,04)
TRT-754IM	46,39 (42,18, 51,01)	514,57 (468,08, 565,68)	78,80 (75,57, 81,77)
<b>Mois 7</b>			
TRT-8SC	201,14 (174,71, 231,56)	2 211,94 (1 921,78, 2 545,90)	98,63 (96,05, 99,72)
TRT-8IM	232,59 (202,37, 267,33)	2 545,58 (2 215,34, 2 925,06)	98,60 (95,98, 99,71)
TRT-754IM	206,09 (187,14, 226,96)	2 257,09 (2 050,12, 2 484,94)	97,80 (96,33, 98,79)
<b>Mois 13</b>			
TRT-8SC	201,67 (174,77, 232,71)	2 184,59 (1 893,62, 2 520,26)	99,51 (97,29, 99,99)
TRT-8IM	276,24 (240,09, 317,84)	3 007,07 (2 614,07, 3 459,15)	100,00 (98,23, 100,00)
TRT-7IM	229,86 (203,20, 260,02)	2 546,81 (2 251,11, 2 881,35)	100,00 (98,20, 100,00)
TRT-54IM (placebo au mois 12)	28,64 (25,79, 31,81)	296,08 (266,67, 328,74)	60,40 (55,41, 65,23)
<b>Mois 19</b>			
TRT-8SC	193,45 (167,29, 223,69)	2 080,89 (1 799,87, 2 405,79)	98,95 (96,25, 99,87)
TRT-8IM	264,89 (229,43, 305,82)	2 853,50 (2 471,93, 3 293,97)	100,00 (98,03, 100,00)
TRT-7IM	204,95 (180,82, 232,29)	2 254,56 (1 988,85, 2 555,75)	98,96 (96,29, 99,87)
TRT-5IM	293,60 (258,30, 333,73)	3 167,26 (2 785,88, 3 600,85)	99,43 (96,84, 99,99)
TRT-4IM (placebo au mois 18)	13,71 (12,11, 15,53)	135,30 (119,44, 153,26)	37,82 (30,96, 45,07)
<b>Mois 31</b>			
TRT-8SC	250,07 (215,38, 290,34)	2 677,97 (2 306,82, 3 108,83)	100,00 (97,82, 100,00)
TRT-8IM	336,20 (290,56, 389,01)	3 588,81 (3 102,00, 4 152,01)	100,00 (97,89, 100,00)
TRT-7IM	263,13 (231,09, 299,61)	2 867,88 (2 518,14, 3 266,19)	100,00 (97,84, 100,00)
TRT-5IM (placebo au mois 30)	33,68 (29,48, 38,48)	348,89 (305,33, 398,66)	63,40 (55,24, 71,03)

	<b>MGC des IgG anti-AP (µg/mL) (IC à 95 %)</b>	<b>MGT des IgG anti-AP (IC à 95 %)</b>	<b>Quadruplement des anticorps (IC à 95 %)</b>
TRT-4IM (placebo au mois 30)	7,80 (6,87, 8,86)	79,63 (70,10, 90,44)	22,35 (16,47, 29,16)
<b>Mois 43</b>			
TRT-8SC	216,83 (185,80, 253,05)	2 228,36 (1 955,79, 2 663,45)	100,00 (97,47, 100,00)
TRT-8IM	320,45 (275,99, 372,07)	3 425,40 (2 950,37, 3 976,93)	100,00 (97,66, 100,00)
TRT-7IM	254,80 (222,03, 292,40)	2 760,35 (2 404,66, 3 168,64)	100,00 (97,38, 100,00)
TRT-5IM	310,02 (270,49, 355,33)	3 286,41 (2 866,50, 3 767,83)	99,29 (96,11, 99,98)
TRT-4IM	433,20 (379,58, 494,40)	4 683,79 (4 102,99, 5 346,80)	99,36 (96,50, 99,98)

À partir du mois 7, les réponses immunitaires obtenues avec une voie d'administration différente (8IM) et un schéma de vaccination réduit (7IM, 5IM et 4IM) étaient, pour la MGC et la MGT des IgG anti-AP, non inférieures à la voie et au schéma d'administration initialement homologués (8SC) quatre semaines après l'administration du vaccin.

Cependant, à la semaine 8, le schéma d'administration aux semaines 0-2-4 était bien meilleur que celui aux semaines 0-4 sur le plan des concentrations d'IgG anti-AP. Les critères de non-infériorité n'ont pas été remplis.

