



MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

**ANTHRASIL<sup>MD</sup>**

Immunoglobuline (humaine) dirigée contre le bacille du charbon injectable  
Solution stérile pour perfusion  $\geq 60$  unités/flacon

« SANTÉ CANADA A AUTORISÉ LA VENTE DE CETTE DROGUE NOUVELLE POUR USAGE EXCEPTIONNEL DANS LES CAS D'EXPOSITION À LA FORME PULMONAIRE DE LA MALADIE DU CHARBON EN SE FONDANT SUR DES ESSAIS CLINIQUES RESTREINTS CHEZ L'ÊTRE HUMAIN. »

Emergent BioSolutions Canada Inc.

155 Innovation Drive

Winnipeg (Manitoba)

R3T 5Y3

Numéro de contrôle de la présentation: 200446

Date d'approbation:

6 novembre 2017

## Table des matières

|   |           |
|---|-----------|
| <b>PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....                 | <b>3</b>  |
| <b>RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT</b> .....                                    | <b>3</b>  |
| <b>DESCRIPTION</b> .....  | <b>3</b>  |
| <b>CONTRE-INDICATIONS</b> .....   | <b>4</b>  |
| <b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....  | <b>4</b>  |
| <b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....   | <b>10</b> |
| <b>SURDOSAGE</b> .....  | <b>15</b> |
| <b>MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b> .....                                    | <b>15</b> |
| <b>ENTREPOSAGE ET STABILITÉ</b> .....   | <b>17</b> |
| <b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION</b> .....                                 | <b>17</b> |
| <b>FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....                        | <b>18</b> |
| <b>PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....                                    | <b>19</b> |
| <b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES</b> .....   | <b>19</b> |
| <b>ESSAIS CLINIQUES</b> .....   | <b>21</b> |
| <b>PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE</b> .....  | <b>22</b> |
| <b>TOXICOLOGIE</b> .....  | <b>27</b> |
| <b>RÉFÉRENCES</b> .....   | <b>28</b> |
| <b>PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES</b><br><b>MÉDICAMENTS</b> ..... | <b>29</b> |

## ANTHRASIL<sup>MD</sup>

Immunoglobuline (humaine) dirigée contre le bacille du charbon, solution stérile pour perfusion

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

« SANTÉ CANADA A AUTORISÉ LA VENTE DE CETTE DROGUE NOUVELLE POUR USAGE EXCEPTIONNEL DANS LES CAS D'EXPOSITION À LA FORME PULMONAIRE DE LA MALADIE DU CHARBON EN SE FONDANT SUR DES ESSAIS CLINIQUES RESTREINTS CHEZ L'ÊTRE HUMAIN. »

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique et concentration  | Ingrédients non médicinaux <sup>a</sup>                       |
|-----------------------|---|---|
| Intraveineuse         | Solution stérile pour perfusion/≥60 unités d'activité de neutralisation de la toxine (ANT) par flacon | Maltose à 10%<br>Polysorbate 80 à 0,03%<br>Eau pour injection |

<sup>a</sup> ANTHRASIL peut contenir des traces de tri-n-butyl-phosphate et d'octoxynol.

### DESCRIPTION

ANTHRASIL est un liquide stérile transparent à opalescent contenant une fraction d'immunoglobuline G (IgG) purifiée. Celle-ci est issue de plasma humain et contient des anticorps polyclonaux se liant au composant antigène protecteur (AP) de la toxine létale et de la toxine œdémogène de *Bacillus anthracis*. ANTHRASIL est fabriqué à partir de plasma prélevé chez des donneurs sélectionnés en bonne santé auxquels le vaccin BioThrax<sup>®</sup> (vaccin adsorbé contre le bacille du charbon) a été administré afin d'obtenir des concentrations élevées d'un anticorps dirigé contre le bacille du charbon (satisfaisant à des caractéristiques minimales de puissance), et purifié par chromatographie sur colonne échangeuse d'anions.

La puissance du produit (déterminée au moyen d'un test de neutralisation de la toxine) est exprimée en unités (U), par comparaison avec la norme AVR414 des Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Un flacon de 50 mL à usage unique contient des anticorps dirigés contre le bacille du charbon à raison de ≥60 unités d'activité de neutralisation de la toxine (ANT) minimum, et ce, sans égard au volume de remplissage.

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

ANTHRASIL (immunoglobuline [humaine] dirigée contre le bacille du charbon injectable) est indiqué pour traiter les adultes et les enfants présentant une toxémie associée à la forme pulmonaire de la maladie du charbon. L'association d'ANTHRASIL et des antibactériens appropriés permet d'obtenir des bénéfices cliniques.

L'efficacité d'ANTHRASIL est fondée uniquement sur des études d'efficacité menées chez des modèles animaux de la forme pulmonaire de la maladie du charbon.

**Gériatrie (≥65 ans):** Aucune donnée disponible.

**Pédiatrie (≤16 ans):** Aucune donnée disponible.

## CONTRE-INDICATIONS

ANTHRASIL ne doit pas être administré dans les cas suivants:

- Antécédents d'hypersensibilité, de réaction anaphylactique ou d'autre réaction systémique grave à ANTHRASIL ou à d'autres médicaments à base d'immunoglobuline humaine
- Déficits en IgA lorsque le patient présente des anticorps dirigés contre l'IgA ou des antécédents d'hypersensibilité à l'IgA
- Antécédents d'hypersensibilité, de réaction anaphylactique ou d'autre réaction systémique grave à l'un des ingrédients de la formulation du médicament ou des composants du récipient.

### Mises en garde et précautions importantes

- Le maltose présent dans les produits à base d'immunoglobuline, y compris ANTHRASIL, peut entraîner des valeurs de glycémie faussement élevées avec certains tests de mesure de la glycémie pratiqués sur les lieux de soins (par exemple, ceux utilisant la GDH-PQQ ou la glucose-dye-oxydoréductase), ce qui peut causer l'administration inappropriée d'insuline et une hypoglycémie potentiellement mortelle. Pour éviter les interférences avec le maltose contenu dans ANTHRASIL, la glycémie doit être mesurée à l'aide d'une méthode mesurant spécifiquement le glucose (lecteur et bandelettes réactives) chez les patients recevant ANTHRASIL.
- Une thrombose peut survenir avec des produits à base d'immunoglobuline, y compris ANTHRASIL. Les facteurs de risque comprennent un âge avancé, des périodes d'immobilité prolongées, des troubles d'hypercoagulation, des antécédents de thrombose artérielle ou veineuse, ainsi que l'utilisation d'œstrogènes, les cathéters vasculaires à demeure, l'hyperviscosité et les facteurs de risque cardiovasculaire. Une thrombose peut apparaître en l'absence de facteurs de risque connus.
- Chez les patients présentant un risque de thrombose, administrez ANTHRASIL à la vitesse de perfusion la plus faible possible. Assurez-vous que les patients sont bien hydratés avant l'administration du produit. Surveillez l'apparition de signes et symptômes de thrombose et évaluez la viscosité sanguine chez les patients présentant un risque d'hyperviscosité.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel

Ce syndrome, qui se manifeste habituellement entre une heure et six heures après la transfusion de sang ou de produits sanguins, peut se produire chez les patients recevant un traitement à base

d'immunoglobuline. Il se caractérise par une détresse respiratoire sévère, un œdème pulmonaire non cardiogénique ou une surcharge liquidienne, une hypoxémie et de la fièvre.

Il faut surveiller l'apparition d'effets indésirables pulmonaires. Lorsqu'un syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel est soupçonné, effectuez les tests appropriés pour détecter la présence d'anticorps anti-HLA et d'anticorps anti-neutrophiles dans le produit.

### **Manifestations thromboemboliques**

Une thrombose peut survenir chez les patients recevant un traitement à base d'immunoglobuline. Envisagez d'effectuer une évaluation initiale de la viscosité sanguine chez les patients présentant un risque d'hyperviscosité.

Les facteurs de risque comprennent, sans toutefois s'y limiter, les facteurs de risque cardiovasculaire, un âge avancé, des irrégularités du débit cardiaque, des troubles de la coagulation, des périodes d'immobilité prolongées, des antécédents de thrombose artérielle ou veineuse, l'utilisation d'œstrogènes, les cathéters vasculaires centraux à demeure et/ou une hyperviscosité connue ou présumée. Une thrombose peut apparaître en l'absence de facteurs de risque connus. Sou pesez les risques et les bienfaits potentiels d'ANTHRASIL en regard de ceux liés aux autres options thérapeutiques, et ce, pour tous les patients à qui vous envisagez d'administrer ANTHRASIL.

Il existe également des preuves cliniques d'une corrélation entre l'administration intraveineuse d'un produit à base d'immunoglobuline et la survenue de manifestations thromboemboliques, telles que: infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit ANTHRASIL à des patients présentant des facteurs de risque préexistants de manifestations thrombotiques.

Administrez ANTHRASIL à la plus faible concentration disponible et à la vitesse de perfusion la plus lente possible aux patients présentant un risque de manifestations thromboemboliques. Assurez-vous que les patients sont bien hydratés avant l'administration du produit. Surveillez l'apparition de signes et symptômes de thrombose.

### **Dysfonctionnement rénal aigu/insuffisance rénale aiguë**

Un dysfonctionnement rénal aigu, une insuffisance rénale aiguë, des lésions rénales aiguës, une néphropathie osmotique, une nécrose tubulaire aiguë, une néphropathie tubulaire proximale et le décès peuvent survenir chez les patients recevant un traitement à base d'immunoglobuline, y compris ANTHRASIL. Une élévation du taux sérique de créatinine et du taux sanguin d'azote uréique a été observée dès un à deux jours après le traitement par d'autres immunoglobulines intraveineuses.

Les facteurs de risque comprennent, sans toutefois s'y limiter, une insuffisance rénale préexistante de tout grade et un terrain favorable à la survenue d'une insuffisance rénale, notamment en cas de diabète, d'âge supérieur à 65 ans, d'hypovolémie, de paraprotéïnémie, de septicémie et d'administration de substances néphrotoxiques connues.

Assurez-vous que les patients ne présentent aucune hypovolémie avant l'administration d'ANTHRASIL. Administrez ANTHRASIL à la plus faible concentration disponible et à la vitesse de perfusion la plus lente possible. Ne dépassez pas la vitesse de perfusion recommandée.

En cas de détérioration de la fonction rénale, envisagez d'interrompre le traitement par ANTHRASIL.

