

BioThrax^{MD} (vaccin adsorbé contre l'anthrax [maladie du charbon])



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

BioThrax^{MD}

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, injection intramusculaire ou sous-cutanée

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 : 251848

Date de l'autorisation initiale:
13 décembre 2018

Date de révision:
19 mai 2022

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
3.1 Considérations posologiques.....	5
3.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	5
3.3 Administration	5
3.4 Dose oubliée	6
4 SURDOSAGE	6
5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
6 DESCRIPTION	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières.....	8
8 EFFETS INDÉSIRABLES	9
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	9
8.2 Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques	9
8.3 Effets indésirables identifiés après la mise en marché	12
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
9.1 Interactions médicament-médicament.....	12
9.2 Interactions médicament-aliment.....	13
9.3 Interactions médicament-plante médicinale.....	13
9.4 Interactions médicament-épreuves de laboratoire	13
9.5 Interactions médicament-style de vie	13
10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
10.1 Mode d'action.....	13
10.2 Pharmacodynamique.....	13
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	16
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	16
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	17
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	17
13.1 Substance pharmaceutique	17

13.2	Caractéristiques du produit.....	17
14	ESSAIS CLINIQUES	18
14.1	Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai	18
14.2	Résultats des études	21
15	PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	24
15.1	Études chez l'animal.....	25
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	26
17	RÉFÉRENCES.....	28
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT.....		29

BioThrax^{MD}

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

BioThrax est indiqué pour l'immunisation active dans la prévention de la maladie causée par la bactérie *Bacillus anthracis*, chez les personnes âgées de 18 à 65 ans.

BioThrax est approuvé pour :

1. la prophylaxie pré-exposition de la maladie chez les personnes dont la profession ou les autres activités comportent un grand risque d'exposition.
2. la prophylaxie post-exposition de la maladie à la suite d'une exposition soupçonnée ou confirmée à la bactérie *Bacillus anthracis*, lorsqu'il est administré en association avec les médicaments antibactériens recommandés.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Aucune donnée n'est disponible.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucune donnée n'est disponible.

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 une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Considérations posologiques

Dans le cadre de la prophylaxie pré-exposition, BioThrax doit être administré par voie intramusculaire dans la région du muscle deltoïde.

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).

Dans le cadre de la prophylaxie post-exposition, BioThrax doit être administré par voie sous-cutanée.

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) pour la primovaccination.

Dans le cadre de la prophylaxie pré-exposition, BioThrax est administré à 0, 1 et 6 mois. Par la suite, des injections de rappel de 0,5 mL de BioThrax à intervalles de trois ans sont recommandées.

Dans le cadre de la prophylaxie post-exposition, BioThrax est administré à 0, 2 et 4 semaines après l'exposition en association avec un traitement antimicrobien.

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 l'administration intramusculaire, utiliser une aiguille de calibre 23 ou 25 (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 25 ou 27 (de 5/8 po [16 mm]). Utiliser un site différent pour chaque injection séquentielle de ce vaccin. Ne mélanger BioThrax avec aucun autre vaccin ou produit dans la même seringue ou fiole.

- Agiter la fiole vigoureusement pour s'assurer que la suspension est homogène pendant le prélèvement, et inspecter visuellement le produit pour détecter toute présence de particules ou tout changement de couleur avant l'administration. 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.
- Nettoyer la zone où l'injection sera effectuée à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool ou d'un autre antiseptique approprié.

- Dans le cadre de la prophylaxie pré-exposition, le vaccin doit être injecté dans la région du muscle deltoïde. Éviter la région du triceps pour ne pas endommager le nerf ulnaire (nerf cubital).
- Pour l'administration intramusculaire, tenir l'aiguille à un angle de 90° avec la peau (comme une fléchette) et injecter le vaccin dans le muscle.
- Si la prophylaxie pré-exposition requiert une administration sous-cutanée, injecter le vaccin au-dessus du muscle deltoïde. Administrer les vaccinations de la prophylaxie post-exposition par voie sous-cutanée au-dessus du muscle deltoïde.
- Pour l'administration sous-cutanée, 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.
- 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 (EI) 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	Ingrédients non médicinaux
Intramusculaire ou sous-cutanée	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)

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.

