

RESUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. PRESENTATION DU PRODUIT.

1.1 Nom commercial

INOSCORPI™ MOAN

1.2 Dénomination commune internationale

Fragments d'immunoglobulines équine F(ab')₂ antivenin polyvalent de scorpion

1.3 Nom Générique

Fragments d'immunoglobulines équine F(ab')₂ antivenin polyvalent de scorpion

1.4 Concentration

Chaque flacon ne contient pas plus de 50 milligrammes de protéines au total, et ne neutralise pas moins de 50 LD₅₀ du venin de scorpion des espèces: *Androctonus australis Hector*, *Androctonus mauretanicus*, *Androctonus australis Garzoni*, *Leiurus quinquestriatus quinquestriatus*, *Leiurus quinquestriatus hebraeus*, *Buthus occitanus occitanus* and *Buthus occitanus mardochei*. Est également indiqué en cas d'envenimation causée par tous les scorpions du genre *Androctonus*, *Buthus* et *Leiurus*.

1.5 Forme pharmaceutique, posologie et voie d'administration du produit.

1.5.1 Forme Pharmaceutique.

Poudre lyophilisée pour solution injectable

1.5.2 Voie (s) d'administration (utiliser la liste actuelle des conditions générales - Pharmacopée européenne)

Parentérale, par voie intraveineuse.

2. COMPOSITION QUALITATIVE AND QUANTITATIVE

Les substances actives (pour un flacon de 1 ml de produit reconstitué) sont : fragments d'immunoglobulines équine F(ab')₂, anti-venin polyvalent de scorpion, neutralisant les venins des espèces de scorpions suivantes :

Androctonus australis Hector, *Androctonus mauretanicus*, *Androctonus australis Garzoni*, *Leiurus quinquestriatus quinquestriatus*, *Leiurus quinquestriatus hebraeus*, *Buthus occitanus occitanus* and *Buthus occitanus mardochei*.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre lyophilisée pour solution injectable présentée dans une boîte contenant un flacon de 1 mL.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

INOSCORPI™ MOAN est un antivenin de scorpion à haute spécificité immunothérapeutique polyvalent F(ab')₂, indiqué pour le traitement des patients présentant des signes cliniques d'envenimation par les scorpions des espèces : *Androctonus australis Hector*, *Androctonus mauretanicus*, *Androctonus australis Garzoni*, *Leiurus quinquestriatus quinquestriatus*, *Leiurus quinquestriatus hebraeus*, *Buthus occitanus occitanus* and *Buthus occitanus mardochei*. Est également indiqué en cas d'envenimation causée par tous les scorpions du genre *Androctonus*, *Buthus* et *Leiurus*.

4.2 Posologie et mode d'administration

La dose initiale du traitement avec INOSCORPI™ MOAN est d'un flacon.

Reconstituer le contenu d'un flacon avec le diluant inclu et agiter doucement jusqu'à dissolution. Diluer ensuite dans 1 mL de solution saline stérile et perfuser directement la veine pendant 6 minutes.

Dosage supplémentaire : surveiller de près le patient après injection de la dose initiale, et si besoin, administrer des doses supplémentaires jusqu'à ce que les signes cliniques d'envenimation aient disparu. Ce schéma posologique est seulement une recommandation pour aider le personnel médical selon la quantité du venin qui peut être inoculée par les espèces couvertes par le produit, ainsi que les conditions générales des patients.

Les doses de départ et de maintien doivent être établies en fonction des symptômes du patient et de l'expérience du personnel médical.

UTILISATION POUR LES POPULATIONS SPÉCIFIQUES

4.2.1 Grossesse

Les données disponibles ne montrent pas de risque spécifique associé à l'administration d'INOSCORPI™ MOAN chez les femmes enceintes. Compte tenu du risque mortel associé à l'envenimation, la grossesse n'est pas une contre-indication à l'utilisation de l'anti-venin.

