

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AU PATIENT

Pr**ANTHIM**^{MC}

obilttoximab pour injection

Solution à 100 mg/mL pour perfusion intraveineuse

Anticorps monoclonal contre *Bacillus anthracis*

Code ATC : J06BB22

« SANTÉ CANADA A AUTORISÉ LA VENTE DE CETTE DROGUE NOUVELLE POUR USAGE EXCEPTIONNEL POUR LES PATIENTS ADULTES ET PÉDIATRIQUES DANS LE TRAITEMENT DU CHARBON PULMONAIRE CAUSÉ PAR *BACILLUS ANTHRACIS*, EN ASSOCIATION AVEC DES MÉDICAMENTS ANTIBACTÉRIENS APPROPRIÉS, ET POUR LA PRÉVENTION DU CHARBON PULMONAIRE QUAND AUCUN AUTRE TRAITEMENT N'EST DISPONIBLE OU APPROPRIÉ, SELON LES ESSAIS CLINIQUES LIMITÉS EFFECTUÉS CHEZ L'ÊTRE HUMAIN. »

Fabricant :

Elusys Therapeutics, Inc.
4 Century Drive, Suite 260
Parsippany, NJ 07054
États-Unis

Date d'approbation initiale :
Le 30 juillet 2020

Importé par :

Progress Therapeutics Inc.
14-320 Harry Walker Parkway North
Newmarket ON
Canada, L3Y 7B4

N° de contrôle de la présentation : 230825

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Non applicable.

TABLE DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.3 Dilution.....	6
4.4 Administration.....	7
4.5 Dose oubliée.....	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES DE POSOLOGIE, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 DESCRIPTION	9
8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
8.1 Populations particulières.....	10
8.1.1 Femmes enceintes	10
8.1.2 Allaitement	10
8.1.3 Enfants	10
8.1.4 Personnes âgées	10
9 EFFETS INDÉSIRABLES	11
9.1 Aperçu des effets indésirables.....	11
9.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques.....	11
9.3 Effets indésirables peu courants identifiés lors des essais cliniques	12
9.4 Effets indésirables identifiés après la mise en marché	13
10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
10.1 Aperçu.....	13
10.2 Interactions médicament-médicament.....	13
10.3 Interactions médicament-aliment.....	13
10.4 Interactions médicament-plante médicinale	13
10.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	13

10.6	Interactions médicament-style de vie	14
11	MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	14
11.1	Mode d'action	14
11.2	Pharmacodynamique	14
11.3	Pharmacocinétique.....	14
12	CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	15
13	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	16
14	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	17
15	ESSAIS CLINIQUES.....	18
15.1	Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude	18
16	PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	20
17	MICROBIOLOGIE	22
18	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	22
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	24

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

« SANTÉ CANADA A AUTORISÉ LA VENTE DE CETTE DROGUE NOUVELLE POUR USAGE EXCEPTIONNEL POUR LES PATIENTS ADULTES ET PÉDIATRIQUES DANS LE TRAITEMENT DU CHARBON PULMONAIRE CAUSÉ PAR *BACILLUS ANTHRACIS*, EN ASSOCIATION AVEC DES MÉDICAMENTS ANTIBACTÉRIENS APPROPRIÉS, ET POUR LA PRÉVENTION DU CHARBON PULMONAIRE QUAND AUCUN AUTRE TRAITEMENT N'EST DISPONIBLE OU APPROPRIÉ, SELON LES ESSAIS CLINIQUES LIMITÉS EFFECTUÉS CHEZ L'ÊTRE HUMAIN. »

DNUE

1 INDICATIONS

ANTHIM^{MC} (obiltoxaimab pour injection) est indiqué chez l'adulte et l'enfant dans le traitement du charbon pulmonaire causé par *Bacillus anthracis* en association avec des médicaments antibactériens appropriés.

ANTHIM est indiqué pour la prophylaxie post-exposition du charbon pulmonaire causé par *B. anthracis* lorsque d'autres traitements ne sont pas disponibles ou appropriés.

L'efficacité d'ANTHIM ne repose que sur des études d'efficacité menées auprès de modèles animaux de charbon pulmonaire.

Limites d'utilisation

ANTHIM ne doit être utilisé pour la prophylaxie que lorsque son bénéfice pour la prévention du charbon pulmonaire l'emporte sur le risque d'hypersensibilité et d'anaphylaxie [voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)].

ANTHIM se lie au composant antigène protecteur (AP) de la toxine *B. anthracis*; il n'a pas d'activité antibactérienne directe. ANTHIM ne devrait pas traverser la barrière hématoencéphalique. Il ne peut donc ni prévenir ni traiter la méningite. ANTHIM doit être utilisé en association avec des médicaments antibactériens appropriés.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et la pharmacocinétique d'ANTHIM ont été étudiées sur des adultes sains volontaires. Aucune étude d'innocuité ou de pharmacocinétique sur ANTHIM n'a été réalisée chez les enfants. Une approche pharmacocinétique de la population a été utilisée pour déterminer les schémas de dosage de perfusion par voie intraveineuse qui permettent de fournir aux patients pédiatriques une exposition comparable à l'exposition observée chez les adultes [voir [voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)].

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les études cliniques sur ANTHIM ne comprenaient pas un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils réagissaient différemment des sujets plus jeunes. Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour les patients gériatriques de 65 ans et plus.

2 CONTRE-INDICATIONS

ANTHIM est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients contenus dans la formulation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du conditionnement. Pour consulter une liste complète, voir [\[FORMES DE POSOLOGIE, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT\]](#).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Des cas d'hypersensibilité et d'anaphylaxie ont été signalés lors de la perfusion intraveineuse d'ANTHIM. Compte tenu du risque d'hypersensibilité et d'anaphylaxie, ANTHIM doit être administré dans un environnement surveillé par un personnel formé et équipé pour prendre en charge l'anaphylaxie. Surveiller étroitement les personnes qui reçoivent ANTHIM pour détecter d'éventuels signes et symptômes de réactions d'hypersensibilité pendant la perfusion et pendant un certain temps après l'administration. En cas d'hypersensibilité ou d'anaphylaxie, arrêter immédiatement la perfusion ANTHIM et traiter de façon appropriée [voir [Administration](#)].

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Prémédicamenter avec de la diphenhydramine avant d'administrer ANTHIM [voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)].
- Diluer la perfusion en une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, USP, avant d'administrer en perfusion intraveineuse [voir [Dilution](#)].
- ANTHIM doit être administré en environnement surveillé par du personnel formé et équipé pour gérer l'anaphylaxie [voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)].
- Surveiller étroitement les personnes qui reçoivent ANTHIM pour détecter d'éventuels signes et symptômes de réactions d'hypersensibilité pendant la perfusion et pendant un certain temps après l'administration [voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)].

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Adultes

- La posologie recommandée d'ANTHIM pour les patients adultes est une dose unique de 16 mg/kg administrée par voie intraveineuse pendant 90 minutes (1 heure et 30 minutes) [voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)].

Enfants (< 18 ans)

- La dose recommandée pour les patients pédiatriques est basée sur le poids comme indiqué dans le [Tableau 1](#) ci-dessous.