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 résultats d'une vaste étude observationnelle ([Ryan et al., 2008](#)) portant sur le taux d'anomalies congénitales chez 37 140 nourrissons nés de femmes militaires américaines vaccinées contre l'anthrax pendant la grossesse entre 1998 et 2004 ont montré que les anomalies congénitales étaient légèrement plus fréquentes chez les nourrissons exposés au premier trimestre (rapport des cotes = 1,18; intervalle de confiance à 95 % : 0,997, 1,41) comparativement aux nourrissons de femmes vaccinées à l'extérieur du premier trimestre.

Les femmes enceintes ne doivent pas être vaccinées contre l'anthrax (maladie du charbon), sauf s'il a été déterminé que les bienfaits potentiels de la vaccination l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.

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) : Aucune donnée n'est disponible.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucune donnée n'est disponible.

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), sur trois études ouvertes sur l'innocuité et sur l'utilisation du produit après sa mise en marché, depuis son homologation initiale aux États-Unis dans les années 1970. Plus de 15 millions de doses en tout ont été administrées à plus de 4 millions de personnes (jusqu'à la fin de décembre 2018). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les suivants : céphalées, arthralgie, érythème, érythème au point d'injection, pyrexie, myalgie, douleur au point d'injection et enflure 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.

Schéma posologique de la prophylaxie pré-exposition

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 :	$\geq 1/10$
Fréquent :	$\geq 1/100, < 1/10$
Peu fréquent :	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Rare :	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
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*

Classification par système et organe	Fréquence	Effet indésirable (terme préférentiel)
	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.

Schéma posologique de la prophylaxie post-exposition

Une étude ouverte de phase 3, à groupe unique et multicentrique a évalué le schéma posologique à trois doses de BioThrax par voie sous-cutanée pour la prophylaxie post-exposition (semaines 0, 2 et 4) chez 200 sujets adultes en santé. Les effets indésirables sollicités les plus fréquemment signalés dans les journaux 7 jours après chaque vaccination incluaient des réactions sur le site d'injection, y compris les symptômes suivants : sensibilité, douleur et grosseur. Les effets indésirables systémiques sollicités les plus fréquents incluaient les suivants : myalgie, fatigue et céphalées. La majorité des réactions signalées au point d'injection et des effets indésirables systémiques sollicités étaient de nature bénigne, ont nécessité un traitement minimal ou n'ont nécessité aucun traitement, et n'ont pas perturbé les activités quotidiennes des sujets. Les effets indésirables associés non sollicités les plus fréquents (> 2,0 %) signalés à la suite de l'administration d'au moins une dose jusqu'à 100 jours après la troisième dose ont été les suivants : céphalées (4,0 %), fatigue (3,5 %), hyperpigmentation cutanée (3,0 %), diminution de l'amplitude du mouvement articulaire (2,5 %), myalgie (2,5 %). Aucun décès n'a été signalé et aucun des deux effets indésirables graves (EIG) signalés n'a été considéré comme lié à la vaccination. Aucune grossesse n'a été signalée et aucun sujet ne s'est retiré de l'étude en raison d'effets indésirables.

Aucune interaction indésirable sur le plan de l'innocuité n'a été rapportée dans une étude où une antibiothérapie était administrée en concomitance.

8.3 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Les signalements d'effets indésirables identifiés après la mise en marché en lien avec des vaccins homologués aux États-Unis sont transmis au système de signalement des effets indésirables liés aux vaccins (Vaccine Adverse Event Reporting System, VAERS) et émanent de sources spontanées, celles-ci incluant les consommateurs, les professionnels de la santé et les essais cliniques non commandités. Un effet indésirable observé après la mise en marché peut aussi être identifié à partir d'un article de la littérature. Le signalement d'un effet indésirable n'indique pas forcément l'existence d'un lien de causalité avec l'administration du vaccin – la survenue de l'événement après la vaccination peut être une coïncidence. Plus de 15 millions de doses de BioThrax ont été administrées à plus de 4 millions de personnes. BioThrax est souvent administré en concomitance avec d'autres vaccins vivants ou non, ce qui rend l'établissement d'un lien de causalité difficile.

Les effets indésirables plus fréquemment rapportés étaient les suivants : céphalées, arthralgie, érythème, érythème au point d'injection, pyrexie, myalgie, douleur au point d'injection et enflure au point d'injection.