4.2.2 L'Allaitement.

Les données disponibles ne montrent pas de risque spécifique associé à l'administration d'INOSCORPI™ MOAN durant l'allaitement. Compte tenu du risque mortel associé à l'envenimation, l'allaitement n'est pas une contre-indication à l'utilisation de l'anti-venin.

4.2.3 Utilisation Pédiatrique.

Le profil d'efficacité et de sécurité d'emploi d'INOSCORPI™ MOAN chez les patients pédiatriques a été comparable à celui observé chez les patients adultes.

Les envenimations chez l'enfant se manifestent généralement par des symptômes plus graves et sont associées à une mortalité et un risque de séquelles plus élevés. La posologie doit être la même pour les adultes et les enfants, ce quel que soit le poids (car ce qui compte c'est la quantité de venin injectée et non le poids).

4.2.4 Utilisation Gériatrique.

Le profil d'efficacité et de sécurité d'emploi d'INOSCORPI™ MOAN chez les patients gériatriques est comparable à la population générale des patients.

4.3 Contre indications

Si vous êtes allergique aux protéines d'origine équine ou à tout excipient contenu dans l'anti-venin . Compte tenu du risque mortel associé à une envenimation, INOSCORPI™ MOAN doit cependant être administré, sous réserve de pouvoir immédiatement prendre en charge un choc anaphylactique le cas échéant.

4.4 Précautions.

4.4.1 Réactions d'Hypersensibilité.

Des réactions d'hypersensibilité, y compris anaphylaxie, peuvent se produire avec INOSCORPI™ MOAN. Durant l'administration d'INOSCORPI™ MOAN, surveiller le patient de près pour toute réaction d'hypersensibilité et tenir prêt un traitement intraveineux d'épinéphrine, corticostéroïdes, et du chlorhydrate de diphenhydramine. En cas d'une réaction anaphylactique pendant la perfusion, suspendre immédiatement l'administration et procurer les soins adaptés.

Les patients ayant des allergies connues aux protéines de cheval présentent un risque particulier de réaction anaphylactique. Les patients qui ont eu un traitement antérieur avec INOSCORPI™ MOAN ou un autre antivenin/antitoxine d'origine équine peuvent être sensibilisés aux protéines équines et risquer une réaction d'hypersensibilité.

4.4.2 Réactions Allergiques Retardées (Maladie sérique).

Surveiller tout signe et symptôme de réactions allergiques retardées ou maladie sérique chez le patient (Ex.: éruption cutanée, fièvre, myalgies, arthralgies) et donner le traitement approprié si nécessaire. Huit sur 1,534 (0,5%) patients durant les essais cliniques ont présenté des symptômes pouvant évoquer une maladie sérique.

4.5 Réactions indésirables

Dans certaines cas rares ($\geq 2\%$): Vomissements, fièvre, éruption cutanée, nausées et prurit.

4.6 Interactions médicamenteuses

Aucune interaction entre INOSCORPI™ MOAN et d'autres médicaments n'a été rapportée.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8 Surdosage

Aucun cas de surdosage ou d'ingestion accidentelle n'a été rapporté. En raison de la nature INOSCORPI™ MOAN, il n'y a pas de risque identifié associé à un surdosage.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

INOSCORPI™ MOAN est composé de fragments F(ab')₂ d'immunoglobulines d'origine équine (IgG). Les chevaux sont préalablement hyperimmunisés avec du venin de *Androctonus australis Hector*, *Androctonus mauretanicus*, *Androctonus australis Garzoni*, *Leiurus quinquestriatus quinquestriatus*, *Leiurus quinquestriatus hebraeus*, *Buthus occitanus occitanus* et *Buthus occitanus mardochei*.

L'IgG est une immunoglobuline composée de deux paires de chaînes polypeptidiques, dont la principale fonction est de reconnaître et de se lier à des molécules appelées antigènes étrangers. Du point de vue fonctionnel, l'IgG comprend deux régions ou fractions: fraction Fab (fragment variable ou liaison à l'antigène,) et le Fc (fragment cristallisable ou constante). Deux fragments reliés par un pont disulfure sont appelés fragments F(ab')₂ et a deux sites de liaison spécifiques pour le venin de *Androctonus australis Hector*, *Androctonus mauretanicus*, *Androctonus australis Garzoni*, *Leiurus quinquestriatus quinquestriatus*, *Leiurus quinquestriatus hebraeus*, *Buthus occitanus occitanus* and *Buthus occitanus mardochei*.