## 15 PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Dans le cadre de l'évaluation de nouvelles options de traitement contre l'anthrax (maladie du charbon), tout essai qui exposerait des sujets humains à la maladie serait contraire à l'éthique. C'est pourquoi l'efficacité de BioThrax aux fins d'immunisation active dans la prévention de la maladie causée par *Bacillus anthracis* est basée sur des études menées chez des animaux.

Au cours d'une étude sur des primates non humains (PNH), des macaques rhésus ont reçu le VAA (0,5 mL) par injection intramusculaire selon un schéma en trois doses (0, 1 et 6 mois), en utilisant le VAA à la pleine dose (non dilué) ou dilué dans une solution saline (1:5).

Les macaques rhésus vaccinés ont été exposés à une dose cible de 200 ou 400 fois l'équivalent de la dose létale médiane (DL<sub>50</sub>) de la souche Ames de l'espèce *Bacillus anthracis* sous forme de spores en aérosol 30 ou 52 mois après la primovaccination. Les taux de survie sont présentés dans le tableau suivant :

**Tableau 5 Taux de survie des PNH soumis à une inoculation d'épreuve de *Bacillus anthracis***

Nombre d'animaux soumis à une inoculation d'épreuve	Dilution du vaccin	Moment de l'inoculation d'épreuve (mois)	Dose moyenne de l'inoculation d'épreuve (DL <sub>50</sub> )	Nombre de survivants/nombre d'animaux soumis à une inoculation d'épreuve (%)
10	Non dilué	52	403	8/10 (80,0 %)
9	1:5	52	506	9/9 (100 %)
10	Non dilué	30	573	10/10 (100 %)
8	1:5	30	504	8/8 (100 %)
12	Non vacciné	30	672	2/12 (16,7 %)
10	Non vacciné	52	672	2/10 (20,0 %)

Pour plus d'informations sur la pharmacologie détaillée, consulter le [Module 2.4, Section 2.4.2.1](#).

### 15.1.1 Études chez l'animal

Le critère d'évaluation des principales études de pharmacodynamique menées avec le VAA a été défini comme la protection contre l'inoculation d'épreuve de souches virulentes de *B. anthracis*. De plus, la plupart des études ont aussi quantifié la réponse immunitaire à l'administration du VAA en mesurant les titres d'anticorps anti-AP. L'immunogénicité attendue a été évaluée d'après la formation d'anticorps, la classe et la sous-classe des anticorps formés et la durée de la réponse immunitaire. L'effet neutralisant des anticorps sur l'AP est déterminé par un test de neutralisation de la toxine dans certaines études.

#### Voie d'administration

La voie d'administration clinique approuvée est la voie IM pour la prophylaxie préexposition. Dans les études de pharmacologie non cliniques, le VAA a été administré de plusieurs façons, notamment par voie IM, SC ou ID. La plupart des études ont été menées en administrant le vaccin par voie IM.

#### Inoculation d'épreuve de spores de *B. anthracis*

Une méthodologie bien établie pour évaluer les vaccins contre l'anthrax (maladie du charbon) se fonde sur l'étude de la survie moyenne des animaux après l'inoculation d'épreuve de spores et sur l'évaluation de la réponse immunitaire associée. Dans les premières études, l'inoculation d'épreuve de spores de *B. anthracis* était exprimée en nombre de spores. Dans les études subséquentes, l'inoculation d'épreuve était exprimée en multiples de la DL<sub>50</sub>, définie comme la dose létale causant la mort de 50 % des animaux testés. L'expression de l'inoculation d'épreuve en multiples de la DL<sub>50</sub> permet une quantification plus fiable de la virulence de l'inoculation d'épreuve de chaque animal, autorisant ainsi les comparaisons entre études. Dans toutes les études, des animaux témoins non vaccinés ont été exposés à une inoculation d'épreuve au même niveau de dose que les animaux vaccinés. Tous les animaux témoins non vaccinés sont morts.

La voie d'inoculation pour l'inoculation d'épreuve variait selon le modèle animal utilisé. Dans plusieurs études non cliniques, des cobayes ont été soumis à une inoculation d'épreuve de spores de *B. anthracis* par voie IM, alors que dans les études habituelles sur l'activité biologique les cobayes sont soumis à une inoculation d'épreuve par injection ID de spores de *B. anthracis* après l'administration SC du vaccin. En revanche, dans les modèles utilisant des lapins et des macaques, les animaux ont été soumis à une inoculation d'épreuve par inhalation de spores en suspension dans l'air, qui est la voie d'exposition la plus probable en cas d'attaque bioterroriste. Peu importe la voie d'exposition, le VAA a été démontré efficace pour prévenir l'anthrax (maladie du charbon) dans l'étude clinique menée par Brachman dans les années 1960.