La surveillance périodique de la fonction rénale et du volume d'urine est particulièrement importante chez les patients qu'on estime présenter un risque accru d'insuffisance rénale aiguë. Évaluez la fonction rénale avant la première perfusion d'ANTHRASIL ainsi qu'à intervalles appropriés par la suite.

### **Hypersensibilité**

Des réactions d'hypersensibilité peuvent se produire avec l'administration d'ANTHRASIL.

ANTHRASIL renferme une quantité infime d'IgA (moins de 40 µg/mL). Les patients ayant des anticorps dirigés contre l'IgA peuvent présenter un risque accru d'hypersensibilité et de réactions anaphylactiques sévères. ANTHRASIL est contre-indiqué chez les patients ayant un déficit en IgA qui présentent des anticorps dirigés contre l'IgA ou qui ont des antécédents de réaction d'hypersensibilité (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Surveillez l'apparition de signes et symptômes de réaction allergique aiguë chez tous les patients pendant et après l'administration d'ANTHRASIL. En cas d'hypersensibilité, interrompez immédiatement l'administration d'ANTHRASIL et administrez les soins d'urgence appropriés. ANTHRASIL doit être administré dans un cadre où du matériel, des médicaments et du personnel formé à la prise en charge des réactions d'hypersensibilité et anaphylactiques sont appropriés et disponibles.

### **Hémolyse**

Une anémie hémolytique et une hémolyse peuvent se produire à la suite de l'administration d'ANTHRASIL.

ANTHRASIL peut contenir des anticorps de groupes sanguins qui peuvent agir comme des hémolysines et induire *in vivo* le recouvrement des globules rouges par une immunoglobuline, causant ainsi une réaction antiglobuline directe positive et une hémolyse. Des cas d'hémolyse aiguë, y compris d'hémolyse intravasculaire, ont été signalés à la suite de l'administration d'immunoglobuline, y compris ANTHRASIL. Une anémie hémolytique retardée peut apparaître en raison d'une augmentation de la séquestration des globules rouges. Une hémolyse sévère peut entraîner un dysfonctionnement rénal ou une insuffisance rénale.

Les facteurs de risque suivants peuvent être associés à la survenue d'une hémolyse: doses élevées (p. ex. >2 g par kg) administrées en une seule fois ou réparties sur plusieurs jours, et groupe sanguin autre que O. Il est possible que d'autres facteurs individuels liés aux patients, tels qu'un état inflammatoire sous-jacent (pouvant se traduire notamment par des concentrations élevées de protéine C réactive ou une vitesse de sédimentation élevée), augmentent le risque d'hémolyse, mais leur rôle est incertain.

Il faut surveiller l'apparition de signes et symptômes cliniques d'hémolyse chez les patients recevant ANTHRASIL. Envisagez de soumettre les patients à risque plus élevé à des analyses de laboratoire appropriées, y compris la mesure du taux d'hémoglobine ou de l'hématocrite avant la perfusion et dans les 36 à 96 heures suivant la perfusion, puis de nouveau environ sept à dix jours après la perfusion. Si des signes et/ou symptômes d'hémolyse ou si une importante chute

du taux d'hémoglobine ou de l'hématocrite sont observés après la perfusion d'ANTHRASIL, soumettez le patient à d'autres analyses de laboratoire à des fins de confirmation.

### **Précautions concernant la vitesse de perfusion**

Certains effets indésirables du médicament peuvent être liés à la vitesse de perfusion. La vitesse de perfusion recommandée doit être minutieusement contrôlée (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Les patients et leurs signes vitaux doivent être surveillés de près et soigneusement observés en vue de détecter tout symptôme apparaissant durant la perfusion et immédiatement après celle-ci.

### **Syndrome de méningite aseptique**

Un syndrome de méningite aseptique peut survenir en association avec l'administration de produits à base d'immunoglobuline, y compris ANTHRASIL. Habituellement associé à des doses totales élevées (>2 g/kg), ce syndrome apparaît de quelques heures à deux jours après le traitement. L'interruption du traitement a permis d'obtenir une rémission du syndrome de méningite aseptique en quelques jours, et ce, sans séquelles.

Le syndrome se caractérise par les symptômes et signes suivants: céphalées sévères, raideur de la nuque, somnolence, fièvre, photophobie, mouvements oculaires douloureux, ainsi que nausées et vomissements. Les analyses du liquide céphalorachidien (LCR) détectent fréquemment une pléiocytose pouvant aller jusqu'à plusieurs milliers de cellules par millimètre cube, principalement de type granulocytaire, s'accompagnant d'une élévation des taux de protéines jusqu'à plusieurs centaines de mg/dL, avec des tests de culture toutefois négatifs. Effectuez un examen neurologique complet chez les patients présentant de tels signes et symptômes, y compris à des analyses du LCR, afin d'exclure d'autres causes de méningite.

### **Transmission d'agents infectieux**

Étant donné qu'ANTHRASIL est fabriqué à partir de plasma humain, il pose un risque de transmission d'agents infectieux par le sang, p. ex. des virus, l'agent responsable de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob et, en théorie, l'agent de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Il pourrait aussi contenir des agents infectieux inconnus.

Aucun cas de transmission de maladie virale n'a été associé à l'utilisation d'ANTHRASIL. Signalez toute infection qui, de l'avis d'un professionnel de la santé, peut avoir été transmise par ANTHRASIL à Emergent BioSolutions Canada Inc. au 1-800-768-2304 (téléphone) ou au 1-800-768-2281 (télécopieur).

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes:** Aucune étude de reproduction animale n'a été réalisée avec ANTHRASIL.

Les risques et les bénéfices de l'administration d'ANTHRASIL doivent être évalués pour chaque cas individuel.

**Femmes qui allaitent:** On ignore si ANTHRASIL est excrété dans le lait maternel. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, il faut faire preuve de prudence lorsqu'ANTHRASIL est administré à une femme qui allaite.

**Pédiatrie (≤16 ans):** L'innocuité et l'efficacité d'ANTHRASIL dans la population pédiatrique n'ont pas été établies.

**Gériatrie (>65 ans):** L'innocuité et l'efficacité d'ANTHRASIL dans la population gériatrique n'ont pas été établies.

## DNUE EFFETS INDÉSIRABLES

### Aperçu des effets indésirables au médicament

Les effets indésirables d'ANTHRASIL les plus fréquents, observés chez plus de 5% des sujets dans le cadre de l'essai clinique mené chez des volontaires sains, étaient les suivants: céphalées, douleur au site de perfusion, nausées, gonflement au site de perfusion et dorsalgies. Chez les patients atteints d'une infection systémique ou pulmonaire au bacille du charbon, le profil d'innocuité du produit peut différer de celui observé lors de l'essai mené chez les volontaires sains. L'incidence et/ou la sévérité de certains effets indésirables d'ANTHRASIL et d'autres produits à base d'immunoglobuline intraveineuse peuvent être liées à la charge totale de protéines/d'anticorps polyclonaux administrée.

### Effets indésirables à un médicament 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 à 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.*

Dans le cadre d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, visant à évaluer l'innocuité et la pharmacocinétique de trois doses d'ANTHRASIL après une perfusion intraveineuse unique chez des volontaires sains, 72 sujets adultes en bonne santé ont été randomisés pour recevoir une dose de 210, de 420 ou de 840 unités d'activité de neutralisation de la toxine (ANT) d'ANTHRASIL (N=18/groupe posologique) ou un volume équivalent d'une solution saline placebo (N=6/groupe posologique). Au total, 54 volontaires sains ont reçu l'une des trois doses d'ANTHRASIL, et 18 volontaires sains ont reçu une solution saline placebo.

Une deuxième phase de l'étude, conçue uniquement pour évaluer davantage l'innocuité, a été menée sous forme d'étude randomisée, en ouvert, ayant inclus 20 volontaires adultes en bonne santé. Les sujets ont été randomisés pour recevoir une dose de 840 unités d'ANT provenant de l'un des deux lots de produits supplémentaires (10 sujets par lot). Il n'y avait aucun groupe placebo.

**Tableau 1 Effets indésirables observés avec ANTHRASIL ou un placebo chez >5% des sujets dans le cadre d'un essai clinique mené chez des volontaires sains**

| Classe de systèmes d'organes                            | Terme préféré                   | Groupe randomisé en aveugle pour recevoir ANTHRASIL (N=54) |                |             | Placebo (N=18)    |                |             |
|---|---------------------------------|--|----------------|-------------|-------------------|----------------|-------------|
|   |                                 | Nbre d'événements  | Nbre de sujets | % de sujets | Nbre d'événements | Nbre de sujets | % de sujets |
| Affections gastro-intestinales                          | Nausées                         | 5  | 5              | 9,3         | 2                 | 1              | 5,6         |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Douleur au site de perfusion    | 7  | 5              | 9,3         | 0                 | 0              | 0,0         |
|   | Gonflement au site de perfusion | 5  | 4              | 7,4         | 0                 | 0              | 0,0         |
| Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif  | Dorsalgie                       | 2  | 2              | 3,7         | 1                 | 1              | 5,6         |
| Affection du système nerveux                            | Céphalée                        | 15   | 11             | 20,4        | 3                 | 1              | 5,6         |

Dans le cadre de ces études, aucun effet indésirable grave n'a été signalé dans les groupes ANTHRASIL et placebo. Les effets indésirables et événements indésirables non graves ont été plus fréquents chez les sujets ayant reçu le traitement actif par ANTHRASIL que chez les sujets ayant reçu le placebo.

Les taux de céphalées et de dorsalgies étaient dépendants de la dose. Des dorsalgies ont été observées avec les doses de 840 unités chez cinq des 38 sujets (13,2%).

Des élévations dépendantes de la dose et transitoires du taux de glucose dans les urines ont également été observées après la perfusion.

La perfusion d'ANTHRASIL a été définitivement interrompue chez quatre sujets en raison d'effets indésirables (Tableau 2).