Tableau 1 Dose d'ANTHIM recommandée en pédiatrie (dosage basé sur le poids)

Poids corporel	Dose
Plus de 40 kg	16 mg/kg
Plus de 15 kg, jusqu'à 40 kg	24 mg/kg
15 kg ou moins	32 mg/kg

- Administrer la dose recommandée d'ANTHIM par voie intraveineuse pendant 90 minutes (1 heure et 30 minutes) [voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)].

Aucune étude d'innocuité ou de pharmacocinétique sur ANTHIM n'a été réalisée chez les enfants. Les recommandations posologiques présentées dans le [Tableau 1](#) sont dérivées de simulations utilisant une approche pharmacocinétique sur une population conçue pour correspondre à une exposition observée des adultes à une dose de 16 mg/kg d'ANTHIM [voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières](#)].

4.3 Dilution

Instructions de préparation importantes :

- Conserver les flacons dans leurs cartons jusqu'à la préparation d'une solution à perfuser afin de protéger ANTHIM de la lumière. Les flacons ANTHIM ne contiennent aucun agent de conservation.
- Les produits médicamenteux à usage parentéral doivent être inspectés visuellement pour détecter toute particule ou décoloration avant l'administration, chaque fois que la solution et le récipient le permettent.
- Jeter le flacon si la solution est décolorée ou contient des particules étrangères autres que quelques particules protéiques translucides ou blanches [voir [DESCRIPTION](#)].
- Ne pas agiter le flacon.

Préparation et dilution en poche pour perfusion

1. Pour calculer les milligrammes nécessaires d'ANTHIM en injection, multiplier la dose en mg/kg recommandée dans le [Tableau 2](#) par le poids du patient en kilogrammes.
2. Pour calculer le volume en millilitres requis d'ANTHIM en injection et le nombre de flacons nécessaires pour la dose, diviser la dose calculée en milligrammes (étape 1) par la concentration, qui est de 100 mg/mL. Chaque flacon permet l'administration de 6 mL d'ANTHIM.
3. Choisir une poche de taille appropriée contenant une solution de chlorure de sodium à 0,9 % injectable, USP. Prélever de la poche un volume de solution égal au volume calculé en millilitres d'ANTHIM à l'étape 2 ci-dessus. Jeter la solution prélevée de la poche.
4. Prélever le volume nécessaire de solution injectable d'ANTHIM (calculé à partir de l'étape 2) du ou des flacons d'ANTHIM. Jeter toute la solution inutilisée qui reste dans le ou les flacons d'ANTHIM [voir [INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION](#)].
5. Transférer le volume nécessaire de solution injectable d'ANTHIM dans la poche de perfusion sélectionnée.
6. Retourner délicatement la poche pour mélanger la solution. Ne pas agiter.
7. La solution préparée est stable pendant 8 heures si elle est stockée à température ambiante, de 20 °C à 25 °C ou dans le réfrigérateur, de 2 °C à 8 °C [voir [CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION](#)].

Préparation et dilution en seringue pour perfusion

1. Pour calculer les milligrammes nécessaires d'ANTHIM en injection, multiplier la dose en mg/kg recommandée dans le [Tableau 2](#) par le poids du patient en kilogrammes.
2. Pour calculer le volume en millilitres requis d'ANTHIM en injection et le nombre de flacons nécessaires pour la dose, diviser la dose calculée en milligrammes (étape 1) par la concentration, qui est de 100 mg/mL. Chaque flacon permet l'administration de 6 mL d'ANTHIM.
3. Sélectionner une seringue de taille appropriée pour le volume total de solution injectable à administrer.
4. À l'aide de la seringue choisie, prélever le volume nécessaire de solution injectable d'ANTHIM (calculé à partir de l'étape 2). Jeter toute la solution inutilisée qui reste dans le ou les flacons d'ANTHIM [voir [INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION](#)].
5. Prélever une quantité appropriée de solution de chlorure de sodium à 0,9 % injectable, USP, pour préparer le volume total de solution spécifié dans le [Tableau 2](#).
6. Mélanger délicatement la solution. Ne pas agiter.
7. Une fois qu'une solution diluée d'ANTHIM a été préparée, l'administrer immédiatement à la vitesse de perfusion indiquée dans le [Tableau 2](#). Ne pas conserver de solution dans la seringue [voir [CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION](#)]. Éliminer tout produit non utilisé [voir [INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION](#)].

4.4 Administration

Administrer ANTHIM dans un environnement surveillé approprié équipé pour prendre en charge l'anaphylaxie [voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)].

Diluer la solution injectable d'ANTHIM avant de l'administrer par voie intraveineuse en utilisant une poche ou une seringue à perfusion [voir [Dilution](#)].

Après la préparation de la poche ou de la seringue à perfusion, administrer la solution injectable en utilisant un filtre de raccord de 0,22 micron et régler le débit de perfusion en fonction du [Tableau 2](#) [voir [Administration](#)].

Il n'existe aucune incompatibilité connue entre ANTHIM et les poches de perfusion en polychlorure de vinyle (PVC) ou en polyoléfine ou les trousse d'administration doublées de PVC ou de polyéthylène. En l'absence d'études de compatibilité, ANTHIM ne doit pas être mélangé avec d'autres produits médicaux. Ne pas ajouter ni perfuser simultanément d'autres substances médicamenteuses par la même voie intraveineuse.

Tableau 2 Dose d'ANTHIM, Volume total de la perfusion et débit de perfusion en fonction du poids corporel

Poids corporel (dosage en fonction du poids)	Volume total de la perfusion	Débit de perfusion
Enfant de plus de 40 kg ou adulte (16 mg/kg)		
Plus de 40 kg	250 mL	167 mL/h
Enfant de plus de 15 kg, jusqu'à 40 kg (24 mg/kg)		
De 31 kg à 40 kg	250 mL	167 mL/h
De 16 kg à 30 kg	100 mL	67 mL/h
Enfants de 15 kg ou moins (32 mg/kg)		
De 11 kg à 15 kg	100 mL	67 mL/h
De 5 kg à 10 kg	50 mL	33,3 mL/h
De 3,1 kg à 4,9 kg	25 mL	17 mL/h
De 2,1 kg à 3 kg	20 mL	13,3 mL/h
De 1,1 kg à 2 kg	15 mL	10 mL/h
1 kg ou moins	7 mL	4,7 mL/h

Administrer la perfusion intraveineuse d'ANTHIM diluée sur 1 heure et 30 minutes. Surveiller étroitement les patients pour détecter d'éventuels signes et symptômes d'hypersensibilité pendant la perfusion et pendant un certain temps après l'administration [voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)]. En cas d'hypersensibilité ou d'anaphylaxie, arrêter immédiatement la perfusion et traiter de façon appropriée.

Les patients doivent être surveillés étroitement pour détecter d'éventuels signes et symptômes d'hypersensibilité pendant la perfusion et pendant au moins une heure après l'administration [voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)].