À la suite de l'administration de BioThrax, on a rapporté des cas d'anaphylaxie et/ou d'autres réactions d'hypersensibilité généralisée, notamment l'urticaire, l'œdème de Quincke (angio-œdème), l'érythème polymorphe et le syndrome de Stevens-Johnson. Aucune de ces réactions d'hypersensibilité n'a été fatale. Des réactions au point d'injection graves, notamment une cellulite, ont été rapportées à la suite de l'administration de BioThrax. Des cas de syncope, de paresthésie et de neuropathie ont aussi été rapportés. On a également reçu de signalements 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 ou 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 séparément, à un point d'injection distinct.

Utilisation avec des antibiotiques :

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

Utilisation concomitante à d'autres produits médicaux :

La réponse immunologique du patient peut être réduite s'il suit un traitement immunosuppresseur (p. ex., chimiothérapie, corticostéroïdes).

9.2 Interactions médicament-aliment

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

9.3 Interactions médicament-plante 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 léthal (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

Pharmacologie animale

Puisque mener des essais cliniques contrôlés sur l'anthrax n'est ni possible ni éthique, l'efficacité de BioThrax dans un contexte post-exposition est basée sur des études menées sur des animaux. Des modèles animaux de prophylaxie pré-exposition ont été utilisés pour déterminer des seuils protecteurs d'anticorps afin d'établir un lien entre les données sur l'efficacité chez les animaux et l'immunogénicité chez l'humain et de prédire l'efficacité chez l'humain.

Les études pivots d'efficacité chez l'animal ont été menées sur des lapins ainsi que sur des primates non humains (PNH). Les animaux ont reçu deux vaccinations IM de dilutions en série de BioThrax à un intervalle de 4 semaines, puis ont été soumis à une inoculation d'épreuve mortelle au jour 70 de l'étude par une dose létale de *B. anthracis* sous forme de spores en aérosol. Des échantillons de sérum ont été recueillis à différents moments avant l'inoculation d'épreuve aux fins d'analyse de la réponse immunitaire à l'aide d'un test de neutralisation de toxines par anticorps (TNA) pour la toxine létale de l'anthrax. Le lien entre le taux sérique d'antitoxines avant l'inoculation d'épreuve et la survie a été évalué.

Une analyse de régression logistique a démontré qu'une probabilité de survie de 70 % était associée à un FN₅₀ (facteur de neutralisation à 50 %; défini comme le rapport de la dilution efficace à 50 % [DE₅₀] de l'échantillon de sérum testé sur la DE₅₀ du sérum de référence standard) des antitoxines de 0,56 chez les lapins et de 0,29 chez les PNH.

La capacité de BioThrax à accroître la survie après l'arrêt du traitement antimicrobien post-exposition, par rapport à un traitement antimicrobien seul, a été étudiée lors de deux études sur des modèles animaux post-exposition. Dans le cadre de ces études, des lapins ont été soumis à une inoculation d'épreuve par inhalation d'une dose létale de *B. anthracis* sous forme de spores en aérosol, puis ont été traités par lévofloxacine, administrée par gavage oral une fois par jour pendant 7 jours à partir de 6 à 12 heures post-exposition, avec ou sans deux injections intramusculaires de BioThrax administrées à 1 semaine d'intervalle. La survie chez les animaux ayant reçu à la fois le traitement antimicrobien et la vaccination a été de 70 % à 100 % et a augmenté de façon proportionnelle aux doses de vaccins. En revanche, des taux de survie de seulement 44 % et 23 % ont été observés chez les animaux n'ayant reçu que le traitement antimicrobien lors de la première et de la deuxième étude.

Efficacité clinique et innocuité :

Prophylaxie pré-exposition

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 trois 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.

Dans une étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, 782 participants ont été répartis de façon à recevoir BioThrax par la voie d'administration intramusculaire selon un schéma initial d'administration aux mois 0, 1 et 6. La moyenne géométrique des concentrations (MGC) d'IgG anti-AP après la vaccination du mois 1 a été de 46 µg/mL et, un mois après la vaccination du mois 6, elle était de 206 µg/mL. Un sous-groupe (268 participants) a reçu une vaccination de rappel au mois 42 (à 3 ans) à la suite de la primovaccination. Un mois après ce vaccin de rappel à 3 ans, la MGC d'anticorps anti-AP a été de 433 µg/mL dans ce sous-groupe. Cela se compare à une MGC d'anticorps anti-AP de 320 µg/mL lorsque les vaccins ont été administrés selon un schéma d'administration aux semaines 0, 2 et 4, suivi de vaccinations intramusculaires aux mois 6, 12, 18, 30 et 42.