**Tableau 2 Effets indésirables ayant entraîné l'interruption de la perfusion d'ANTHRASIL dans les essais cliniques**

| Sujet | Terme préféré par MedDRA        | Issue  | Intensité |
|-------|---------------------------------|--------|-----------|
| 1     | Gêne thoracique                 | Résolu | Légère    |
|       | Bouffées congestives            |        | Légère    |
|       | Tachycardie                     |        | Légère    |
|       | Sensation de gorge serrée       |        | Légère    |
| 2     | Gonflement au site de perfusion | Résolu | Modérée   |
| 3     | Douleur au site de perfusion    | Résolu | Modérée   |
| 4     | Urticaire                       | Résolu | Légère    |
|       | Prurit                          |        | Légère    |
|       | Gonflement des lèvres           |        | Légère    |

## **Expérience des patients**

Dix-neuf patients adultes présentant une maladie du charbon systémique grave ont reçu des doses uniques de 420 unités d'ANTHRASIL et un traitement antimicrobien dans le cadre du programme d'accès élargi des CDC : trois patients présentaient la forme pulmonaire, 15 patients présentaient la forme contractée par une injection d'héroïne contaminée et un patient présentait la forme intestinale.

Au total, 16 effets indésirables graves apparus dans les 72 heures suivant la perfusion ont été signalés chez 8 des 19 patients (42%): syndrome de détresse respiratoire aiguë (n=2), œdème pulmonaire, épanchement pleural, insuffisance rénale aiguë (n=4), coagulopathie, arrêt cardiaque/décès (non spécifié ailleurs, n=2), hypotension, ascite, acidose métabolique, hyperkaliémie et œdème/œdème périphérique.

Six décès ont été signalés; un patient présentant la forme pulmonaire et cinq patients présentant la forme contractée par une injection contaminée. Pour trois des six patients décédés, dont le patient présentant la forme pulmonaire, la cause du décès était cohérente avec la progression de la maladie du charbon et les comorbidités. Pour les trois autres patients, la cause du décès n'a pas été définie ou n'était pas connue.

## **Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation du produit**

Aucune donnée de pharmacovigilance n'est disponible.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicament-médicament**

#### ***Vaccins à virus vivant atténué***

L'administration d'immunoglobulines peut nuire à l'efficacité des vaccins à virus vivant atténué, tels que ceux contre la rougeole, la rubéole, les oreillons ou la varicelle. Reportez l'administration de vaccins à virus vivant jusqu'à environ trois mois après l'administration d'ANTHRASIL. Les personnes ayant reçu ANTHRASIL peu de temps après avoir reçu un vaccin à virus vivant doivent être vaccinées de nouveau trois mois après l'administration d'ANTHRASIL.

#### ***Antibiothérapie***

Selon des études animales, ANTHRASIL n'interfère pas avec les antibiothérapies. L'administration concomitante d'ANTHRASIL et de lévofloxacine ou de ciprofloxacine chez le lapin et le macaque de Buffon, respectivement, n'a aucunement réduit l'efficacité du traitement antibactérien.

#### ***Autre***

Les interactions entre ANTHRASIL et d'autres produits n'ont pas été établies. Il est recommandé d'administrer ANTHRASIL séparément des autres médicaments.

### **Interactions médicament-aliment**

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

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Les interactions avec les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

### **Interactions au médicament sur les essais de laboratoire**

#### ***Dosage de la glycémie***

Les analyses d'urine réalisées après l'administration d'ANTHRASIL peuvent montrer une augmentation du taux de glucose. Étant donné qu'il s'agit d'un effet transitoire connu, les tests doivent être répétés pour déterminer s'il est justifié de prendre des mesures supplémentaires.

ANTHRASIL contient du maltose. On a observé que le maltose contenu dans les produits à base d'immunoglobuline entraîne des valeurs de glycémie faussement élevées lorsque certains tests de mesure de la glycémie sont utilisés (par exemple, ceux faisant intervenir la GDH-PQQ ou la glucose-dye-oxydoréductase). Cela pourrait entraîner l'administration d'une dose inappropriée d'insuline pouvant provoquer une hypoglycémie potentiellement mortelle. De plus, des cas réels d'hypoglycémie pourraient ne pas être traités si l'état hypoglycémique est masqué par des résultats faussement élevés.

En raison de la possibilité de résultats faussement élevés, seuls les tests mesurant spécifiquement le glucose doivent être utilisés pour mesurer ou surveiller la glycémie chez les patients recevant des produits parentéraux contenant du maltose, y compris ANTHRASIL.

Lisez attentivement les notices des systèmes de mesure de la glycémie, y compris des bandelettes réactives, afin de déterminer s'ils peuvent être utilisés chez les patients recevant des produits parentéraux contenant du maltose. En cas de doute, prenez contact avec le fabricant du système de mesure pour déterminer s'il est compatible avec l'utilisation des produits parentéraux contenant du maltose.

#### ***Tests sérologiques***

Les anticorps présents dans ANTHRASIL peuvent aussi interférer avec certains tests sérologiques. Après l'administration d'immunoglobulines comme ANTHRASIL, une élévation transitoire des taux d'anticorps passivement transférés dans le sang du patient peut produire des résultats sérologiques faussement positifs (p. ex. test de Coombs).

## **DNUE POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

ANTHRASIL doit être administré par voie intraveineuse.

Les flacons d'ANTHRASIL sont à usage unique seulement.

- Ne les utilisez pas après la date de péremption figurant sur l'emballage.

- Les flacons d'ANTHRASIL doivent être portés à la température ambiante avant l'administration.
- Inspectez le produit et ne l'utilisez pas si vous constatez que la solution est trouble ou contient des particules.
- Administrez ANTHRASIL séparément des autres médicaments.
- N'agitez pas le flacon. Cela pourrait entraîner la formation de mousse.
- ANTHRASIL ne contient aucun agent de conservation. Ne réutilisez pas ANTHRASIL et ne le conservez pas à des fins d'utilisation ultérieure. Jetez tout produit inutilisé.

La dose d'ANTHRASIL à administrer doit être calculée avec soin. Chaque fois qu'ANTHRASIL est administré à un patient, il est recommandé de consigner le nom et le numéro de lot respectifs du produit afin de pouvoir faire le lien entre le patient et le lot.

ANTHRASIL doit être préparé dans une poche pour perfusion en retirant le contenu du flacon d'ANTHRASIL à l'aide d'une seringue, en le transférant de manière aseptique dans une poche pour perfusion de taille appropriée et en inscrivant le volume à perfuser sur l'étiquette. Aucune dilution supplémentaire n'est nécessaire.

Une fois le flacon percé, utilisez le contenu en vue de préparer la poche pour perfusion et administrez-le le plus tôt possible. ANTHRASIL ne contient aucun agent de conservation.

En cas d'effet indésirable, tel que des bouffées vasomotrices, une céphalée, des nausées, des variations de la fréquence du pouls ou de la tension artérielle, ralentissez la vitesse de perfusion ou interrompez temporairement la perfusion.

Ne dépassez pas la vitesse de perfusion recommandée et suivez le schéma de perfusion. La posologie et la vitesse de perfusion n'ont pas été évaluées dans les populations pédiatrique et gériatrique.

Administrez le produit au moyen d'un cathéter intraveineux et d'une pompe à perfusion à vitesse constante. L'utilisation d'un filtre intégré est facultative.

### **Posologie recommandée et modification posologique**

La dose initiale d'ANTHRASIL en association avec une antibiothérapie appropriée est de 420 unités (sept flacons). Des données provenant de modèles animaux tendent à indiquer que l'administration de doses plus élevées peut entraîner une amélioration de la survie. Une dose initiale de 840 unités (14 flacons) peut être envisagée, selon l'état clinique du patient. Une échelle allométrique a été utilisée pour établir les schémas posologiques pour les enfants, afin que l'exposition de ceux-ci soit comparable à celle observée chez les adultes recevant 420 et 840 unités. La dose à utiliser chez les enfants doit être calculée en fonction de leur poids corporel.

La posologie est résumée dans les tableaux 3 et 4 ci-dessous.

**Tableau 3 Guide posologique d'ANTHRASIL et vitesse de perfusion intraveineuse**

| Groupe de patients               | Dose <sup>a</sup>  | Vitesse de perfusion initiale (30 premières minutes)                   | Augmentation de la vitesse de perfusion si la dose est tolérée (toutes les 30 minutes) | Vitesse de perfusion maximale  |
|----------------------------------|--|--|--|--|
| Adultes<br>≥17 ans               | 7 flacons<br>(420 unités)  | 0,5 mL/min   | 1 mL/min   | 2 mL/min   |
| Patients pédiatriques<br>≤16 ans | De 1 à 7 flacons<br>(60–420 unités)<br>en fonction du poids du patient | 0,01 mL/kg/min (ne dépassez pas la vitesse de perfusion pour l'adulte) | 0,02 mL/kg/min   | 0,04 mL/kg/min (ne dépassez pas la vitesse de perfusion pour l'adulte) |

<sup>a</sup> Sélectionnez la dose initiale en fonction de la sévérité clinique; les cas sévères peuvent justifier l'utilisation de 14 flacons (840 unités) chez l'adulte et de 2 à 14 flacons (en fonction du poids) chez les enfants pesant plus de 5 kg.

**Tableau 4 Guide posologique d'ANTHRASIL pour la population pédiatrique<sup>a</sup>**

| Poids corporel (kg) | Nombre de flacons d'ANTHRASIL par dose <sup>b</sup> |
|---------------------|---|
| < 5                 | 1   |
| < 10                | 1   |
| De 10 à < 18        | 2   |
| De 18 à < 25        | 3   |
| De 25 à < 35        | 4   |
| De 35 à < 50        | 5   |
| De 50 à < 60        | 6   |
| ≥60                 | 7   |

<sup>a</sup> La posologie chez l'enfant est établie à l'aide de l'échelle allométrique en fonction de l'exposition des adultes observée à 420 unités d'ANTHRASIL par dose d'activité de neutralisation de la toxine (ANT).

<sup>b</sup> Sélectionnez la dose initiale en fonction de la sévérité clinique. La dose peut être doublée dans les cas sévères chez les patients pesant plus de 5 kg.

Selon la sévérité des symptômes et la réponse au traitement, envisagez une dose initiale de 840 unités (14 flacons) et l'administration de doses répétées, en particulier chez les patients présentant une hémorragie importante comme en témoignent leurs importants besoins transfusionnels, des pertes liquidiennes compartimentales importantes, notamment d'un grand volume et/ou en raison de thoracocentèses et/ou de paracentèses abdominales thérapeutiques répétées, de même que chez les patients dont la réponse immunitaire peut être altérée/retardée. Tenez compte de l'ampleur des pertes régulières de sang et de liquides ainsi que de l'état clinique du patient pour déterminer l'intervalle entre les doses lors de l'administration de doses répétées. Les doses répétées et les doses uniques supérieures à 840 unités n'ont pas été étudiées chez l'être humain. Sans retarder considérablement le traitement, envisagez d'effectuer une thoracocentèse et/ou une paracentèse abdominale thérapeutiques, si cela se justifie, soit avant l'administration d'ANTHRASIL ou pendant celle-ci.