Lors d'essais cliniques avec ANTHIM, les perfusions ont été interrompues chez certaines personnes ayant développé une réaction d'hypersensibilité. Dans le cas où une personne exposée au charbon développe une réaction à la perfusion, le débit de perfusion peut être ralenti, ou la perfusion, interrompue. Cependant, le rapport bénéfice/risque du ralentissement ou de la reprise de la perfusion doit être soigneusement évalué. La perfusion doit être arrêtée immédiatement et de façon permanente en cas d'hypersensibilité sévère, comme l'anaphylaxie, la cyanose centrale, le bronchospasme ou le syndrome de détresse respiratoire aiguë, les réactions urticaires généralisées ou l'hypertension symptomatique [voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)].

Rincer la tubulure avec une injection de chlorure de sodium à 0,9 % injectable, USP, à la fin de la perfusion intraveineuse.

4.5 Dose oubliée

Non applicable.

5 SURDOSAGE

Il n'existe aucune expérience clinique en matière de surdosage d'ANTHIM. En cas de surdosage, surveiller chez les patients tout signe ou symptôme d'effet indésirable.

Pour la gestion d'un surdosage médicamenteux suspecté, communiquer avec le centre antipoison régional.

6 FORMES DE POSOLOGIE, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 3 – Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Formes posologiques, concentrations, composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Flacon contenant une solution de 600 mg d'obiltoxaximab/6 mL (100 mg/mL)	<ul style="list-style-type: none">• Acide chlorhydrique• L-histidine• Polysorbate 80• Hydroxyde de sodium• Sorbitol• Eau pour injection

7 DESCRIPTION

ANTHIM est un anticorps monoclonal chimérique (humain-murin) G1κ (IgG1κ). ANTHIM lie l'antigène protecteur (AP) de la toxine de *B. anthracis* avec une constante de dissociation à l'équilibre par affinité (Kd) de 0,33 nM.

La solution injectable ANTHIM est une solution stérile, sans conservateur, transparente à opalescente, incolore à jaune pâle ou à jaune brunâtre pâle, qui peut contenir quelques particules protéiques translucides ou blanches dans des flacons à dose unique. ANTHIM est disponible dans la configuration de conditionnement suivante :

Carton : contient un (1) flacon à dose unique d'ANTHIM 600 mg/6 mL.

8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consulter l'encadré des Mises en garde et des précautions importantes au début de la partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé.

Hypersensibilité

Dans trois études cliniques sur l'innocuité d'ANTHIM, des réactions d'hypersensibilité ont été signalées chez 30/320 (9,4 %) des sujets sains du groupe ANTHIM, comparativement à 4/70 (5,7 %) des sujets sains du groupe placebo. Un cas d'anaphylaxie s'est produit chez un sujet du groupe ANTHIM. Les réactions d'hypersensibilité signalées dans les études cliniques sont notamment les éruptions cutanées, l'urticaire, le prurit, la toux, la dysphonie, la dyspnée, la cyanose, les étourdissements, la gêne thoracique et la réaction anaphylactique.

Compte tenu du risque d'hypersensibilité et d'anaphylaxie, ANTHIM doit être administré dans un environnement surveillé par un personnel formé et équipé pour prendre en charge l'anaphylaxie. Surveiller étroitement les patients tout au long de la période de perfusion et pendant un certain temps après l'administration. En cas de réactions d'anaphylaxie ou d'hypersensibilité, arrêter immédiatement la perfusion et traiter de manière appropriée. [voir [Administration](#)]

Les patients doivent être prémédicamentés avec de la diphenhydramine avant l'administration d'ANTHIM [voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [EFFETS INDÉSIRABLES](#)]. La prémédication à la diphenhydramine ne prévient pas l'anaphylaxie et peut masquer ou retarder l'apparition des symptômes d'hypersensibilité.

8.1 Populations particulières

8.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et bien documentée n'a été menée chez les femmes enceintes. Puisque les études sur la reproduction chez les animaux ne sont pas toujours une bonne indication de la réaction chez les humains, ANTHIM ne doit être utilisé pendant la grossesse que si c'est clairement nécessaire.

8.1.2 Allaitement

ANTHIM n'a pas été évalué chez les femmes qui allaitent. Il n'a pas été déterminé si ANTHIM est excrété dans le lait maternel. Informer les femmes qui allaitent que les effets d'une exposition systémique et gastro-intestinale locale à ANTHIM sur le nourrisson allaité sont inconnus.

8.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Comme pour les adultes, l'efficacité d'ANTHIM pour les enfants ne repose que sur des études d'efficacité menées auprès de modèles animaux de charbon pulmonaire. Aucune étude d'innocuité ou de pharmacocinétique sur ANTHIM n'a été réalisée chez les enfants. Comme l'exposition à ANTHIM d'enfants en bonne santé est contraire à l'éthique, une approche pharmacocinétique de la population a été utilisée pour déterminer les schémas de dosage de perfusion par voie intraveineuse qui permettent de fournir aux patients pédiatriques une exposition comparable à l'exposition observée chez les adultes recevant 16 mg/kg. La dose recommandée pour les patients pédiatriques est basée sur le poids [voir [Dose recommandée et modification posologique](#)].

8.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les études cliniques sur ANTHIM ne comprenaient pas un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils réagissaient différemment des sujets plus jeunes. Parmi les 320 sujets ayant participé aux études cliniques sur ANTHIM, 9,4 % (30/320) étaient âgés de 65 ans et plus, et 2 % (6/320) étaient âgés de 75 ans et plus. Aucune modification de la posologie n'est nécessaire pour les patients âgés de 65 ans et plus [voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique](#)].

9 EFFETS INDÉSIRABLES

9.1 Aperçu des effets indésirables

Le profil d'innocuité présenté s'appuie sur l'analyse de trois études portant sur l'innocuité d'ANTHIM. Au total, 320 sujets en bonne santé ont reçu une ou deux doses IV de 16 mg/kg d'ANTHIM. Les réactions indésirables les plus fréquemment signalées étaient le prurit, l'éruption cutanée, la toux, le gonflement au point de perfusion, l'urticaire et la douleur au point d'injection.

9.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très précises, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces essais cliniques ne reflètent pas les taux observés dans la pratique. Ils ne doivent pas être comparés aux taux des essais cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables obtenues lors des études cliniques sont utiles pour identifier les effets indésirables liés au médicament et pour évaluer les taux.

L'innocuité d'ANTHIM n'a été étudiée que sur des volontaires en bonne santé. Elle n'a pas été étudiée pour les patients atteints de charbon pulmonaire.

L'innocuité d'ANTHIM a été évaluée chez 320 sujets en bonne santé traités par une ou plusieurs doses de 16 mg/kg par voie intraveineuse au cours de trois études cliniques. L'étude 1 était une étude contrôlée par placebo évaluant une dose unique d'ANTHIM contre placebo (210 sujets ont reçu ANTHIM, 70 ont reçu un placebo). L'étude 2 était une étude à doses répétées dans laquelle 70 sujets ont reçu la première dose et 34 et 31 sujets ont reçu une deuxième dose d'ANTHIM soit à 2 semaines d'intervalle, soit à 4 mois d'intervalle ou plus. L'étude 3 était une étude d'interaction médicamenteuse consistant en une dose unique d'ANTHIM et de ciprofloxacine chez 40 sujets (20 sujets ont reçu ANTHIM seul et 20 sujets ont reçu ANTHIM plus de la ciprofloxacine pendant 9 jours).