L'étude incluait des cas d'inoculation par inhalation et par voie cutanée de l'anthrax (maladie du charbon) chez des personnes qui avaient reçu au moins trois doses de vaccin ou d'un placebo et étaient encore dans les temps pour recevoir le reste du schéma d'administration à six doses peu importe la voie d'exposition ou la manifestation de la maladie.

### Schéma vaccinal dans les études sur la prophylaxie préexposition

Différents schémas vaccinaux ont été suivis dans les études de pharmacologie. Dans les études sur la prophylaxie préexposition, la vaccination a généralement consisté en deux injections de 0,5 mL de VAA, ou d'une dilution équivalente, à 4 semaines d'intervalle (jour 0, jour 28). Ivins, et al. (1996) ont suivi un intervalle de deux semaines (jour 0, jour 14). Les premières études chez les cobayes ont utilisé trois injections de VAA administrées à intervalles de 2 semaines, ainsi qu'une dose de vaccin unique de 0,5 mL de VAA chez des macaques. Bien qu'une comparaison directe n'ait pas été faite entre les différents schémas vaccinaux, tous les lapins et les macaques vaccinés par au moins une dose de 0,5 mL de VAA ont survécu à l'inoculation d'épreuve subséquente de spores de *B. anthracis* quel que soit le schéma de vaccination. Il faut aussi noter qu'une ou deux doses seulement suffisaient à procurer une protection à long terme contre les inoculations d'épreuves par inhalation de spores chez les animaux.

## **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

Trois études de toxicité conformes aux bonnes pratiques de laboratoire ont été menées sur le VAA : une étude sur la toxicité d'une dose unique chez des rats auxquels le VAA était administré par voie IM, seul ou en association avec un agent renforçant le système immunitaire, une étude sur la toxicité de doses multiples pour la reproduction, dans laquelle le VAA était administré à des lapines avant l'accouplement et pendant la gestation, et une étude sur la toxicité de doses répétées chez des lapins. Ces études sont expliquées plus en détail dans le [Module 2.4, Section 2.4.4](#).

### **Toxicité d'une dose unique**

Une étude toxicologique sur dose unique (971-003-CPG7909) chez des rats a montré que BioThrax administré seul à une dose de 0,5 mL a causé une inflammation au point d'injection et pourrait avoir causé l'hyperplasie lymphoïde de la rate observée. Ces deux observations sont fréquemment associées aux effets immunostimulants qu'on souhaite provoquer par la vaccination.

### **Toxicité de doses répétées**

Les conclusions de l'étude n° [1778-08239](#) sur la toxicité de doses répétées de VAA administrées à des lapins ont été les suivantes : aucune toxicité apparente pour les organes, aucun effet indésirable et aucun signe de toxicité à apparition retardée, bien que des effets liés à la dose aient été observés au point d'injection. Par conséquent, la dose sans effet nocif observé (DSENO) du VAA administré par injections intramusculaires répétées (jours 1, 15, 29 et 43) est d'au moins 0,5 mL.



## **Toxicité pour la performance de reproduction et le développement**

Une étude chez des animaux sur la toxicité pour la reproduction (PDP002-SP1), où on a notamment effectué des observations postnatales jusqu'au sevrage, a été menée. Des lapines ont reçu le VAA par injection IM deux fois pendant la période précédant l'accouplement (intervalle de quatre semaines entre les deux doses) et une fois pendant la gestation (au jour 7 ou au jour 17 de la gestation). Aucun effet indésirable sur la fertilité, la grossesse, le développement embryo-fœtal, la parturition ou le développement postnatal ou avant le sevrage n'a été noté.