## **Dose oubliée**

Sans objet; l'administration est fonction de la sévérité des symptômes et de la réponse au traitement.

## **Administration**

Chaque flacon d'ANTHRASIL possède une puissance minimale  $\geq 60$  unités. Il n'est pas nécessaire de reconstituer la préparation.

1. Les flacons d'ANTHRASIL doivent être portés à la température ambiante.
  - Les flacons peuvent être dégelés rapidement à des fins d'utilisation immédiate en les soumettant à la température ambiante pendant une heure, puis à un bain d'eau à 37°C (98,6°F) jusqu'à ce qu'ils dégèlent.
  - Autrement, faites dégeler les flacons en mettant le nombre de flacons voulu au réfrigérateur entre 2 et 8°C (36 et 46°F) jusqu'à ce qu'ils dégèlent (environ 14 heures).
  - Ne dégelez pas le produit dans un four à micro-ondes. Ne recongelez pas les flacons.
  - Portez les flacons dégelés à la température ambiante en les laissant sur une paillasse durant quelques minutes avant la perfusion.
2. Inspectez les flacons pour vous assurer que le produit est entièrement dégelé, qu'il n'a pas changé de couleur et qu'il est exempt de particules. La solution doit être transparente ou légèrement opalescente. N'utilisez pas de solutions troubles ou turbides, ou qui présentent des particules.
3. Inspectez les flacons pour vous assurer que leur opercule et que les flacons mêmes ne sont pas endommagés. S'ils sont endommagés, ne les utilisez pas et contactez le fabricant.
4. Remuez délicatement à la main les flacons en position verticale pour vous assurer de l'homogénéité de la préparation. N'agitez pas le flacon pendant la préparation afin d'éviter la formation de mousse.
5. Suivez les étapes ci-dessous pour préparer la poche pour perfusion d'ANTHRASIL:
  - Enlevez les capuchons protecteurs des flacons de produit.
  - Essuyez la partie centrale exposée du bouchon de caoutchouc à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool isopropylique.
  - Retirez le contenu du flacon d'ANTHRASIL à l'aide d'une seringue, transférez-le de manière aseptique dans une poche pour perfusion de taille appropriée et inscrivez le volume à perfuser sur l'étiquette.
  - Aucune dilution supplémentaire n'est nécessaire.
  - Une fois le flacon percé, utilisez le contenu en vue de préparer la poche pour perfusion et administrez-le le plus tôt possible. ANTHRASIL ne contient aucun agent de conservation.
6. Administrez le produit au moyen d'un cathéter intraveineux et d'une pompe à perfusion à vitesse constante. L'utilisation d'un filtre intégré est facultative.

7. En cas d'effet indésirable, tel que des bouffées vasomotrices, une céphalée, des nausées, des variations de la fréquence du pouls ou de la tension artérielle, ralentissez la vitesse de perfusion ou interrompez temporairement la perfusion.

Les flacons d'ANTHRASIL sont à usage unique seulement. Jetez tout produit inutilisé.

## **SURDOSAGE**

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

Les conséquences d'une surdose sont inconnues. La posologie d'ANTHRASIL dépend de la sévérité clinique et de la réponse du patient.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

L'IgG polyclonale présent dans ANTHRASIL est un agent d'immunisation passive qui neutralise la toxine du bacille du charbon. ANTHRASIL se lie à l'antigène protecteur (AP) afin de prévenir l'entrée cellulaire, médiée par l'AP, du facteur d'œdème et du facteur létal du bacille du charbon. ANTHRASIL est administré en association avec une antibiothérapie appropriée, car en soi, ce produit n'est pas reconnu pour posséder une activité bactéricide contre le bacille du charbon qui, sans traitement, pourrait continuer à se développer et à libérer des toxines.

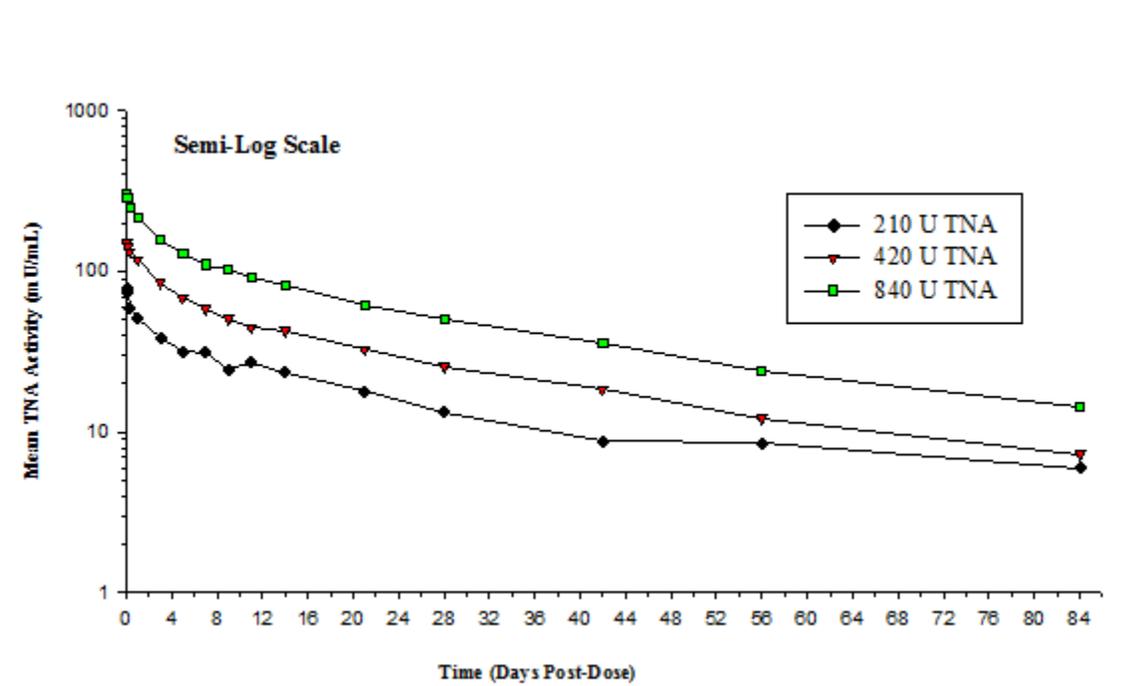
### **Pharmacodynamique**

Aucune donnée spécifique sur ANTHRASIL n'est disponible.

### **Pharmacocinétique**

Les ANT moyennes des trois doses d'ANTHRASIL (210, 420 et 840 unités d'ANT) observées dans le cadre de l'essai clinique chez des volontaires sains (voir **Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques**) sont représentées sur une échelle semi-logarithmique dans la figure 1. La pharmacocinétique des trois doses d'ANTHRASIL après la perfusion intraveineuse a été caractérisée. Les concentrations maximales d'ANTHRASIL ont été atteintes immédiatement après la perfusion, puis ont diminué pendant toute la durée de l'étude (84 jours). L'ANT moyenne est demeurée au-dessus de la limite inférieure de quantification (5 milliunités par mL) pendant toute la période de 84 jours suivant l'administration, et ce, pour les trois doses étudiées.

Figure 1 ANT moyennes pour les trois doses d'ANTHRASIL



Le tableau 5 résume les résultats pharmacocinétiques moyens des données d'ANT recueillies dans le cadre de l'étude menée chez les volontaires sains.

Tableau 5 Résumé des résultats PK moyens par traitement (données d'ANT)

| Paramètre PK                      | Doses                  |    |                        |    |                        |    |
|-----------------------------------|------------------------|----|------------------------|----|------------------------|----|
|                                   | 210 U d'ANT            | N  | 420 U d'ANT            | N  | 840 U d'ANT            | N  |
| <b>Moyenne arithmétique (CV%)</b> |                        |    |                        |    |                        |    |
| SSC <sub>0-t</sub> (mU·d/mL)      | 1031,8 (23,3)          | 15 | 2176,7 (18,9)          | 17 | 4271,0 (22,3)          | 16 |
| SSC <sub>0-∞</sub> (mU·d/mL)      | 1277,5 (27,7)          | 7  | 2536,7 (14,7)          | 16 | 4788,8 (26,5)          | 15 |
| C <sub>max</sub> (mU/mL)          | 83,0 (13,4)            | 15 | 156,4 (21,7)           | 17 | 316,7 (18,3)           | 16 |
| t <sub>1/2</sub> (d)              | 24,3 (33,3)            | 7  | 28,3 (19,9)            | 16 | 28,0 (25,2)            | 15 |
| CL (mL/d)                         | 174,2 (24,1)           | 7  | 169,7 (17,9)           | 16 | 188,6 (29,5)           | 15 |
| Vd (mL)                           | 5714,8 (11,4)          | 7  | 6837,2 (20,4)          | 16 | 7238,2 (19,4)          | 15 |
| <b>Médiane (min.-max.)</b>        |                        |    |                        |    |                        |    |
| T <sub>max</sub> (d)              | 0,116<br>(0,109–1,068) | 15 | 0,120<br>(0,120–0,412) | 17 | 0,169<br>(0,165–0,459) | 16 |

Par comparaison avec les sujets en bonne santé, les patients ayant contracté la forme pulmonaire de la maladie du charbon devraient d'abord présenter une clairance supérieure des anticorps anti-AP et une SSC inférieure à la suite de l'administration d'ANTHRASIL, et ce, en raison de la présence de l'antigène AP.

Les résultats PK moyens (données d'ANT) ont été évalués par sexe et n'ont révélé aucune différence liée au sexe dans l'intervalle posologique étudié. L'exposition systémique à ANTHRASIL a augmenté de façon proportionnelle à la dose dans l'intervalle posologique étudié. Chez les personnes en bonne santé, ANTHRASIL présente une demi-vie d'élimination sérique de 24 à 28 jours.