L'innocuité globale d'ANTHIM a été évaluée sous forme de résumé intégré de ces trois essais cliniques. Sur 320 sujets recevant ANTHIM, 250 ont reçu des doses uniques, 34 ont reçu 2 doses à 2 semaines d'intervalle et 31 ont reçu 2 doses à 4 mois d'intervalle ou plus. Les sujets étaient âgés de 18 à 79 ans; 54,4 % étaient des hommes, 70 % étaient d'origine caucasienne, 25,9 % étaient d'origine noire ou afro-américaine, 1,9 % étaient d'origine amérindienne ou originaires d'Alaska, 0,9 % étaient d'origine asiatique et 9,7 % d'origine hispanique.

Le tableau 4 montre les effets indésirables survenus chez $\geq 0,5$ % des sujets en bonne santé recevant une dose unique d'ANTHIM (16 mg/kg IV) et plus fréquemment que chez les sujets recevant le placebo.

Tableau 4 Effets indésirables observés chez $\geq 0,5$ % des sujets sains adultes exposés à une dose unique d'ANTHIM de 16 mg/kg en IV et plus fréquemment que chez ceux recevant le placebo

	ANTHIM n = 320 (%)	Placebo n = 70 (%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Douleur au site de perfusion	7 (2,2)	0
Gonflement au site de perfusion	8 (2,5)	0
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		
Douleur dans les extrémités	5 (1,6)	1 (1,4)
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	3 (0,9)	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	9 (2,8)	0
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Prurit	11 (3,4)	1 (1,4)
Urticaire	7 (2,2)	0
Éruption cutanée	10 (3,1)	2 (2,9)

9.3 Effets indésirables peu courants identifiés lors des essais cliniques

La liste ci-dessous représente les effets indésirables liés au médicament signalés chez moins de 0,5 % des sujets adultes en bonne santé exposés à une dose unique d'ANTHIM de 16 mg/kg en IV et plus fréquemment que chez les sujets recevant un placebo.

Troubles cardiaques : cyanose

Troubles de l'oreille et du conduit auditif : inconfort auditif

Troubles oculaires : photophobie

Troubles gastro-intestinaux : bouche sèche, douleurs aux lèvres

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : fatigue, gêne thoracique, douleur thoracique non cardiaque, sensibilité, douleur au point de ponction du vaisseau

Troubles du système immunitaire : réaction anaphylactique, hypersensibilité

Examens : baisse du nombre de lymphocytes, baisse du nombre de neutrophiles, baisse du nombre de globules blancs

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : spasmes musculaires, contractions musculaires, myalgie, douleur au niveau de la mâchoire

Troubles du système nerveux : vertiges posturaux, hypoesthésie, léthargie, migraine avec aura

Troubles psychiatriques : agitation

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : gorge sèche, dysphonie, dyspnée, congestion nasale, congestion des sinus

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : dermatite allergique, exfoliation de la peau

Troubles vasculaires : rougeurs, pâleur, phlébite, phlébite superficielle

Immunogénicité

Comme pour toutes les protéines thérapeutiques, il existe un potentiel d'immunogénicité. Le développement des anticorps anti-ANTHIM a été évalué chez tous les sujets recevant des doses uniques et doubles d'ANTHIM dans les études 1, 2 et 3. Huit sujets (2,5 %) ayant reçu au moins une dose de ANTHIM en IV ont présenté une réaction en anticorps anti-thérapeutique (ATA) en cours de traitement. Les titres quantitatifs étaient faibles, allant de 1:20 à 1:320. Aucun signe de modification de la pharmacocinétique ou du profil de toxicité n'a été observé chez les sujets ayant développé des anticorps anti-thérapeutiques.

9.4 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Aucune donnée recueillie après la mise sur le marché n'est disponible.

10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

10.1 Aperçu

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

10.2 Interactions médicament-médicament

Une étude clinique a montré que la co-administration de 16 mg/kg d'ANTHIM par voie intraveineuse avec la ciprofloxacine par voie intraveineuse ou orale chez des sujets humains ne modifiait pas la pharmacocinétique de l'obiltoximab.

Les interactions médicamenteuses entre l'ANTHIM et le vaccin contre le charbon n'ont pas été évaluées dans des études cliniques et non cliniques.

10.3 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments particuliers n'a été établie.

10.4 Interactions médicament-plante médicinale

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

10.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

L'exposition à ANTHIM peut interférer avec les tests sérologiques servant à détecter le charbon.

10.6 Interactions médicament-style de vie

Aucune étude concernant les effets d'obilttoxaximab sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée, bien que l'activité pharmacologique et les effets indésirables rapportés jusqu'à présent suggèrent qu'obilttoxaximab pourrait avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines étant donné que des maux de tête, des étourdissements et de la fatigue peuvent apparaître après l'administration [voir [Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques](#)].

11 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

11.1 Mode d'action

Obilttoxaximab est un anticorps monoclonal qui se lie à l'antigène protecteur de *B. anthracis* [voir [MICROBIOLOGIE](#)].

11.2 Pharmacodynamique

Il n'existe aucune étude pharmacodynamique sur ANTHIM menée chez l'homme. Une étude *in vitro* a montré qu'ANTHIM se lie à l'AP libre avec une constante de dissociation à l'équilibre par affinité (Kd) de 0,33 nM.

Chez les lapins et les singes ayant reçu des doses létales de spores de *B. anthracis* par inhalation, une augmentation de la survie proportionnelle à la dose a été observée après le traitement par ANTHIM. L'exposition aux spores de *B. anthracis* a entraîné une augmentation des concentrations sériques de l'AP chez les lapins NZW et chez les macaques cynomolgus. Après le traitement par ANTHIM, les concentrations d'AP ont diminué chez la majorité des animaux survivants. Les concentrations d'AP chez l'animal traité avec le placebo ont augmenté continuellement en donnant lieu à des résultats mortels.

11.3 Pharmacocinétique

Tableau 5– Résumé des paramètres pharmacocinétiques d'obilttoxaximab chez des sujets sains

	C_{max} (µg/mL)	T_{max} (j)	t_{1/2} (j)	AUC_{0-∞} (µg.j/mL)	CL (L/j)	Vd (L)
Dose unique moyenne (DS)*	400 (91,2)	0,0782 (0,0674-1,01)	20,2 (5,26)	5170 (1 360)	0,270 (0,0886)	7,41 (1,90)

*la médiane et la plage sont rapportées pour T_{max}

Absorption : La pharmacocinétique d'obilttoxaximab est linéaire dans une plage de doses allant de 4 mg/kg (0,25 fois la dose minimale recommandée) à 16 mg/kg après une administration intraveineuse unique chez des sujets en bonne santé. Après l'administration unique d'ANTHIM à 16 mg/kg par voie intraveineuse chez des sujets sains, hommes et femmes, la C_{max} moyenne et l'AUC_{inf} étaient respectivement de 400 ± 91,2 mcg/mL et de 5170 ± 1 360 mcg.jour/mL.