## **17 RÉFÉRENCES**

1. Fellows PF, Linscott MK, Ivins BE, Pitt MLM, Rossi CA, Gibbs PH, et al. Efficacy of a human anthrax vaccine in guinea pigs, rabbits, and rhesus macaques against challenge by *Bacillus anthracis* isolates of diverse geographical origin. *Vaccine* 2001; 19:3241-3247.
2. Marano N, Plikaytis BD, Martin SW, et al. Interim Analysis of a human dose and schedule optimization study of the approved US anthrax vaccine adsorbed (AVA). Dixième conférence annuelle de la recherche sur les vaccins. Du 30 avril au 2 mai 2007, Baltimore, Maryland.
3. Marano N, Plikaytis BD, Martin SW, et al. Effects of a reduced dose schedule and intramuscular administration of Anthrax Vaccine Adsorbed on immunogenicity and safety at 7 Months. *JAMA*. 2008; 300(13): 1532-1543.
4. Pittman PR, Kim-Ahn G, Pifat DY, Coonan K, Gibbs P, Little S et al. Anthrax vaccine: immunogenicity and safety of a dose-reduction, route-change comparison study in humans. *Vaccine* 2002;20:1412-1420.
5. Pittman PR. Aluminum-containing vaccine associated adverse events: role of route of administration and gender. *Vaccine* 2002d; 20:S48-S50.
6. Wright J, Plikaytis B, Rose C, et al., Safety and Efficacy of a Reduced Schedule of Anthrax Vaccine. Conférence interscience sur les agents antimicrobiens et la chimiothérapie. San Francisco, 2009.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT**

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT**

**BioThrax<sup>MD</sup> (vaccin adsorbé contre l'anthrax [maladie du charbon]),  
suspension pour injection**

L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de BioThrax.

« SANTÉ CANADA A AUTORISÉ LA VENTE DE CETTE DROGUE NOUVELLE POUR USAGE EXCEPTIONNEL AUX FINS D'IMMUNISATION ACTIVE DANS LA PRÉVENTION DE LA MALADIE CAUSÉE PAR *BACILLUS ANTHRACIS* (ANTHRAX OU MALADIE DU CHARBON) CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES DE 18 À 65 ANS, DONT LA PROFESSION OU LES AUTRES ACTIVITÉS COMPORTENT UN RISQUE D'EXPOSITION, QUELLE QUE SOIT LA VOIE D'EXPOSITION, EN SE FONDANT SUR DES ESSAIS CLINIQUES RESTREINTS CHEZ L'ÊTRE HUMAIN. »

**Pourquoi BioThrax est-il utilisé?**

BioThrax est un vaccin adsorbé contre l'anthrax (maladie du charbon) utilisé pour prévenir l'infection par *Bacillus anthracis*.

La vaccination par BioThrax est indiquée chez les personnes âgées de 18 à 65 ans risquant d'être exposées au bacille de l'anthrax (bacille du charbon) par contact avec des produits animaux, comme du cuir, des poils ou des os en provenance de région où la maladie est endémique ou qui peuvent être contaminés par des spores de *Bacillus anthracis*, ou risquant d'être exposées à des spores de *Bacillus anthracis*, notamment par des actes de guerre biologique ou de terrorisme biologique, quelle que soit la voie d'exposition.

**Comment BioThrax agit-il?**

L'anthrax (maladie du charbon) est une infection bactérienne causée par l'exposition à *Bacillus anthracis* et la réponse de votre corps à cette infection. La vaccination par BioThrax prépare votre corps à combattre l'infection en bloquant la toxine produite par l'infection.

L'infection par le bacille de l'anthrax (bacille du charbon) peut se produire principalement sous trois formes : cutanée (par la peau), par inhalation et par voie gastro-intestinale. Récemment, une nouvelle forme cutanée d'anthrax (maladie du charbon), l'anthrax contracté par injection, a été répertoriée lorsque l'anthrax a été diagnostiqué chez des personnes à la suite de l'injection de drogues illicites.

## Quels sont les ingrédients de BioThrax?

Une dose (0,5 mL) contient ce qui suit :

- Filtrat d'antigène protecteur de l'anthrax : 50 microgrammes
- Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium (0,6 mg d'aluminium par dose)
- Chlorure de benzéthonium comme agent de conservation
- Formaldéhyde comme agent de conservation
- Chlorure de sodium contenu dans une solution saline
- Eau pour injection

Le produit est stérile et ne contient **aucune** bactérie vivante ou morte.

## BioThrax est offert sous les formes posologiques qui suivent :

BioThrax est une suspension d'un blanc laiteux (lorsque mélangée) contenue dans une fiole de verre transparent. La fiole est fermée par un bouchon fait d'un mélange de caoutchouc naturel sec et de chlorobutyle, et scellée par un capuchon en aluminium. Le produit est fourni sous forme stérile et une fiole contient une quantité de vaccin suffisante pour 10 injections de 0,5 mL.