Les trois patients atteints de la forme pulmonaire de la maladie du charbon (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**) et ayant reçu des antibiotiques en concomitance avec une dose unique d'ANTHRASIL de 420 unités d'ANT ont présenté une élévation des taux sériques et pleuraux d'anti-AP, qui sont demeurés >50% des taux maximaux d'anticorps anti-AP au cours des cinq jours suivants. Les taux sériques moyens d'anticorps anti-AP chez les patients (145 µg/mL) étaient plus faibles que ceux des volontaires sains (190 µg/L) traités avec la dose de 420 unités d'ANTHRASIL. Chez les trois patients atteints de la forme pulmonaire, les taux sériques et pleuraux du facteur létal ont reculé après l'instauration d'antibiotiques et ont continué à diminuer au cours de la période de cinq jours suivant l'administration d'ANTHRASIL; cependant, partiellement en raison du ciblage du composant AP de la toxine létale par ANTHRASIL, les taux plasmatiques et pleuraux du facteur létal sont demeurés détectables lors des mesures prises de deux à cinq jours suivant l'administration d'ANTHRASIL.

Étant donné que l'efficacité d'ANTHRASIL ne peut être mise à l'épreuve de manière éthique dans le cadre d'essais contrôlés par placebo chez l'être humain, les expositions obtenues chez les sujets sains ont dû être comparées à celles observées chez les modèles animaux de la forme pulmonaire de la maladie du charbon dans le cadre d'études sur l'efficacité thérapeutique pour appuyer le schéma posologique. Une dose de 420 unités permet d'obtenir une exposition semblable à celle de la dose efficace de 15 U/kg administrée à des lapins blancs de Nouvelle-Zélande et à des macaques de Buffon. Chez les macaques de Buffon traités par ANTHRASIL en monothérapie, une dose plus élevée de 30 U/kg, entraînant une exposition comparable à celle d'une dose humaine de 840 unités, pourrait améliorer la survie. Par conséquent, la dose initiale est comprise entre 420 et 840 unités, et le schéma recommandé comprend la possibilité de doses répétées.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conservez à -20°C ou moins jusqu'à l'utilisation du produit. Ne recongelez pas le produit.

Une fois le flacon percé, utilisez le contenu en vue de préparer la poche pour perfusion et administrez-le le plus tôt possible. Les flacons d'ANTHRASIL sont à usage unique seulement et ne contiennent aucun agent de conservation. Jetez tout produit inutilisé.

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

- Gardez le produit hors de la portée et de la vue des enfants.
- Protégez le produit de la lumière.
- Le produit doit être porté à la température corporelle ou à la température ambiante immédiatement avant d'être utilisé. Il doit être transparent ou légèrement opalescent. Ne l'utilisez pas s'il est trouble ou s'il contient des particules.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

**Forme posologique et conditionnement:** ANTHRASIL est présenté sous forme de flacon à dose unique de 50 mL, muni d'un bouchon de butylcaoutchouc, d'un opercule en aluminium et d'un capuchon de plastique amovible. Quel qu'en soit le volume de remplissage, chaque flacon contient  $\geq 60$  unités. Les flacons sont conditionnés dans un carton-présentoir contenant sept flacons et une notice d'emballage. ANTHRASIL ne contient pas de latex.

**Composition:** Contenu en protéine humaine de 40 à 70 milligrammes par millilitre (mg/mL), dont au moins 96% d'immunoglobuline G (IgG).

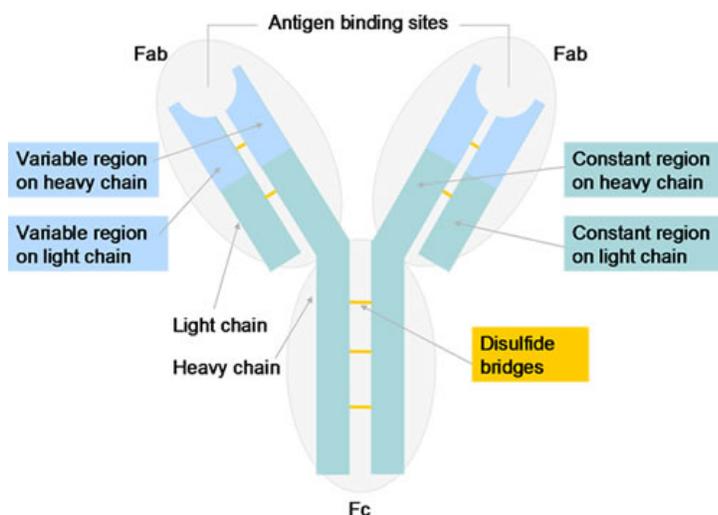
Le contenu en IgA est égal ou inférieur à 40 microgrammes par millilitre ( $\mu\text{g/mL}$ ).

## PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

|   |  |
|---|--|
| Nom propre:                               | Immunoglobuline (humaine) dirigée contre le bacille du charbon |
| Nom chimique:                             | Immunoglobuline (humaine) dirigée contre le bacille du charbon |
| Formule moléculaire et masse moléculaire: | Glycoprotéine d'environ 160 000 daltons                        |
| Formule développée:                       | Gammaglobuline (IgG)   |



|                              |  |
|------------------------------|--|
| Propriétés physicochimiques: | La substance médicamenteuse contient de l'IgG purifiée dans un tampon aqueux dont le pH se situe entre 5,0 et 6,5. Le produit, qui ne contient aucun agent de conservation, est stabilisé avec du maltose à 10% et du polysorbate 80 à 0,03%. La concentration totale de protéines varie de 40 à 70 mg par mL. |
|------------------------------|--|

#### Caractéristiques du produit

ANTHRASIL est un liquide stérile transparent à opalescent contenant une fraction d'immunoglobuline G (IgG) purifiée. Celle-ci est issue de plasma humain et contient des anticorps polyclonaux se liant au composant antigène protecteur (AP) de la toxine létale et de la toxine œdématogène de *Bacillus anthracis*.

#### Inactivation/clairance virale

ANTHRASIL est préparé à partir de plasma humain en recourant à la chromatographie sur colonne échangeuse d'anions. Le processus de fabrication comprend deux étapes mises en place

spécifiquement pour assurer la clairance virale. Le traitement solvant-détergent utilisé (à base de tri-n-butyl phosphate et d'octoxynol), élimine efficacement les virus à enveloppe lipidique, tels que ceux de l'hépatite B (VHB), de l'hépatite C (VHC) et de l'immunodéficience humaine (VIH). La filtration des virus à l'aide d'un filtre de 20 nm élimine efficacement certains virus à enveloppe non lipidique. Ces deux processus ont été conçus pour accroître l'innocuité du produit en réduisant le risque de transmission des virus à enveloppe et sans enveloppe, respectivement. En plus des deux étapes spécifiques, l'étape de chromatographie sur colonne échangeuse d'anions contribue à éliminer les petits virus à enveloppe non lipidique.

L'inactivation et la réduction des virus modèles connus à enveloppe ou sans enveloppe ont été validées à l'occasion d'études en laboratoire, comme le montre le tableau 6.

**Tableau 6 Validation virale des virus modèles dans le cadre d'études en laboratoire**

| Génome  | À enveloppe |              |                   | Sans enveloppe |            |            |            |
|---|-------------|--------------|-------------------|----------------|------------|------------|------------|
|   | ARN         |              | ADN               | ARN            |            | ADN        |            |
| Virus   | VIH-1       | VDBV         | VPR               | VHA            | EMC        | MVM        | PVP        |
| Famille   | Rétro       | Flavi        | Herpès            | Picorna        |            | Parvo      |            |
| Taille (nm)                                       | 80–100      | 50–70        | 120–200           | 25–30          | 30         | 20–25      | 18–24      |
| Chromatographie par échange d'anions (séparation) | Non évalué  |              |                   | 2,3            | NÉ         | 3,4        | NÉ         |
| Filtration 20 N (tri par taille)                  | ≥4,7        | ≥3,5         | ≥5,6 <sup>a</sup> | NÉ             | 4,8        | NÉ         | 4,1        |
| Solvant-détergent (inactivation)                  | ≥4,7        | ≥7,3         | ≥5,5              | Non évalué     |            |            |            |
| <b>Réduction totale (log10)</b>                   | <b>≥9,4</b> | <b>≥10,8</b> | <b>≥11,1</b>      | <b>2,3</b>     | <b>4,8</b> | <b>3,4</b> | <b>4,1</b> |

<sup>a</sup> Le VPR a été retenu par le préfiltre de 0,1 µm durant la validation virale. Puisque le processus de fabrication utilise un préfiltre de 0,1 µm avant le filtre 20 N, l'allégation de réduction ≥ 5,6 est jugée adéquate.

Abréviations:

VIH-1: virus de l'immunodéficience humaine-1; virus pertinent pour le virus de l'immunodéficience humaine-1 et modèle du VIH-2

VDBV: virus de la diarrhée bovine virale; virus modèle du virus de l'hépatite C (VHC) et du virus du Nil occidental (VNO)

VPR: virus de la pseudorange; modèle des gros virus à ADN à enveloppe, y compris l'herpès

VHA: virus de l'hépatite A humaine; virus pertinent pour le VHA et modèle des petits virus sans enveloppe en général

EMC: virus de l'encéphalomyocardite; modèle du VHA et des petits virus sans enveloppe en général

MVM: virus minute de la souris; modèle du parvovirus humain B19 et des petits virus sans enveloppe en général

NÉ: non évalué

En dépit de ces mesures, le produit est susceptible de transmettre des maladies (voir **Transmission d'agents infectieux**).

## ESSAIS CLINIQUES

Étant donné qu'il n'est ni éthique ni faisable de mener des essais cliniques contrôlés par placebo chez des personnes ayant contracté la forme pulmonaire de la maladie du charbon, l'efficacité d'ANTHRASIL repose sur des études d'efficacité démontrant un bénéfice sur le plan de la survie chez des modèles animaux de la forme pulmonaire de la maladie (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**). L'innocuité a été évaluée chez des adultes en bonne santé et un nombre limité de patients infectés par le bacille du charbon ayant reçu ANTHRASIL dans le cadre d'un accès élargi au médicament.

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

Tableau 7 Résumé des données démographiques relatives aux essais sur ANTHRASIL

| N° de l'essai de l'étude         | Organisation de l'essai   | Posologie, voie d'administration et durée  | Sujets d'étude (n = nombre)            | Âge moyen (Tranche) | Sexe                                  |
|----------------------------------|---|--|--|---------------------|---------------------------------------|
| AX-001                           | 1) Étude de phase 1 de détermination de la dose, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo; contrôle par solution saline placebo<br>2) Étude randomisée en ouvert; aucun groupe témoin recevant un placebo | 1) Dose intraveineuse unique de 210, 420 ou 840 U d'ANT<br>2) Dose intraveineuse unique de 840 U d'ANT | 1) 72 (24/groupe)<br>2) 20 (10/groupe) | 31 (19–55)          | 52% de sexe masc.<br>48% de sexe fém. |
| Programme d'accès élargi des CDC | Sans objet  | 420 U d'ANT  | 19 <sup>a</sup>                        | 38 (24–61)          | 74% de sexe masc.<br>26% de sexe fém. |

<sup>a</sup> Les patients ayant bénéficié d'un accès élargi comprenaient 3 cas de forme pulmonaire, 1 cas de forme intestinale et 15 cas de forme cutanée.