Pour que le venin puisse exercer son effet toxique et se coupler à un récepteur ou substrat spécifique où il exerce son effet, l'agent immunotherapique F(ab')₂ doit empêcher le site actif du venin d'interagir avec son récepteur spécifique, et donc empêcher le déclenchement des mécanismes physiopathologiques de l'intoxication.

5.1.1 Classe pharmacothérapeutique et Code ATC.

- Classe pharmacothérapeutique : sérums immunisants et immunoglobulines
- Code ATC : J06AA3 (section 19.02.00.00, liste de base)

5.1.2 Mécanisme d'action

INOSCORPI™ MOAN est composé de fragments F(ab')₂ d'immunoglobuline G (IgG) de venin spécifique qui se lient et neutralisent les toxines de venin, ce qui facilite la redistribution loin de tissus cibles et l'élimination de l'organisme.

5.1.3 Efficacité clinique et la sécurité

Bien qu'INOSCORPI™ MOAN (Moyen-Orient & Afrique du Nord) soit une préparation lyophilisée spécifique pour le traitement des envenimations causées par le venin de scorpion des espèces *Androctonus australis hector*, *Androctonus mauretanicus*, *Androctonus australis garzoni*, *Leiurus quinquestriatus quinquestriatus*, *Leiurus quinquestriatus hebraeus*, *Buthus occitanus occitanus*, *Buthus occitanus mardochei* et d'autres espèces du même genre, les études cliniques représentées ici évaluent le produit spécifique pour le traitement des envenimations l'autres espèces de scorpions du genre *Centruroides*. Le développement scientifique de la substance active est le même. Les deux antivenins sont composés de fragments F(ab')₂ obtenus des immunoglobulines spécifiques G (IgG) contre les composants du venin, mais pour genres différentes.

L'envenimation par scorpions neurotoxiques affecte plus d'un quart de million de personnes par an. La piqûre produit un syndrome qui varie en gravité à partir d'une simple marque de piqûre à une maladie mortelle. L'envenimation légère, qui est plus fréquente chez les adultes que chez les enfants et consiste principalement en une douleur locale, se résoud sans traitement spécifique après plusieurs heures ou jours.

L'envenimation sévère, qui est plus fréquente chez les jeunes enfants, touche environ 200 patients par an en Arizona, sur la base de nos dossiers de consultation. Le syndrome clinique consiste en une hyperactivité

neuro-motrice non coordonnée, des anomalies oculomotrices et visuelles ainsi que respiratoires en raison de sécrétions abondantes des voies respiratoires, l'obstruction des voies aériennes, l'effort ventilatoire anormal, et de temps en temps un oedème pulmonaire non cardiogénique. Le tableau clinique est une conséquence des toxines de canaux ioniques spécifiques dans le venin de scorpion, qui stimulent ou potentialisent les potentiels d'action dans le système nerveux périphérique. Tous les scorpions d'Amérique du Nord dont le venin a des conséquences médicales tomber dans un genre, Centruroides, qui est représenté aux Etats Unis par plusieurs variétés qui n'ont pas des conséquences médicales et une seule espèce neurotoxiques, Centruroides sculpturatus, autrefois synonyme de C. exilicauda.

Dans les cas graves qui sont traités sans sérum antivenimeux, les soins de soutien intensifs sont nécessaires pour la gestion de la violente hyperactivité neuromotrice et des troubles respiratoires. Pendant l'hospitalisation, les patients reçoivent souvent des doses extrêmement élevées de benzodiazépines pour la sédation. La durée moyenne du séjour à l'unité de soins intensifs (USI) par cette approche est de 16 heures, mais les soins intensifs peuvent être nécessaires pendant plusieurs jours. L'intubation et la ventilation sont parfois nécessaires.