## Ne prenez pas BioThrax si :

- Vous avez des antécédents de *réactions allergiques* sévères (anaphylactiques ou anaphylactoïdes) à la suite d'une précédente administration de BioThrax ou de tout composant du vaccin.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre BioThrax, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.**

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous êtes *enceinte*, pensez l'être ou essayez de le devenir. Si tel est le cas, consultez votre médecin ou votre professionnel de la santé avant de recevoir tout vaccin ou médicament. Par précaution, les femmes enceintes ne doivent habituellement pas recevoir de vaccin contre l'anthrax (maladie du charbon);
- si vous avez contracté l'*anthrax (maladie du charbon)* dans le passé;
- si vous présentez une *altération de votre capacité de réponse immunitaire*, en raison d'une immunodéficiência congénitale ou acquise;
- si vous recevez un traitement *immunosuppresseur*;
- si vous avez une *maladie de gravité modérée à sévère*. La vaccination est autorisée chez les personnes atteintes d'une maladie de gravité légère avec ou sans fièvre de bas grade;
- si vous avez eu une *réaction allergique* à la suite d'une précédente administration de BioThrax ou de tout composant du vaccin;

- si vous avez une hypersensibilité ou une *allergie au latex*, car le bouchon de la fiole contient un mélange de caoutchouc naturel sec pouvant contenir des quantités infimes de protéines de latex.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez: médicaments; vitamines; minéraux; suppléments naturels; produits alternatifs; etc.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec BioThrax :**

- si vous recevez un traitement immunosuppresseur, ou un traitement par des doses élevées de corticostéroïdes, ou un médicament cytotoxique (p. ex., une chimiothérapie), veuillez le dire à votre médecin ou à votre professionnel de la santé.

### **Comment prendre BioThrax :**

Ce vaccin vous a été prescrit et sera administré par votre médecin ou professionnel de la santé. Pour l'administrer, une petite aiguille et une seringue stériles seront utilisées pour prélever la dose de 0,5 mL de BioThrax dans la fiole multidose. La dose vous sera administrée par injection *intramusculaire* (IM) dans le haut du bras ou, si vous avez un trouble de la coagulation, l'injection sous-cutanée (SC), toujours dans le haut du bras, est aussi possible.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à BioThrax?**

En prenant BioThrax, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Consultez également la rubrique « Mises en garde et précautions ».

***Les effets secondaires les plus courants de BioThrax sont les suivants :***

- sensibilité, douleur, rougeur, bleu, démangeaisons, enflure ou chaleur au point d'injection;
- limitation de la mobilité du bras injecté;
- grosseur à l'endroit où le vaccin a été injecté;
- une sensation de brûlure peut se produire immédiatement après l'injection du vaccin et peut durer environ une minute;
- courbatures, fatigue et maux de tête.

Si vous présentez tout état inhabituel, comme une difficulté à respirer, une faiblesse, un enrouement de la voix ou une respiration sifflante, des battements de cœur rapides, de l'urticaire, des étourdissements, une pâleur ou une enflure de la gorge, des lèvres ou du visage dans les minutes qui suivent l'injection ou de quelques minutes à une heure après l'injection, informez immédiatement votre professionnel de la santé car cela pourrait être le signe d'une réaction grave.

Si vous présentez tout effet secondaire, parlez-en à votre médecin. En cas de symptôme ou de malaise pénible non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Signalement des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

Déclaration des effets secondaires soupçonnés :

À l'intention des professionnels de la santé : Si un patient souffre d'un effet secondaire suivant l'immunisation, veuillez remplir le Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) et le faire parvenir à l'unité locale de services de santé de votre province ou territoire (<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/declaration-manifestations-cliniques-inhabituelles-suite-immunisation/formulaire.html>) .

### **Entreposage :**

Conserver au réfrigérateur (2 °C – 8 °C). Ne pas congeler.

Conserver le produit dans son emballage original pour le protéger de la lumière.

En cas de conservation après ouverture, la fiole doit être utilisée dans les 28 jours.

Durée de conservation : quatre (4) ans

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

**Pour en savoir davantage au sujet de BioThrax :**

- communiquez avec votre professionnel de la santé;
- lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également ces renseignements pour les patients sur le médicament.  
Ce document est publié sur le [site Web de Santé Canada](https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html) (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>), le site Web du fabricant <http://www.emergentbiosolutions.com>, ou peut être demandé en téléphonant au 1 877 246-8472 ou par courriel à [productinquiries@ebsi.com](mailto:productinquiries@ebsi.com).

Le présent dépliant a été rédigé par Emergent BioSolutions Inc.

Dernière révision : 4 décembre 2018

BioThrax<sup>MD</sup> est une marque déposée d'Emergent BioSolutions Inc.