Distribution : Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre d'obilttoximab était supérieur au volume plasmatique, ce qui suggère une certaine distribution tissulaire.

Métabolisme : ANTHIM n'a pas fait l'objet d'études officielles sur le métabolisme et l'excrétion. Les anticorps monoclonaux sont généralement catabolisés par des protéases en petits peptides et acides aminés qui sont ensuite incorporés dans le pool endogène ou excrétés.

Élimination : Les valeurs de clairance étaient bien inférieures au taux de filtration glomérulaire, ce qui indique qu'il n'y a pratiquement aucune clairance rénale d'obilttoximab.

L'efficacité d'ANTHIM ne pouvant être évaluée chez l'homme, il est nécessaire de comparer les expositions à ANTHIM obtenues chez des sujets sains avec celles observées chez des modèles animaux de charbon pulmonaire lors d'études d'efficacité thérapeutique afin d'étayer le schéma posologique de 16 mg/kg par voie intraveineuse en tant que dose unique pour le traitement du charbon pulmonaire chez l'humain. D'après les données observées et simulées, les humains obtiennent une C_{max} d'obilttoximab et une AUC_{inf} supérieures après une dose unique de 16 mg/kg par voie intraveineuse par rapport aux expositions obtenues chez les lapins NZW et les macaques cynomolgus.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : La pharmacocinétique d'ANTHIM n'a pas été évaluée chez l'enfant.

Personnes âgées, sexe et origine ethnique : La pharmacocinétique d'ANTHIM a été évaluée dans le cadre d'une analyse pharmacocinétique de population utilisant des échantillons de sérum provenant de 303 sujets adultes en bonne santé ayant reçu une seule dose intraveineuse au cours de trois essais cliniques. D'après cette analyse, l'âge (personnes âgées par rapport aux jeunes), le sexe (femmes par rapport aux hommes) et l'origine ethnique (non caucasiens par rapport aux caucasiens) n'ont produit aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques d'ANTHIM.

Études des interactions médicamenteuses Ciprofloxacine

Dans une étude ouverte évaluant l'effet de la ciprofloxacine sur la pharmacocinétique d'obilttoximab chez des sujets adultes en bonne santé, hommes et femmes (étude 3), l'administration de 16 mg/kg d'ANTHIM en perfusion IV avant la perfusion IV de ciprofloxacine ou l'administration de comprimés oraux de ciprofloxacine deux fois par jour n'a pas modifié la pharmacocinétique de l'obilttoximab (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

12 CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Conserver au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.

Ne pas congeler. Ne pas agiter.

Conserver le produit dans son emballage d'origine afin de le protéger de la lumière.

Solution diluée dans un poche à perfusion : la stabilité d'utilisation chimique, physique et microbienne a été démontrée pendant 8 heures à température ambiante (20-25 °C) ou au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

Solution diluée dans une seringue à perfusion : une fois la solution diluée d'ANTHIM préparée, administrer immédiatement. Ne pas conserver de solution dans la seringue. Jeter tout produit non utilisé.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres produits thérapeutiques à l'exception de ceux mentionnés dans *Dilution*.

13 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Flacon à dose unique. Tout produit médicinal non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

14 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom générique : Obiltoxaximab

Nom chimique : immunoglobuline G₁, anti-(antigène protecteur du charbon causé par *Bacillus anthracis*) (chaîne lourde d'obiltoxaximab monoclonal *Mus musculus* d'origine humaine), disulfure avec la chaîne κ d'obiltoxaximab monoclonal *Mus musculus* d'origine humaine, dimère

Formule moléculaire : Séquence primaire d'acides aminés : sans troncature de la lysine C-terminale ni modification de N-terminale :

Chaîne H : C_{2 187}H_{3 395}N₅₈ O₆₇₄S₁₆

Chaîne L_K : C_{1 035}H_{1 618}N₂₈₄O₃₃₇S₆

Formule structurelle : obiltoxaximab est une immunoglobuline G₁ désimmunisée. Les séquences de gènes d'anticorps V_H et V_L d'obiltoxaximab ont été conçues à partir de l'anticorps monoclonal murin (14B7). Les gènes murins 14B7 V_H et V_L ont été conçus pour une immunogénicité réduite et une affinité accrue de liaison par des mutations de séquences spécifiques.

Molécule complète : 2 chaînes H + 2 chaînes Kappa (κ) légères

Son poids moléculaire est de 148 kDa environ.

L'information suivante sur la séquence d'acides aminés pour obiltoxaximab montre les régions variables et constantes, les régions déterminant la complémentarité (RDC), les ponts disulfure interchaînes et intrachaînes pour les chaînes lourdes et légères et le site de glycosylation situé dans la chaîne lourde.

Séquence d'acides aminés à chaîne lourde d'obiltoxaximab

QVQLQQSGPELKKPGASVKVSKDSGYAFSSSWMNWVRQAPGGLEWIGRIYPGDGDTNYNGKFQGRVTI
TADKSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARSGLLRVYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTEPAAVQLQSSGLYSLSVTVTPSSSLGTQTYI C NVNHKPSNTKVDKKEV
PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFCSVMHEALHN
HYTQKSLSLSPG

Séquence d'acides aminés à chaîne κ légère d'obiltoxaximab

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDIRNYLNWYQQKPKGKAVKLLIYTSRLLPGVPSRFSGSGSGTDYSL
TISSQEEDIGTYFCQQGNTLPWTFGQGTKEIRRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYFPREAKV
QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Propriétés physicochimiques : L'obilttoximab est un anticorps monoclonal IgG1κ chimérique (AcM) qui se lie à un composant de l'antigène protecteur de *B. anthracis*.

Caractéristiques du produit

ANTHIM est un anticorps monoclonal chimérique (humain-murin) G1κ (IgG1κ). ANTHIM est produit dans des cellules de myélome murines GS-NS0 grâce à la technologie de l'ADN recombinant. ANTHIM lie l'antigène protecteur (AP) de la toxine de *B. anthracis* avec une constante de dissociation à l'équilibre par affinité (Kd) de 0,33 nM.

15 ESSAIS CLINIQUES

« SANTÉ CANADA A AUTORISÉ LA VENTE DE CETTE DROGUE NOUVELLE POUR USAGE EXCEPTIONNEL POUR LES PATIENTS ADULTES ET PÉDIATRIQUES DANS LE TRAITEMENT DU CHARBON PULMONAIRE CAUSÉ PAR *BACILLUS ANTHRACIS*, EN ASSOCIATION AVEC DES MÉDICAMENTS ANTIBACTÉRIENS APPROPRIÉS, ET POUR LA PRÉVENTION DU CHARBON PULMONAIRE QUAND AUCUN AUTRE TRAITEMENT N'EST DISPONIBLE OU APPROPRIÉ, SELON LES ESSAIS CLINIQUES LIMITÉS EFFECTUÉS CHEZ L'ÊTRE HUMAIN. »

Comme les essais cliniques contrôlés chez l'homme sur le charbon pulmonaire ne sont ni possibles ni éthiques, l'efficacité d'ANTHIM pour le traitement du charbon pulmonaire repose sur des études d'efficacité menées chez les lapins NZB et les macaques cynomolgus [voir [PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE](#)]. L'innocuité d'ANTHIM n'a été étudiée que sur des volontaires en bonne santé.