Dans le cadre d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, visant à évaluer l'innocuité et la pharmacocinétique de trois doses d'ANTHRASIL après une perfusion intraveineuse unique chez des volontaires sains, au total, 72 sujets adultes en bonne santé ont été randomisés pour recevoir une dose de 210, de 420 ou de 840 unités d'ANT d'ANTHRASIL (N=18 /groupe posologique) ou un volume équivalent d'une solution saline placebo (N=6/groupe posologique).

Une deuxième phase de l'étude, conçue uniquement pour évaluer davantage l'innocuité, a été menée sous forme d'étude randomisée, en ouvert, ayant inclus 20 volontaires adultes en bonne santé. Les sujets ont été randomisés pour recevoir une dose de 840 unités d'ANT provenant de

l'un des deux lots de produits supplémentaires (10 sujets par lot). Il n'y avait aucun groupe placebo.

Les résultats de l'étude sur l'innocuité sont présentés dans les sections **Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques** et **Pharmacocinétique**.

### **Expérience des patients**

Dix-neuf patients adultes ont été traités par ANTHRASIL en vertu d'un accès élargi au médicament, dont trois patients présentant la forme pulmonaire de la maladie du charbon, un patient présentant la forme intestinale et 15 présentant la forme cutanée contractée après injection d'héroïne contaminée. Les patients ont reçu un traitement antimicrobien avant, pendant et après l'administration d'ANTHRASIL.

Deux des trois patients présentant la forme pulmonaire et ayant reçu ANTHRASIL et un traitement antimicrobien ont survécu, l'autre est décédé par suite de la progression de la maladie du charbon, d'une candidose systémique et d'une insuffisance organique multiple. Parmi les 15 patients présentant la forme cutanée et traités par ANTHRASIL et par antibiotiques, 10 ont survécu et les 5 autres sont décédés (dont deux par suite de la progression de la maladie du charbon; la cause du décès des trois autres patients n'a pas été déterminée ou n'a pas été communiquée). Le seul patient présentant la forme intestinale et traité par ANTHRASIL a survécu. Le traitement de ces cas de maladie systémique comprenait des soins de soutien agressifs, y compris une ventilation mécanique et un drainage pulmonaire/abdominal.

Chez les trois patients présentant la forme pulmonaire, la dose d'ANTHRASIL à 420 unités d'ANT a entraîné une augmentation des taux d'anticorps anti-AP (corrélée avec l'augmentation de l'ANT); ces taux sont demeurés stables jusqu'à 7 à 20 jours après l'administration, ce qui traduit probablement l'augmentation de la production d'anticorps par le patient en même temps que l'élimination des anticorps administrés par voie exogène.

Dans certains des cas de forme cutanée compliquée d'une hémorragie et de pertes liquidiennes au niveau de la plèvre et/ou du péritoine lors de la thoracentèse et/ou de paracentèse, le taux sérique d'anticorps anti-AP a chuté jusqu'à environ 90% du taux maximal observé après l'administration d'ANTHRASIL dans les 24 heures suivant celle-ci. Chez le patient présentant la forme intestinale, des taux sériques d'anticorps anti-AP ont été observés avant la perfusion d'ANTHRASIL, et des élévations supplémentaires des taux d'anticorps anti-AP ont été constatées après l'administration; de plus, les taux d'anticorps anti-AP supérieurs aux taux mesurés avant l'administration se sont maintenus pendant 11 jours.

### **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

L'évaluation de nouvelles options thérapeutiques contre la maladie du charbon par des essais cliniques contrôlés par placebo chez l'être humain est ni éthique ni faisable. Par conséquent, l'efficacité d'ANTHRASIL dans le traitement de la forme pulmonaire de la maladie est fondée sur des études d'efficacité bien contrôlées réalisées chez des lapins et des macaques de Buffon.

## **Essais sur les animaux**

Les lapins blancs de Nouvelle-Zélande et les macaques de Buffon infectés par le bacille du charbon qui ont reçu une injection intraveineuse d'ANTHRASIL (15 unités d'ANT par kg) et n'ont pas survécu ont présenté une augmentation de la sévérité et/ou de l'incidence des lésions du système nerveux central (bactéries, hémorragie et nécrose) par rapport aux animaux traités par immunoglobuline intraveineuse (« placebo ») et également décédés par suite de l'infection. Les délais moyens jusqu'au décès étaient comparables dans les groupes ANTHRASIL et placebo. Les lapins qui ont survécu ne présentaient aucun signe de lésions du système nerveux central à la fin de l'étude. Aucun des macaques de Buffon ayant survécu dans les études en monothérapie n'a fait l'objet de tests visant à évaluer les lésions du système nerveux central.

### ***Études en monothérapie sur les modèles animaux***

Dans le cadre d'une étude d'efficacité en monothérapie, des lapins ont été exposés à une dose cible de 200 fois la  $DL_{50}$  de spores de bacille du charbon en aérosol, puis ont reçu 15 unités par kg d'ANTHRASIL ou une dose unique du placebo (IgIV) au début de la toxémie, déterminée par la présence d'AP dans les échantillons de sérum. De plus, dix lapins ont été exposés à une dose cible de 200 fois la  $DL_{50}$  de spores du bacille du charbon en aérosol, mais n'ont pas été traités. La détection d'AP a servi d'élément déclencheur pour instaurer un traitement, alors que la bactériémie permettait de confirmer rétrospectivement la maladie.

Quatre-vingt-dix-huit (98) pour cent des animaux traités présentaient une bactériémie avant le traitement; deux animaux du groupe recevant le placebo IgIV n'ont présenté aucune bactériémie et ont été exclus de la population destinée à recevoir le traitement (MITT). Chez les animaux qui présentaient une toxémie de même qu'une bactériémie avant le traitement et qui ont reçu une dose complète du placebo IgIV ou d'ANTHRASIL, le traitement par ANTHRASIL a permis d'obtenir un taux de survie de 26% contre 2% avec le placebo (Table 8) durant les 36 jours de l'étude. Le traitement par ANTHRASIL a entraîné une diminution de la proportion de lapins présentant une toxémie ou une bactériémie. Le délai moyen de résolution de la toxémie était de 234,2 heures dans le groupe de traitement à l'ANTHRASIL mais, il n'a pas pu être estimé dans le groupe de traitement au placebo IgIV puisque la toxémie s'est résolue chez un seul animal avant son décès ou la fin de l'étude. Le délai moyen de résolution de la bactériémie n'a pu être estimé dans aucun des groupes de traitement puisque la bactériémie ne s'est pas résolue chez suffisamment d'animaux: elle s'est résolue chez 13 animaux sur 50 dans le groupe de traitement à l'ANTHRASIL et chez 1 animal sur 48 dans le groupe de traitement au placebo IgIV.

**Tableau 3 Taux de survie des lapins de Nouvelle-Zélande traités par monothérapie à l'ANTHRASIL (MITT)**

| Traitement                   | Dose       | Nbre d'animaux |         | Survie à 36 jours PI                |                       |
|------------------------------|------------|----------------|---------|-------------------------------------|-----------------------|
|                              |            | Mâle           | Femelle | Nbre de survivants (%) <sup>a</sup> | Valeur p <sup>b</sup> |
| Groupe témoin non traité     | Sans objet | 5              | 5       | 0/10 (0)                            | –                     |
| Traitement au placebo (IgIV) | 0          | 25             | 25      | 1/48 (2)                            | –                     |
| Traitement à l'ANTHRASIL     | 15 U/kg    | 25             | 25      | 13/50 (26)                          | 0,0009                |

<sup>a</sup> Survie chez les animaux ayant reçu une dose complète du placebo IgIV ou d'ANTHRASIL et présentant une bactériémie et une toxémie avant le traitement (population MITT)

<sup>b</sup> Test exact de Fisher comparé au traitement au placebo IgIV

Population MITT = population modifiée destinée à recevoir le traitement

PI = post-infection

L'efficacité d'ANTHRASIL a également été évaluée chez des macaques de Buffon exposés à une dose cible de 200 fois la DL<sub>50</sub> de spores du bacille du charbon en aérosol. L'administration du placebo ou de l'une des trois doses d'ANTHRASIL a commencé après la survenue d'une toxémie (déterminée par la détection d'AP dans les échantillons de sérum); la présence ou non d'une bactériémie servait à confirmer la maladie de manière rétrospective. La survie a été évaluée sur une période de 88 jours chez des animaux présentant une toxémie et dont la bactériémie était confirmée au moment du traitement. Les animaux ne présentant pas de bactériémie avant le traitement étaient au nombre de cinq dans le groupe recevant le placebo IgIV, de quatre dans le groupe recevant 7,5 unités par kg, deux dans le groupe recevant 15 unités par kg et de quatre dans le groupe recevant 30 unités par kg. Trois exclusions supplémentaires dans la population MITT ont eu lieu: un animal dans le groupe recevant 7,5 unités par kg ne présentait aucune réponse et a été euthanasié le jour 24 sans aucun signe de maladie du charbon, et deux animaux du groupe recevant 30 unités par kg n'ont présenté aucune toxémie avant le traitement. Dans la population MITT, le taux de survie des animaux ayant reçu le placebo était de 0%. Le taux de survie était de 36% à la dose de 7,5 unités par kg, de 43% à la dose de 15 unités par kg et de 70% à la dose de 30 unités par kg (tableau 9). Par rapport au placebo IgIV, ces taux de survie étaient statistiquement significatifs, les valeurs p étant de 0,0451, de 0,0339 et de 0,0031, respectivement (test exact de Fisher unilatéral ajusté par la méthode de Bonferroni-Holm). Les animaux traités par ANTHRASIL ont montré une réduction rapide du taux de toxine du bacille du charbon en circulation après la perfusion, comparativement aux animaux ayant reçu le placebo.