Prophylaxie post-exposition

Une étude ouverte, à groupe unique et multicentrique portant sur l'immunogénicité et l'innocuité, a évalué un calendrier vaccinal de trois doses de 0,5 mL de BioThrax administrées par voie SC à 0, 2 et 4 semaines chez 200 sujets adultes en santé. Dans l'ensemble, 71,2 % des 184 sujets de la population traitée selon le protocole ont atteint la valeur du FN₅₀ ≥ 0,56 au jour 63.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver au réfrigérateur (de 2 °C à 8 °C). **Ne pas congeler.**

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

Après son ouverture, la fiole doit être utilisée dans les 28 jours.

Durée de conservation : quatre (4) ans (fiole non ouverte). Ne pas utiliser plus de 28 jours après l'ouverture de la fiole.

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 et respecter 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 : 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.

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.

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.

14 ESSAIS CLINIQUES

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

Tableau 2 Résumé des données démographiques sur les patients dans les essais cliniques sur BioThrax

Titre de l'étude (numéro de protocole)	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et schéma posologique	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
Étude de réduction de la dose / changement de voie d'administration des CDC – (BB-IND 10031)	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo, à assignation parallèle	<u>Posologie :</u> BioThrax 0,5 mL <u>Voie d'administration :</u> IM ou SC <u>Schéma posologique :</u> Voir Tableau 3 <u>Durée de l'étude :</u> 42 mois	n = 1 564 ^a	< 30 = 439 De 30 à < 40 = 361 De 40 à < 50 = 460 ≥ 50 = 303 (Intervalle de 18 à 61 ans)	Hommes = 763 Femmes = 800
Comparaison de la réduction du nombre de doses, du changement de voie d'administration (BB-IND 6847)	Prospectif, ouvert, à répartition aléatoire	<u>Posologie :</u> BioThrax 0,5 mL <u>Voie d'administration et schéma posologique (7 groupes) :</u> Groupe témoin : <ul style="list-style-type: none"> • SC aux semaines 0, 2 et 4 et aux mois 6, 12 et 18 Groupes SC : <ul style="list-style-type: none"> • Semaine 0 • Semaines 0 et 2 • Semaines 0 et 4 Groupes IM : <ul style="list-style-type: none"> • Semaine 0 • Semaines 0 et 2 • Semaines 0 et 4 	n = 173	Moyenne : 33,3 (Intervalle de 19 à 64 ans)	Hommes = 109 Femmes = 64

Titre de l'étude (numéro de protocole)	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et schéma posologique	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
Étude sur l'immunogénicité d'un schéma posologique à trois doses de BioThrax^{MD} par voie sous-cutanée pour la prophylaxie post-exposition chez des adultes en santé (EBS.AVA.005)	Multicentrique, ouvert, à groupe unique	<u>Posologie :</u> BioThrax 0,5 mL <u>Voie d'administration :</u> SC <u>Schéma posologique :</u> Injections aux semaines 0, 2 et 4	n = 150	Moyenne : 32,5 ± 12,7 (Intervalle de 18,3 à 65,8 ans)	Hommes = 75 Femmes = 75
Étude de phase 1/2, de validation de principe, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée évaluant l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin adsorbé contre l'anthrax (BioThrax^{MD}) administré en association avec le CpG 7909 chez des volontaires normaux (V011)	Multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, à groupes parallèles, contrôlé	<u>Posologie :</u> BioThrax 0,5 mL ou VaxImmune ^{MC} 1 mg <u>Voie d'administration :</u> IM <u>Schéma posologique :</u> Injections aux semaines 0, 2 et 4	n = 69 [22 (VAA); 23 (CpG); 24 (VAA + CpG)]	Moyenne : 27,5 ± 5,9 (Intervalle de 19 à 44 ans)	Hommes = 34 Femmes = 35
Étude sur l'immunogénicité et l'innocuité d'un schéma posologique à trois doses de BioThrax^{MD} pour la prophylaxie post-exposition chez des adultes en santé (EBS.AVA.006)	Multicentrique, ouvert, à groupe unique	<u>Posologie :</u> BioThrax 0,5 mL <u>Voie d'administration :</u> SC <u>Schéma posologique :</u> Injections aux semaines 0, 2 et 4	n = 200	Moyenne : 33,2 ± 10,7 (Intervalle de 18 à 60 ans)	Hommes = 98 Femmes = 102