15.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

Tableau 6 Sommaire des données démographiques des patients pour les essais cliniques sur des volontaires sains

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
AH104	Étude randomisée, à double insu, contrôlée par placebo et à dose unique	ANTHIM 16 mg/kg ou un placebo correspondant; Perfusion par intraveineuse de 90 minutes (± 5 minutes)	280 ANTHIM : 210 Placebo : 70	42,2 (18-79)	Mâles 144 (51,4 %) Femelles 136 (48,6 %)

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
AH109	Double dose : étude à doses répétées, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, avec deux doses intraveineuses d'ANTHIM espacées de 14 ou 120 jours	(Groupe 2 semaines d'intervalle) : ANTHIM 16 mg/kg les jours 1 et 14 et un placebo le jour 120 ou (Groupe ≥ 4 mois) : ANTHIM 16 mg/kg les jours 1 et 120 et un placebo le jour 14; Perfusion par intraveineuse de 90 minutes (± 5 minutes)	70 2 semaines d'intervalle : 35 4 mois ou plus d'intervalle : 35	43,1 (19-78)	Mâles 44 (62,9 %) Femelles 26 (37,1 %)
AH110	Étude randomisée, ouverte, en groupe parallèle, sur l'interaction médicamenteuse avec la ciprofloxacine	ANTHIM 16 mg/kg ou ANTHIM 16 mg/kg + 400 mg de ciprofloxacine le jour 1 suivi de ciprofloxacine par voie orale (750 mg) toutes les 12 heures les jours 2 à 8 et le matin du jour 9; Perfusion par intraveineuse de 90 minutes (± 5 minutes)	40 ANTHIM : 20 ANTHIM + cipro : 20	33 (18-60)	Mâles 24 (60,0 %) Femelles 16 (40,0 %)

L'étude AH104 était une étude multicentrique à double insu, randomisée, contrôlée contre placebo, conçue pour évaluer l'innocuité, la tolérabilité, la pharmacocinétique et l'immunogénicité d'une dose de 16 mg/kg d'ANTHIM administré en perfusion intraveineuse de 90 minutes. Au total, 280 sujets ont été randomisés : 210 dans le groupe ANTHIM et 70 dans le groupe placebo.

L'étude AH109 était une étude de phase 1 à double insu, randomisée et contrôlée par placebo visant à évaluer l'innocuité, la tolérabilité, la pharmacocinétique et l'immunogénicité lors d'administrations répétées (deux doses) d'ANTHIM de 16 mg/kg par voie intraveineuse chez des volontaires adultes. Au total, 70 sujets ont été randomisés pour recevoir le médicament à l'étude, 35 à la séquence A (16 mg/kg d'ANTHIM le jour 1 / 16 mg/kg d'ANTHIM le jour 14 / placebo le jour 120) et 35 à la séquence B (16 mg/kg d'ANTHIM le jour 1 / placebo le jour 14 / 16 mg/kg d'ANTHIM le jour 120).

L'étude AH110 était une étude ouverte randomisée en groupes parallèles menée dans le but d'évaluer l'innocuité, la tolérabilité et la pharmacocinétique d'une dose intraveineuse de 16 mg/kg d'ANTHIM prise en monothérapie et en présence de ciprofloxacine (400 mg IV le jour 1, puis 750 mg BID par voie orale à partir du jour 2 jusqu'au matin du jour 9) administré à des sujets adultes. Au total, 40 sujets, 20 par groupe, ont été randomisés dans cette étude.

Les résultats des études sur l'innocuité sont présentés dans [Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques](#).

16 PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Aperçu

Comme les essais cliniques contrôlés chez l'homme sur le charbon pulmonaire ne sont ni possibles ni éthiques, l'efficacité d'ANTHIM pour le traitement du charbon pulmonaire repose sur des études d'efficacité menées chez le lapin NZW et le macaque cynomolgus. Les études d'efficacité chez l'animal sont menées dans des conditions très variables, de sorte que les taux de survie observés dans les études sur les animaux ne peuvent pas être comparés directement entre les études et peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique clinique.

L'efficacité d'ANTHIM pour le traitement du charbon pulmonaire a été étudiée dans un modèle de pathologie de charbon pulmonaire chez le lapin NZW et le singe cynomolgus. Les animaux ont été exposés à des spores de *B. anthracis* en aérosol (souche Ames) à environ 200xLD₅₀ jusqu'à l'atteinte d'un taux de mortalité de 100 % s'ils n'étaient pas traités. Dans la majorité des études, l'efficacité chez l'animal a été déterminée en fonction de la survie au jour 28.

Les études animales sur l'efficacité d'ANTHIM comprenaient des études sur le déclenchement du traitement et des études de prophylaxie post-exposition. Dans les études sur le déclenchement du traitement, les animaux ont reçu un traitement après avoir présenté des signes cliniques ou des symptômes du charbon systémique. Dans les études de prophylaxie post-exposition portant sur le charbon pulmonaire, les animaux ont été traités avant l'apparition des symptômes.

Études sur le déclenchement du traitement

Quatre études sur le déclenchement du traitement (deux chez le lapin et deux chez le singe) ont été menées pour évaluer l'efficacité d'ANTHIM à une dose de 16 mg/kg. Les études sur le déclenchement du traitement ont évalué le traitement par ANTHIM après une infection avérée chez l'animal, comme en témoigne la présence d'un antigène protecteur dans la circulation sanguine et le développement de la fièvre (chez le lapin seulement). Le traitement a été retardé (de 26 à 40 heures après exposition) pour permettre l'établissement de la maladie. Les résultats ont montré qu'une seule dose d'ANTHIM augmentait le taux de survie.

Tableau 7 Taux de survie dans les études sur le traitement en monothérapie, tous les animaux randomisés positifs pour la bactériémie [*B. anthracis*] avant le traitement

Animal	Étude	Taux de survie au jour 28 ¹		valeur p ²	IC à 95 % ³
		Placebo	ANTHIM 16 mg/kg IV		
Macaques Cynomolgus	AP202 ⁴	0 (0/17)	31 % (5/16) 35 % (6/17)	0,0085 0,0055	0,08; 0,59 0,11; 0,62
	AP204	6 % (1/16)	47 % (7/15)	0,0068	0,09; 0,68
Lapins NZW	AR021	0 (0/9)	93 % (13/14)	0,0010	0,59; 1,00
	AR033	0 (0/13)	62 % (8/13)	0,0013	0,29; 0,86

IV : intraveineux, IC : intervalle de confiance

¹Survie évaluée 28 jours après l'exposition aux spores

²Valeur p provenant du test de Boschloo unilatéral (avec modification de Berger-Boos de gamma = 0,001) par rapport au placebo

³Intervalle de confiance exact de 95 % pour la différence de taux de survie

⁴Produits ANTHIM fabriqués dans deux installations différentes ayant été testés dans deux bras de traitement distincts

L'efficacité d'ANTHIM administré en association avec des antibiotiques (lévofloxacine, ciprofloxacine, doxycycline) pour le traitement du charbon systémique chez les animaux (30 à 96 heures après l'exposition aux spores) a été évaluée chez les lapins et les singes. ANTHIM administré en association avec des médicaments antibactériens a donné lieu à des résultats de survie plus élevés que le traitement antibactérien administré en monothérapie dans de multiples études où ANTHIM et le traitement antibactérien ont été administrés à diverses doses et à divers moments de traitement.