**Tableau 9 Taux de survie des macaques de Buffon traités par monothérapie d'ANTHRASIL (MITT)**

| Traitement                   | Dose       | Nbre d'animaux |         | Survie à 28 jours PI                |                       |
|------------------------------|------------|----------------|---------|-------------------------------------|-----------------------|
|                              |            | Mâle           | Femelle | Nbre de survivants (%) <sup>a</sup> | Valeur p <sup>b</sup> |
| Traitement au placebo (IgIV) | Sans objet | 8              | 8       | 0/11 (0)                            | –                     |
| Traitement à l'ANTHRASIL     | 7,5 U/kg   | 8              | 8       | 4/11 (36)                           | 0,0451                |
| Traitement à l'ANTHRASIL     | 15 U/kg    | 8              | 8       | 6/14 (43)                           | 0,0339                |
| Traitement à l'ANTHRASIL     | 30 U/kg    | 8              | 8       | 7/10 (70)                           | 0,0031                |

<sup>a</sup> Survie chez les animaux présentant une bactériémie et une toxémie avant le traitement (population MITT), en excluant un décès non lié à la maladie du charbon

<sup>b</sup> Test exact de Fisher unilatéral ajusté par la méthode de Bonferroni-Holm

Population MITT = population modifiée destinée à recevoir le traitement

PI = post-infection

### ***Efficacité d'ANTHRASIL en association avec des antibiotiques***

L'efficacité d'ANTHRASIL administré avec de la lévofloxacine a été déterminée chez des lapins blancs de Nouvelle-Zélande atteints d'une forme systémique de la maladie. Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe témoin (ayant reçu une immunoglobuline normale [IgIV] plus lévofloxacine) et les groupes de traitement (ayant reçu ANTHRASIL plus lévofloxacine) lorsque le traitement d'association a été retardé jusqu'à 60 heures après l'épreuve infectieuse. Un animal du groupe de traitement à l'ANTHRASIL a été exclu de l'analyse en raison de la cause du décès peu concluante. Aucun effet antagoniste entre la lévofloxacine et ANTHRASIL n'a été constaté dans le cadre de cette étude. Cette étude montre également qu'ANTHRASIL élimine efficacement la toxémie lorsqu'il est administré avec des antibiotiques. Dans les groupes traités par ANTHRASIL, tous les animaux ont présenté une résolution de la toxémie (AP) après l'administration d'ANTHRASIL, et chez seulement 4 animaux sur 31 (13%) ayant reçu ANTHRASIL, un seul résultat positif transitoire à la recherche d'AP (toxémie) a été observé à 12 heures ou à 18 heures après l'administration. Les animaux du groupe placebo ont présenté une toxémie plus persistante, avec 26 animaux sur 32 (81%) ayant présenté des résultats positifs à la recherche d'AP entre 18 à 90 heures après le traitement.

Dans une deuxième étude, le traitement a été retardé de 60 heures ou plus afin de simuler un scénario clinique (1). Les animaux qui sont décédés avant la fin de la perfusion du traitement (133/246) ainsi que trois animaux du groupe de traitement au placebo IgIV plus antibiotique qui ne présentaient pas de bactériémie avant le traitement ont été exclus de l'analyse. Lorsque le traitement d'association a été instauré 60, 72, 84 ou 96 heures après l'exposition au bacille du charbon, aucune amélioration supplémentaire statistiquement significative sur le plan de la survie n'a été observée entre les groupes placebo (IgIV plus lévofloxacine) ou ANTHRASIL (15 unités par kg plus lévofloxacine). Une tendance de la survie a été observée avec ANTHRASIL lorsque le traitement était retardé à 96 heures suivant l'exposition: le taux de survie était de 25% (2/8) dans le groupe témoin ayant reçu l'antibiotique plus l'IgIV et de 71% (5/7) dans le groupe ayant reçu ANTHRASIL plus lévofloxacine. Une amélioration marginale de 10 à 15% a été observée à d'autres moments, ce qui tend à indiquer qu'ANTHRASIL apporte un bénéfice supplémentaire. Cette étude a aussi montré un effet d'ANTHRASIL sur la réduction de la toxémie. La plupart des animaux traités par ANTHRASIL ont présenté des résultats d'AP (toxémie) négatifs dans l'heure

suivant la perfusion d'ANTHRASIL, et ces résultats sont restés négatifs malgré le traitement retardé de 60 à 96 heures suivant l'épreuve infectieuse et une toxémie importante avant le traitement. En revanche, les animaux ayant reçu un placebo ont continué à présenter une toxémie jusqu'à trois jours suivant l'instauration de l'antibiothérapie.

L'efficacité d'ANTHRASIL administré en association avec la lévofloxacine a été évaluée chez des lapins blancs de la Nouvelle-Zélande avec un traitement retardé à 96 heures après l'inhalation de spores du bacille du charbon. La dose de lévofloxacine a été choisie pour produire une exposition comparable à celle obtenue avec la dose recommandée chez l'être humain. Quarante-deux (42) animaux ont survécu pour recevoir au moins une dose unique de lévofloxacine, dont 25% des animaux exposés à *B. anthracis* par inhalation. Parmi ces 84 animaux, trois lapins sont décédés avant le début de la perfusion intraveineuse; 81 animaux ont donc été inclus dans l'ensemble d'analyse destiné à recevoir le traitement (ITT). Au total, 14 animaux de l'ensemble d'analyse ITT sont décédés pendant la perfusion ou avant la fin de celle-ci. De plus, trois animaux de l'ensemble d'analyse ITT n'ont présenté aucune bactériémie ni toxémie au moins une fois avant le traitement. Par conséquent, 64 animaux ont été inclus dans l'ensemble d'analyse MITT. Parmi les animaux présentant une bactériémie avant le traitement et ayant survécu jusqu'à la fin de la perfusion du traitement, le taux de survie du groupe recevant un médicament antibactérien plus ANTHRASIL (15 unités par kg) était de 58% (18/31) comparativement à 39% (13/33) dans le groupe de lapins recevant un médicament antibactérien plus placebo (p=0,1353, test Z bilatéral, tableau 10).

**Tableau 4 Taux de survie des lapins de Nouvelle-Zélande traités à l'ANTHRASIL + lévofloxacine 96 heures après l'épreuve infectieuse (MITT)**

| Traitement                     | Dose d'ANTHRASIL | Stade du traitement <sup>a</sup> | Nbre d'animaux | Survie à 36 jours PI                |                       |
|--------------------------------|------------------|----------------------------------|----------------|-------------------------------------|-----------------------|
|                                |                  |                                  |                | Nbre de survivants (%) <sup>b</sup> | Valeur p <sup>c</sup> |
| Placebo (IgIV) + lévofloxacine | Sans objet       | 96 h                             | 43             | 13/33 (39)                          | –                     |
| ANTHRASIL + lévofloxacine      | 15 U/kg          | 96 h                             | 38             | 18/31 (58)                          | 0,1353                |

<sup>a</sup> Par rapport à l'épreuve infectieuse aux spores du bacille de charbon par inhalation

<sup>b</sup> Survie chez les animaux ayant reçu une dose complète du placebo IgIV ou d'ANTHRASIL + antibiotique et présentant une bactériémie et une toxémie avant le traitement (population MITT)

<sup>c</sup> Test Z bilatéral

Population MITT = population modifiée destinée à recevoir le traitement

PI = post-infection

Dans le cadre d'une analyse a posteriori, après stratification des animaux en fonction de la présence d'une toxémie (AP) avant le traitement, un bénéfice supplémentaire a été observé chez les animaux traités par ANTHRASIL et lévofloxacine lorsque ceux-ci présentaient des taux d'AP compris entre 200 et 800 ng/mL avant le traitement. En présence d'une toxémie faible avant le traitement (AP <200 ng/mL), le taux de survie était supérieur à 90% chez tous les animaux, sans égard au traitement administré (tableau 11). Les animaux présentant une toxémie très importante (>800 ng/mL) n'ont pas survécu, indépendamment du traitement administré.

**Tableau 11 Taux de survie des lapins de Nouvelle-Zélande traités à l'ANTHRASIL + lévofloxacine 96 heures après l'épreuve infectieuse stratifiés par taux d'AP avant le traitement**

| AP avant le traitement (ng/mL)     | Placebo (IgIV) + lévofloxacine (%) | ANTHRASIL + lévofloxacine (%) |
|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|
| <200                               | 11/12 (91,7)                       | 8/9 (88,9)                    |
| 200–800                            | 2/11 (18,2)                        | 10/14 (71,4)                  |
| >800                               | 0/10 (0)                           | 0/8 (0)                       |
| Tous taux d'AP avant le traitement | 13/33 (39,4)                       | 18/31 (58,1)                  |

L'association d'ANTHRASIL et d'un antibiotique a également été étudiée chez le macaque de Buffon présentant la forme pulmonaire de la maladie du charbon. Dans le cadre de cette étude, l'instauration du traitement a été retardée à 64 heures suivant l'exposition au bacille du charbon. Quatre animaux (un du groupe de traitement au placebo IgIV plus ciprofloxacine, deux du groupe recevant une faible dose d'ANTHRASIL plus ciprofloxacine et un du groupe recevant une dose élevée d'ANTHRASIL plus ciprofloxacine) ont été exclus de l'analyse car leur décès n'a pas été causé par la maladie du charbon. Alors que 56 animaux ont survécu au traitement, 18 (sept du groupe de traitement au placebo IgIV plus ciprofloxacine, six du groupe recevant une faible dose d'ANTHRASIL plus ciprofloxacine et cinq du groupe recevant une dose élevée d'ANTHRASIL plus ciprofloxacine) ont été exclus de l'analyse car ils ont présenté une bactériémie négative avant le traitement. Le taux de survie était de 75% (9/12) dans le groupe placebo IgIV plus ciprofloxacine, contre 83% (10/12) dans le groupe ANTHRASIL 15 unités par kg plus ciprofloxacine et 79% dans le groupe ANTHRASIL 30 unités par kg plus ciprofloxacine.

Aucun effet antagoniste n'a été observé avec ANTHRASIL lorsque celui-ci était administré en association avec un antibiotique.