Titre de l'étude (numéro de protocole)	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et schéma posologique	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
Étude sur les effets de la coadministration de la ciprofloxacine et du BioThrax sur la pharmacocinétique de la ciprofloxacine chez des adultes en santé (EBS.AVA.009)	Multicentrique, ouvert, à répartition aléatoire	<u>Posologie :</u> BioThrax 0,5 mL et ciprofloxacine (doses recommandées dans l'étiquette du produit pour les infections bactériennes de 500 mg administrées par voie orale toutes les 12 h) <u>Voie d'administration :</u> SC (BioThrax) et orale (ciprofloxacine) <u>Schéma posologique :</u> Injections aux semaines 0, 2 et 4	n = 144 ^b	Moyenne : 30,5 ± 7,9 (Intervalle de 18 à 45 ans)	Hommes = 73 Femmes = 71

- a. Un patient a retiré son consentement avant la première injection; le nombre réel de patients de l'étude était donc n = 1 563.
- b. La valeur n = 144 a pour objet la population d'innocuité, alors que n = 154, la population en intention de traiter; les données fournies pour l'âge moyen et le sexe dans le tableau ont pour objet la population d'innocuité.

14.2 Résultats des études

Prophylaxie pré-exposition

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 de prophylaxie pré-exposition.

De plus, l'étude **EBS.AVA.005** (schéma d'administration aux semaines 0, 2 et 4, par voie sous-cutanée [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 pré-exposition.

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. 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 SC et doses administrées à 0-2-4 semaines et à 6-12-18 mois. La voie et le schéma d'administration initialement homologués ont été comparés au même schéma avec administration intramusculaire (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

Group e de	Voie d'administratio	Mois 0	Semaine 2	Mois 1	Mois 6	Mois 1 2	Mois 1 8	Mois 3 0	Mois 4 2
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
Placeb	IM	-	-	-	-	-	-	-	-
Placeb	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 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) ($\mu\text{g/mL}$), (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

	MGC des IgG anti-AP (µg/mL) (IC à 95 %)	MGT des IgG anti-AP (IC à 95 %)	Quadruplement des anticorps (IC à 95 %)
Semaine 8			
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)
Mois 7			
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)
Mois 13			
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)
Mois 19			
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)
Mois 31			
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)
TRT-4IM (placebo au mois 30)	7,80 (6,87, 8,86)	79,63 (70,10, 90,44)	22,35 (16,47, 29,16)
Mois 43			
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.

Prophylaxie post-exposition

Deux études cliniques ont été effectuées pour évaluer l'immunogénicité et l'innocuité d'un schéma d'administration sous-cutané de BioThrax chez des adultes en santé après 3 doses aux semaines 0, 2 et 4. L'étude initiale a été réalisée afin de déterminer la réponse immunitaire en fonction du temps ainsi que la réponse immunitaire maximale après l'administration de BioThrax [EBS.AVA.005]. Cent cinquante sujets en santé ont été admis. La réponse moyenne globale du groupe aux anticorps a atteint son maximum au jour 42 (deux semaines après la troisième dose). Les MGT du FN₅₀ des antitoxines étaient de 1,672 au jour 42 et de 0,97 au jour 63 (cinq semaines après la troisième dose).

Les données d'immunogénicité de cette étude clinique pilote ont été utilisées pour élaborer le plan et l'analyse de l'étude de phase 3, laquelle était l'étude clinique pivot destinée à appuyer l'homologation de BioThrax pour l'indication de prophylaxie post-exposition. Deux cents sujets en santé ont été admis. L'objectif principal était d'évaluer l'immunogénicité après l'administration d'une série de trois doses sous-cutanées de BioThrax. Le paramètre d'évaluation principal de l'immunogénicité était la proportion de sujets ayant atteint une valeur de FN₅₀ des antitoxines $\geq 0,56$ au jour 63, cinq semaines après la troisième vaccination. Le succès était établi si la limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 % de la proportion de sujets humains ayant dépassé le FN₅₀ des antitoxines seuil était ≥ 40 %. Dans l'ensemble, 71,2 % des 184 sujets de la population traitée selon le protocole ont atteint la valeur du FN₅₀ $\geq 0,56$ au jour 63. La limite inférieure de l'IC à 95 % était de 64,1 %.