Étude de prophylaxie post-exposition

Une étude sur le singe a évalué un traitement prophylactique post-exposition avec ANTHIM à 16 mg/kg administré par voie intramusculaire à 18, 24 ou 36 heures après une exposition aux spores. Les taux de survie étaient de 6/6 (100 %) à 18 heures, de 5/6 (83 %) à 24 heures et de 3/6 (50 %) à 36 heures.

Une étude menée sur le singe a évalué un traitement prophylactique pré-exposition immédiat avec ANTHIM à 16 mg/kg administré par voie intramusculaire 24, 48 ou 72 heures avant l'exposition aux spores de charbon. Les taux de survie à la fin de l'étude (56 jours) étaient de 14/14 (100 %) à 24 heures, de 14/14 (100 %) à 48 heures et de 15/15 (100 %) à 72 heures.

17 MICROBIOLOGIE

Mode d'action

L'obilttoxaximab est un anticorps monoclonal qui se lie à l'AP libre avec une constante de dissociation à l'équilibre par affinité (K_d) de 0,33 nM. L'obilttoxaximab inhibe la liaison de l'AP à ses récepteurs cellulaires, empêchant ainsi l'entrée intracellulaire du facteur létal du charbon et de l'œdème, les composants de la toxine enzymatique responsables des effets pathogènes de la toxine du charbon.

Activité *in vitro* et *in vivo*

L'obilttoxaximab se lie *in vitro* à l'AP des souches Ames, Vollum et Sterne de *B. anthracis*. L'obilttoxaximab se lie à un épitope de l'AP qui est conservé parmi les souches signalées de *B. anthracis*.

Des études *in vitro* dans une évaluation de dosage cellulaire, utilisant des macrophages murins, suggèrent qu'obilttoxaximab neutralise les effets toxiques de la toxine létale, une combinaison du facteur létal et de l'AP.

Des études d'efficacité *in vivo* menées chez des lapins NZW et des macaques cynomolgus exposés aux spores de la souche Ames de *B. anthracis* par voie respiratoire ont montré une augmentation dépendant de la dose de la survie après le traitement par ANTHIM. L'exposition aux spores de *B. anthracis* a entraîné une augmentation des concentrations de l'AP dans le sérum de lapins NZW et de macaques cynomolgus. Après le traitement par ANTHIM, les concentrations d'AP ont diminué chez la majorité des animaux survivants. Les concentrations d'AP chez les animaux traités avec le placebo ont augmenté jusqu'à leur mort [voir [PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE](#)].

18 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Carcinogénèse, mutagenèse, altération de la fertilité

L'obilttoxaximab n'a pas fait l'objet d'études sur la carcinogénicité, la génotoxicité et la fertilité.

Toxicologie et/ou pharmacologie chez l'animal

Des lésions du système nerveux central (SNC) (bactéries, inflammation, hémorragie et occasionnellement nécrose) ont été observées chez des lapins NZW non survivants et des macaques cynomolgus infectés par le charbon ayant reçu d'obilttoxaximab par voie intraveineuse (≥ 4 mg/kg) ou un témoin au moment de la confirmation de la pathologie. Aucune relation dose-réaction n'a été identifiée pour l'histopathologie cérébrale. Aucune lésion cérébrale liée au traitement n'a été mise en évidence chez les lapins NZW survivants (au jour 28) ou les macaques cynomolgus survivants (jour 56) à une infection au charbon après l'administration unique d'obilttoxaximab à des doses allant jusqu'à 16 mg/kg et jusqu'à 32 mg/kg/dose, respectivement. L'hémorragie observée (ou méningoencéphalite hémorragique) chez les animaux survivants traités à l'obilttoxaximab n'a pas été considérée comme étant liée à l'obilttoxaximab, car des résultats semblables ont été observés chez l'animal témoin survivant et les animaux survivants ont reçu la lévofloxacine en monothérapie. Aucun effet neurocomportemental lié à obilttoxaximab n'a été observé chez les cynomolgus macaques survivants à une infection au charbon à la suite d'un traitement par obilttoxaximab.

Une seule étude portant sur le développement embryonnaire et fœtal a été menée chez des lapins New Zealand White (NZW) en bonne santé. Ils ont reçu quatre doses intraveineuses d'ANTHIM jusqu'à 32 mg/kg (2 fois la dose humaine en termes de mg/kg) aux jours 6, 10, 13 et 17 de la gestation. Aucun effet indésirable dû à ANTHIM n'a été observé, ni sur les femelles gravides, ni sur les fœtus. Les expositions cumulatives chez les lapins NZW (10 000 mcg•jour/mL) à une DSENO de 32 mg/kg/dose (n = 4 doses) sur la base d'une AUC₀₋₁₅ jours étaient environ deux fois plus élevées que l'AUC moyenne combinée pour les hommes et les femmes à la dose clinique intraveineuse de 16 mg/kg. Les valeurs de C_{max} après une dose de 32 mg/kg/dose étaient de 1 180 mcg•jour/mL.

Immunogénicité

Le potentiel de développement d'anticorps antithérapeutiques dirigés contre ANTHIM a été étudié chez le lapin et le singe. Chez les lapins, la présence d'anticorps anti-ANTHIM n'avait pas d'effet discernable sur la concentration d'ANTHIM ni sur les paramètres pharmacocinétiques calculés. Chez le singe, aucune diminution concomitante de l'exposition à ANTHIM n'a été observée.

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

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**ANTHIM^{MC}
solution d'obilttoxaximab**

Cette notice est un résumé et ne donne pas tous les renseignements sur ce médicament. Veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé au sujet de votre état de santé et de votre traitement et pour demander s'il existe de nouveaux renseignements sur **ANTHIM**.

« SANTÉ CANADA A AUTORISÉ LA VENTE DE CETTE DROGUE NOUVELLE POUR USAGE EXCEPTIONNEL POUR LES PATIENTS ADULTES ET PÉDIATRIQUES DANS LE TRAITEMENT DU CHARBON PULMONAIRE CAUSÉ PAR *BACILLUS ANTHRACIS*, EN ASSOCIATION AVEC DES MÉDICAMENTS ANTIBACTÉRIENS APPROPRIÉS, ET POUR LA PRÉVENTION DU CHARBON PULMONAIRE QUAND AUCUN AUTRE TRAITEMENT N'EST DISPONIBLE OU APPROPRIÉ, SELON LES ESSAIS CLINIQUES LIMITÉS EFFECTUÉS CHEZ L'ÊTRE HUMAIN. »

Mises en garde et précautions importantes

Des cas d'hypersensibilité et d'anaphylaxie ont été signalés lors de la perfusion intraveineuse d'ANTHIM. Compte tenu du risque d'hypersensibilité et d'anaphylaxie, ANTHIM doit être administré dans un environnement surveillé par un personnel formé et équipé pour prendre en charge l'anaphylaxie. Surveiller étroitement les personnes qui reçoivent ANTHIM pour détecter d'éventuels signes et symptômes de réactions d'hypersensibilité pendant la perfusion et pendant un certain temps après l'administration. En cas d'hypersensibilité ou d'anaphylaxie, arrêter immédiatement la perfusion d'ANTHIM et traiter de façon appropriée.