#### ***ANTHRASIL administré à titre prophylactique après une exposition***

Une étude portant sur la prophylaxie après une exposition a évalué la survie à la suite de l'exposition à une dose létale de spores du bacille du charbon en aérosol (200 x DL<sub>50</sub>) chez des lapins blancs de Nouvelle-Zélande ayant reçu ANTHRASIL (à raison de 7,5, de 15 ou de 30 unités d'ANT par kg) 30 heures suivant l'épreuve infectieuse au bacille du charbon, par rapport à des témoins ayant reçu un placebo. Les trois doses d'ANTHRASIL ont permis d'améliorer la survie lorsqu'elles étaient administrées dans un délai de 30 heures après l'épreuve infectieuse au bacille du charbon. Au total, 14 animaux (quatre du groupe de traitement au placebo IgIV et trois, cinq et deux dans les groupes traités à l'ANTHRASIL par dose croissante) ont été exclus de l'analyse car ils ne présentaient aucune bactériémie ni toxémie. Chez les animaux présentant une bactériémie et traités 30 heures après l'épreuve infectieuse, le taux de survie était de 22% (2/9) avec une dose de 15 unités d'ANT par kg et de 33% (4/12) avec une dose de 30 unités d'ANT par kg. Tous les lapins du groupe recevant le placebo IgIV sont morts.

## **TOXICOLOGIE**

Les immunoglobulines sont des constituants normaux de l'organisme humain. Aucune étude de toxicologie n'a été réalisée avec ANTHRASIL ou ses composants.

## RÉFÉRENCES

1. Kammanadiminti S, Patnaikuni RK, Comer J, Meister G, Sinclair C, Kodihalli S. Combination therapy with antibiotics and anthrax immune globulin intravenous (AIGIV) is potentially more effective than antibiotics alone in rabbit model of inhalational anthrax. PLoS One. Septembre 2014; 9(9): e106393.

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

### PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

#### ANTHRASIL<sup>MD</sup>

#### Immunoglobuline (humaine) dirigée contre le bacille du charbon injectable, solution stérile pour perfusion

L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. 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 d'ANTHRASIL.

« SANTÉ CANADA A AUTORISÉ LA VENTE DE CETTE DROGUE NOUVELLE POUR USAGE EXCEPTIONNEL DANS LES CAS D'EXPOSITION À LA FORME PULMONAIRE DE LA MALADIE DU CHARBON EN SE FONDANT SUR DES ESSAIS CLINIQUES RESTREINTS CHEZ L'ÊTRE HUMAIN. »

#### Mises en garde et précautions importantes

- Le maltose présent dans les produits à base d'immunoglobuline, y compris ANTHRASIL, peut entraîner des valeurs de glycémie faussement élevées avec certains tests de mesure de la glycémie pratiqués sur les lieux de soins (par exemple, ceux utilisant la GDH-PQQ ou la glucose-dye-oxydoréductase), ce qui peut causer l'administration inappropriée d'insuline et une hypoglycémie potentiellement mortelle. Pour éviter les interférences avec le maltose contenu dans ANTHRASIL, la glycémie doit être mesurée à l'aide d'une méthode mesurant spécifiquement le glucose (lecteur et bandelettes réactives) chez les patients recevant ANTHRASIL.
- Une thrombose peut survenir avec des produits à base d'immunoglobuline, y compris ANTHRASIL. Les facteurs de risque comprennent un âge avancé, des périodes d'immobilité prolongées, des troubles d'hypercoagulation, des antécédents de thrombose artérielle ou veineuse, ainsi que l'utilisation d'œstrogènes, les cathéters vasculaires à demeure, l'hyperviscosité et les facteurs de risque cardiovasculaire. Une thrombose peut apparaître en l'absence de facteurs de risque connus.
- Chez les patients présentant un risque de thrombose, administrez ANTHRASIL à la vitesse de perfusion la plus faible possible. Assurez-vous que les patients sont bien hydratés avant l'administration du produit. Surveillez l'apparition de signes et symptômes de thrombose et évaluez la viscosité sanguine chez les patients présentant un risque d'hyperviscosité.

#### Pourquoi ANTHRASIL est-il utilisé?

ANTHRASIL sert à traiter la forme pulmonaire de la maladie du charbon, une affection grave causée par un germe appelé *Bacillus anthracis*. Ce germe fabrique un poison, qu'on appelle « toxine ». Les personnes exposées aux germes de la maladie du charbon peuvent devenir

gravement malades et même mourir. Vous/votre enfant ne pouvez contracter la maladie du charbon de quelqu'un d'autre. Les symptômes de la maladie du charbon surviennent habituellement dans les sept jours suivant l'inhalation des germes, mais peuvent aussi prendre jusqu'à six ou sept semaines pour se manifester.

- Les premiers symptômes peuvent comprendre: fièvre, frissons, fatigue, toux, douleurs musculaires et maux de tête.
- Les symptômes ultérieurs peuvent comprendre: essoufflement, gêne thoracique, confusion ou nausées.

### **Comment ANTHRASIL agit-il?**

Des médicaments comme les antibiotiques peuvent éliminer les germes responsables de la maladie du charbon. Cependant, le poison en cause dans la maladie du charbon (toxine) peut continuer à entraîner des problèmes de santé sévères même après l'élimination des germes. Lorsque quelqu'un reçoit un vaccin contre le bacille du charbon, son système immunitaire produit des anticorps dirigés contre ce germe. En plus d'aider à combattre la maladie, les anticorps peuvent contribuer à lutter contre le poison en cause.

ANTHRASIL est fabriqué à partir d'anticorps dirigés contre le bacille du charbon prélevés chez des personnes en bonne santé qui ont déjà été vaccinées. Il ne contient pas le germe ou le poison responsable de la maladie. Les anticorps contenus dans ANTHRASIL peuvent alors être administrés à une personne infectée par le bacille du charbon. Cela permet de réduire l'intensité de la maladie chez les personnes atteintes, de diminuer la durée de leur maladie et d'augmenter leurs chances de survie.

L'efficacité d'ANTHRASIL n'a été étudiée que chez les animaux.

L'innocuité d'ANTHRASIL a été étudiée chez des adultes en bonne santé. ANTHRASIL n'a pas été étudié chez des personnes de moins de 17 ans.

### **Quels sont les ingrédients d'ANTHRASIL?**

Ingrédients médicinaux: Chaque flacon d'ANTHRASIL contient de l'immunoglobuline humaine dirigée contre le bacille du charbon.

Ingrédients non médicinaux: Maltose, polysorbate 80

### **ANTHRASIL est offert sous les formes qui suivent:**

ANTHRASIL est une solution stérile pour perfusion intraveineuse fournie dans des flacons en verre de 50 mL destinés à un usage unique.

### **Ne prenez pas ANTHRASIL si:**

- Vous avez déjà présenté une réaction allergique à ANTHRASIL ou à d'autres médicaments à base d'immunoglobuline humaine;

- Vous présentez ou l'on vous a mentionné que vous présentez un déficit en IgA ou des anticorps dirigés contre l'IgA, ou des antécédents d'hypersensibilité (réaction allergique) à l'IgA.
- Vous avez présenté une réaction allergique à tout ingrédient contenu dans ce produit ou à tout composant de son contenant.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ANTHRASIL, 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 diabétique. ANTHRASIL contient du maltose, qui peut fausser les résultats de certains lecteurs de glycémie. Si vous êtes diabétique, demandez à votre médecin de vous informer sur les types de lecteurs de glycémie qui peuvent être utilisés en toute sécurité lorsque vous recevez ANTHRASIL.
- Si vous avez récemment reçu un vaccin.
- Si vous êtes enceinte ou vous allaitez.

#### **Autres mises en garde à connaître**

ANTHRASIL est fabriqué à partir de plasma humain. Même si les donneurs de plasma sont sélectionnés avec attention et si le plasma est soigneusement nettoyé, il existe un faible risque qu'il vous transmette un virus. Veuillez vous adresser à votre médecin si vous présentez des symptômes qui vous préoccupent.

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

**Les médicaments qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ANTHRASIL:**

- ANTHRASIL contient du maltose, substance qui peut interférer avec certains types de systèmes de surveillance de la glycémie (analyses qui évaluent le taux de sucre dans votre sang).
- Les immunoglobulines telles qu'ANTHRASIL peuvent nuire à l'efficacité de certains vaccins à virus vivant comme ceux contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. Veuillez aviser votre médecin si vous avez récemment reçu un vaccin.
- On n'a pas établi si d'autres médicaments peuvent interagir avec ANTHRASIL.

#### **Comment prendre ANTHRASIL:**

ANTHRASIL est administré sous forme de perfusion dans une veine. Votre médecin déterminera la dose appropriée d'ANTHRASIL. L'administration du traitement pourrait durer plusieurs heures. Votre médecin déterminera si vous avez besoin de plusieurs perfusions.

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

En prenant ANTHRASIL, 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 ».

Voici les effets secondaires les plus couramment associés à ANTHRASIL:

- Maux de tête
- Douleur au point d'insertion de l'aiguille
- Nausées
- Gonflement au point d'insertion de l'aiguille
- Maux de dos

Veillez vous adresser à votre médecin si vous présentez des effets secondaires qui vous préoccupent. Vous pouvez demander à votre médecin de vous fournir les renseignements thérapeutiques supplémentaires qui sont offerts aux professionnels de la santé.

| Effets secondaires graves et mesure à prendre  |  |                   |   |
|--|--|-------------------|---|
| Symptôme ou effet  | Communiquez avec votre professionnel de la santé |                   | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
|  | Si l'effet est sévère uniquement                 | Dans tous les cas |   |
| <b>RARE</b><br>Anaphylaxie   |  | √                 | √   |
| Réaction allergique (difficulté à respirer, gonflement de la langue ou des lèvres, accélération de la fréquence cardiaque) |  | √                 | √   |

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 contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

#### **3 façons de signaler:**

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffet](#);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste
  - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789 ou
  - Adresse postale: Programme Canada Vigilance  
Santé Canada, Indice de l'adresse: 1908C  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au [MedEffet](#).

*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.*

### **Pour en savoir davantage au sujet d'ANTHRASIL:**

- 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 les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le [site Web de Santé Canada](#) et le site Web du fabricant (<http://www.emergentbiosolutions.com>), ou téléphonant 1-800-768-2304.

Le présent dépliant a été rédigé par Emergent BioSolutions Canada Inc.

Dernière révision: 6 novembre 2017

Anthrasil<sup>MD</sup> et BIOTHRAX<sup>MD</sup>, toute marque ainsi que tout produit, service et nom de caractéristiques, logo et slogan d'Emergent BioSolutions Inc. sont des marques de commerce ou des marques déposées d'Emergent BioSolutions Inc. ou de ses filiales aux États-Unis ou dans d'autres pays. Tous droits réservés.