Une étude de phase 2, ouverte, a aussi été effectuée afin d'examiner les interactions potentielles de la ciprofloxacine et de BioThrax chez 154 sujets adultes en santé de 18 à 45 ans, inclusivement [EBS.AVA.009]. L'administration concomitante de 3 doses (à 2 semaines d'intervalle) de BioThrax (0,5 mL) par voie sous-cutanée et de ciprofloxacine orale chez des adultes en santé n'a pas altéré la pharmacocinétique de la ciprofloxacine, ni l'immunogénicité de BioThrax mesurée par un test de neutralisation de la toxine létale de l'anthrax (maladie du charbon).

15 PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'évaluation de nouvelles options thérapeutiques contre l'anthrax (maladie du charbon) dans des essais contrôlés par placebo chez l'humain n'est pas éthique et n'est pas réalisable. Par conséquent, l'efficacité de BioThrax pour l'immunisation active pour la prévention de la

maladie causée par *Bacillus anthracis* se fonde sur les études d'efficacité bien contrôlées menées chez des lapins et des PNH.

15.1 Études chez l'animal

Le critère d'évaluation des principales études de pharmacodynamique menées avec le VAA a été défini comme la protection contre une inoculation d'épreuve mortelle 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 TNA dans la plupart des études.

Voie d'administration

La voie d'administration clinique approuvée est la voie IM pour la prophylaxie pré-exposition. Dans les études de pharmacologie non cliniques, le VAA a été administré de plusieurs façons, notamment par voie IM, SC ou intradermique (ID). La plupart des études ont été menées en administrant le vaccin par voie IM. Pour les études non cliniques post-exposition incluant un traitement par lévofloxacine, l'antibiotique a été administré par voie orale.

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 DL₅₀, définie comme la dose létale causant la mort de 50 % des animaux testés. L'expression de l'inoculation d'épreuve en multiples de la DL₅₀ 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 étaient 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 d'administration

Dans les études sur la prophylaxie pré-exposition, 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).

Dans le cadre de deux études sur la prophylaxie post-exposition chez des lapins, une dose de 0,5 mL de VAA ou des dilutions équivalentes ont été administrées par voie IM plusieurs heures après l'exposition à *B. anthracis*. Chez les lapins, le VAA ou de faux vaccins ont été administrés à deux reprises aux jours 0 et 7, seuls ou en association avec de la lévofloxacine. L'antibiotique a été administré par voie orale une fois par jour pendant 7 jours, à une dose de 50 mg/kg de poids corporel.

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 menée plus récemment sur la toxicité de doses répétées chez des lapins.

Toxicité (aiguë) d'une dose unique

Une étude sur la toxicité d'une dose unique chez des rats a démontré 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 (chronique) de doses répétées

Les conclusions de l'étude 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.

Études sur la 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 l'accouplement, la fertilité, la grossesse, le développement embryo-fœtal, la parturition ou le développement postnatal ou avant le sevrage n'a été noté.

Il a été observé que les anticorps IgG anti-AP étaient transmis par les lapines à leurs fœtus et que les fœtus avaient des quantités d'IgG anti-AP plutôt plus élevées que la mère. Dans la cohorte des lapines ayant mis bas de façon naturelle, les petits ayant survécu ont conservé des taux d'anticorps détectables, mais la quantité d'anticorps était plus faible que celle observée dans le sérum de la mère.

17 RÉFÉRENCES

1. Brachman PS, Gold H, Plotkin SA, Fekety FR, Werrin M, Ingraham NR. Field evaluation of a human anthrax vaccine. *Am J Pub Health*. 1962;52(4):632–645.
2. Ryan MA, Smith TC, Sevick CJ, Honner WK, Loach RA, Moore CA, Erickson JD. Birth defects among infants born to women who received anthrax vaccine in pregnancy. *Am J Epidemiol*. 2008;168(4):434-442.
3. Payne DC, Aranas A, McNeil MM, Duderstadt S, Rose CE. Concurrent Vaccinations and U.S. Military Hospitalizations. *Ann Epidemiol*. 2007;17(9):697-703.