Pour quoi ANTHIM est-il utilisé?

- ANTHIM est un médicament vendu sur ordonnance utilisé avec des antibiotiques pour traiter les personnes souffrant de charbon pulmonaire. ANTHIM peut également être utilisé pour prévenir la maladie du charbon après une exposition aux spores du charbon lorsqu'il n'existe aucune autre option de traitement.
- L'efficacité d'ANTHIM n'a été étudiée que chez des animaux atteints de charbon pulmonaire. Aucune étude n'a été menée sur des personnes atteintes de charbon pulmonaire.
- L'innocuité d'ANTHIM a été étudiée sur des volontaires en bonne santé. ANTHIM n'a pas été étudié chez les enfants de moins de 18 ans.
- ANTHIM n'est pas utilisé dans la prévention ou le traitement de la méningite du charbon.

Comment fonctionne ANTHIM?

ANTHIM contient le principe actif obilttoxaximab. L'obilttoxaximab est un anticorps monoclonal, un type spécifique de protéine qui désactive les toxines produites par *Bacillus anthracis*, la bactérie responsable de la maladie du charbon.

Quels sont les composants d'ANTHIM?

Ingrédients médicinaux : obiltoxaximab

Ingrédients non médicinaux : acide chlorhydrique, L-histidine, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, sorbitol et eau pour injection.

ANTHIM est offert dans les dosages suivants :

Flacon contenant une solution de 600 mg d'obiltoxaximab/6 mL (100 mg/mL)

N'utilisez pas ANTHIM dans les situations suivantes :

- si vous êtes allergique à l'obiltoxaximab ou l'un des autres composants de ce médicament

Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ANTHIM. Parlez-lui de vos éventuels problèmes de santé, y compris dans les cas ci-dessous :

- si vous avez une hypersensibilité ou si vous avez eu une réaction allergique à l'obiltoxaximab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament. Votre professionnel de la santé vous surveillera pendant et après l'administration d'ANTHIM pour détecter tout signe d'hypersensibilité

Autres mises en garde à connaître :

- Grossesse et allaitement : Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez que vous pourriez être enceinte ou prévoyez de tomber enceinte, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament. Il n'a pas été clairement déterminé si ANTHIM peut nuire à un bébé à naître. Il n'a pas été clairement déterminé si ANTHIM passe dans le lait maternel; de même que la nature des effets d'ANTHIM sur l'enfant allaité n'a pas été établie. Vous devez décider avec votre médecin si vous devez allaiter après avoir pris ANTHIM.
- Conduite de véhicules et utilisation de machines : ANTHIM peut provoquer des effets indésirables tels que des maux de tête, des vertiges et de la fatigue. Cela peut nuire à votre capacité de conduire ou d'utiliser des machines.

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 ANTHIM :

- Vous pouvez recevoir des antibiotiques pour aider à traiter la maladie du charbon. ANTHIM et les antibiotiques n'interfèrent pas entre eux.

Comment prendre ANTHIM :

ANTHIM vous sera administré par un médecin ou une infirmière, qui calculera la dose en fonction de votre poids ou de celui de votre enfant.

Votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien préparera le médicament pour la perfusion.

La solution ANTHIM sera administrée par perfusion (goutte à goutte) pendant 1 heure et demie dans l'une de vos veines, généralement dans le bras. Vous serez surveillé pendant que vous recevrez ANTHIM, et au moins une heure après la perfusion.

Avant de recevoir ANTHIM, vous recevrez d'autres médicaments pour prévenir ou réduire les risques de réaction allergique.

Dose habituelle :

La posologie recommandée d'ANTHIM chez l'adulte est une dose unique de 16 mg/kg. La dose recommandée pour les patients pédiatriques est basée sur le poids du patient.

Surdosage :

Il n'existe aucune expérience clinique en matière de surdosage d'ANTHIM. En cas de surdosage, surveillez chez les patients tout signe ou symptôme d'effet indésirable.

Dose oubliée :

Non applicable.

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

La liste suivante des effets secondaires éventuels que vous pouvez rencontrer en prenant ANTHIM n'est pas exhaustive. Si vous ressentez des effets secondaires n'étant pas répertoriés dans cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Gonflement au site de perfusion
- Douleur au site de perfusion
- Douleur aux bras ou aux jambes

Effets indésirables non fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Vertiges posturaux
- Inconfort auditif
- Sensibilité visuelle à la lumière (photophobie)
- Congestion des sinus
- Bouche sèche
- Douleurs aux lèvres
- Fatigue
- Douleurs thoraciques
- Sensibilité
- Douleur au site de ponction du vaisseau
- Réactions allergiques
- Diminution du nombre de lymphocytes
- Diminution du nombre de neutrophiles
- Diminution du nombre de globules blancs
- Spasmes, contractions, douleurs musculaires
- Douleur à la mâchoire
- Engourdissement
- Manque d'énergie (léthargie)
- Migraine avec aura
- Agitation
- Gorge sèche
- Congestion nasale ou des sinus

- Démangeaisons cutanées (dermatite allergique)
- Desquamation de la peau (exfoliation de la peau)
- Rougeurs ou pâleur (peau pâle)
- Phlébite (inflammation des veines)

ANTHIM peut provoquer des effets indésirables graves, notamment des réactions allergiques graves. Informez immédiatement votre fournisseur de soins de santé si vous avez des éruptions cutanées, une urticaire, des démangeaisons, une toux, une voix rauque, un essoufflement, une cyanose, des étourdissements ou une gêne thoracique pendant que votre traitement par ANTHIM.

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient si problématique qu'il interfère avec vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez signaler à Santé Canada tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé.

- Visitez la page Web sur la Déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour en savoir plus sur la façon de les signaler en ligne, par la poste, par télécopieur ou
- Composez sans frais le 1 866-234-2345.

REMARQUE : Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'information sur la gestion de vos effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conservez ce produit hors de la portée et de la vue des enfants.

Conserver au réfrigérateur (2 °C – 8 °C).

Ne pas congeler. Ne pas agiter.

Conserver le produit dans son emballage d'origine afin de le protéger de la lumière.

Si vous souhaitez obtenir plus de renseignements sur ANTHIM :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Vous pouvez trouver l'intégralité de la monographie du produit préparée pour les professionnels de la santé, qui comprend également les renseignements sur le médicament destinés au patient, sur le site de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>), sur le site du fabricant www.elusysproducts.com ou en composant le 1 888-940-4044.

Ces informations sont à jour à la dernière date de révision indiquée ci-dessous, mais des informations plus récentes peuvent être disponibles auprès du fabricant.

Cette notice a été préparée par Elusys Therapeutics, Inc.

Dernière révision : Le 30 juillet 2020