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

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

BioThrax^{MD} (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 qui risquent 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 régions où la maladie est endémique ou qui peuvent être contaminés par des spores de *Bacillus anthracis*. BioThrax est aussi indiqué chez les personnes à risque d'exposition à des spores de *Bacillus anthracis*, notamment une exposition causée par des actes de guerre ou de terrorisme biologiques, quelle que soit la voie d'exposition. BioThrax est aussi indiqué à la suite d'une exposition suspectée ou confirmée au *Bacillus anthracis*, lorsqu'il est administré en association avec les médicaments antibactériens recommandés.

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 la bactérie.

L'infection par le bacille de l'anthrax (bacille du charbon) peut emprunter les voies suivantes :

I) *Cutanée* (par la peau) : Le premier signe d'une *infection de la peau* par le bacille de l'anthrax (bacille du charbon) peut être l'apparition d'une petite marque rouge similaire à une piqûre d'insecte sur la peau. Par la suite, après une courte période, une petite cloque remplie

de pus se forme. La peau autour de la cloque commencera à devenir rouge, puis noire, et un ulcère dur au toucher se formera, entouré par une zone enflée. Dans certains cas, les ganglions lymphatiques seront enflés et douloureux. Sans antibiotiques, environ 20 % des cas cutanés d'anthrax (maladie du charbon) peuvent être mortels en raison de la propagation de l'agent responsable dans la circulation sanguine (sepsis).

II) *Par inhalation* : L'anthrax (maladie du charbon) peut être contracté par inhalation en respirant des particules de bacille de l'anthrax (bacille du charbon) présentes dans l'air. Les premiers symptômes ne sont pas spécifiques et sont semblables à ceux du rhume ou de la grippe. Par la suite, une maladie sévère se développera, caractérisée par une forte fièvre, des frissons, un essoufflement et un état de choc. Même après le traitement par des antibiotiques, un grand nombre de patients meurent en 3 à 5 jours.

III) *Gastro-intestinale* (intestin) : Dans de rares cas, le bacille de l'anthrax (bacille du charbon) peut être *ingéré avec des aliments contaminés* provoquant l'anthrax (maladie du charbon) gastro-intestinal. Les patients infectés éprouvent des douleurs abdominales et des flatulences. En une courte période, une diarrhée sanglante et une péritonite se développent. Un taux de mortalité élevé est associé à la maladie contractée par cette voie d'exposition.

IV) *Par injection* : En 2000, 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. Les symptômes de l'anthrax (maladie du charbon) contracté par injection sont plus sévères que ceux de la maladie contractée par voie cutanée et sont caractérisés par une infection sévère des tissus mous au point d'injection, qui peut progresser jusqu'à un choc septique, une méningite et la mort.

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 chacune.

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 être enceinte ou tentez de tomber enceinte. Demandez à votre médecin ou à votre professionnel de la santé de vous conseiller 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 immunodéficience congénitale ou acquise, ou 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, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

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 soit par injection *intramusculaire*, soit par injection *sous-cutanée* dans le haut du bras.

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

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 médecin ou votre professionnel de la santé, car cela pourrait être le signe d'une réaction grave.

En prenant BioThrax, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Consultez également la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**. Si vous présentez tout effet secondaire, communiquez avec votre médecin ou votre professionnel de la santé. En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire 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 la manière de faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur;
- 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 (de 2 °C à 8 °C). **Ne pas congeler.**

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

Après son ouverture, la fiole doit être utilisée dans les 28 jours.

Durée de conservation : quatre (4) ans (fiole non ouverte). Ne pas utiliser plus de 28 jours après l'ouverture de la fiole.

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;
- procurez-vous 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](#) ou sur le site Web du fabricant, <http://www.emergentbiosolutions.com>, ou peut être obtenu en téléphonant au 1 877 246-8472 ou en envoyant un courriel à medicalinformation@ebsi.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Emergent BioSolutions Inc.

Dernière révision : 19 mai 2022

BioThrax^{MD} est une marque déposée d'Emergent BioSolutions Inc.