Bien qu'il n'existe aucune thérapie approuvée par le gouvernement fédéral aux États Unis pour le traitement de l'envenimation par scorpion, des observations non contrôlées au Mexique et en Arizona suggèrent que les sérums antivenimeux de scorpion peuvent réussir à résoudre la toxicité systémique de l'envenimation scorpionique de 1 à 4 heures après le traitement.

Nous émettons l'hypothèse que, par rapport aux patients traités par des soins de soutien, une plus grande proportion de patients qui ont reçu le sérum antivenimeux obtiendrait une résolution du syndrome clinique dans les 4 heures, avec une diminution de l'utilisation de la sédation aux benzodiazépines et des niveaux moins élevés de venin dans le plasma. Pour tester cette hypothèse, nous utilisons un antivenin de scorpion F(ab')₂ chez les enfants admis à une unité de soins intensifs pédiatriques en raison d'une envenimation scorpionique systémique.

Les patients éligibles étaient des enfants de 6 mois à 18 ans dont les symptômes neurotoxiques systémiques développés à la suite d'une envenimation scorpionique et qui ont été admis à un ICU pédiatrique dans les 5 heures après avoir été piqués par un scorpion. Les effets toxiques systémiques comprenaient un ou plusieurs des éléments suivants: agitation caractéristique neuromotrice avec gesticulation des extrémités, manifestations oculo-motrices et troubles respiratoires. Les patients n'ont pas été inclus dans l'étude s'ils avaient un problème de santé de base impliquant hyperactivité neuromotrice ou s'ils étaient allergiques au sérum de cheval. Le recrutement a eu lieu de mai 2004 à Octobre 2005, et les patients ont été suivis pendant 2 semaines après l'inscription. La race ou le groupe ethnique ont été déterminés par l'infirmière de l'étude en consultation avec les parents des patients.

Résultats :

- Patients

Un total de 15 patients ont été inclus dans l'étude ; 8 patients ont été affectés au groupe d'antivenin et 7 au groupe placebo. Les caractéristiques des patients sont résumées. Bien que les patients du groupe placebo avaient tendance à être légèrement plus âgés et à peser en conséquence plus que les patients dans le groupe de sérum antivenimeux, ces différences sont principalement attribuables à un patient, qui, à 10 ans et 42 kg, avait 4 ans et 17 kg de plus que tous les autres enfants dans l'étude. Aucun des patients n'avait reçu antérieurement un sérum antivenimeux.

La dose médiane de midazolam qui a été administrée pour la sédation avant l'inscription à l'étude était similaire dans les deux groupes. D'autres sédatifs administrés au cours de la période avant l'inscription

incluaient le lorazépam et la codéine chez deux patients ayant reçu du sérum antivenimeux et le diazépam, le lorazépam, et mépéridine chez trois patients ayant reçu le placebo. L'utilisation du midazolam dans l'heure immédiatement avant la perfusion du médicament à l'étude a été similaire dans les deux groupes, et la dose dans tous les cas était de 0,3 mg par kg ou moins. Tous les patients ont été évacués entre 4 et 48 heures après l'inscription à l'étude, lorsque les effets de l'envenimation et la sédation avaient été résolus. Aucun réadmission requis pour les effets récurrents.

• Efficacité

Des anomalies neuromotrices étaient présentes chez tous les patients initialement et une détresse respiratoire était présente dans 20% des cas. À partir de 2 heures après le traitement, la résolution du syndrome clinique différait significativement chez les patients traités avec du sérum antivenimeux par rapport à ceux ayant reçu le placebo. Dans l'ensemble, dans les 4 heures après la perfusion, le syndrome clinique était résolu pour 100% (les huit) des bénéficiaires de sérum antivenimeux, par rapport à seulement 14% (un sur sept) des patients du groupe placebo ($P = 0,001$) (Figure 2). Le destinataire d'un placebo dans lequel il y avait une résolution spontanée du syndrome était l'enfant le plus ancien et le plus lourd dans l'étude.

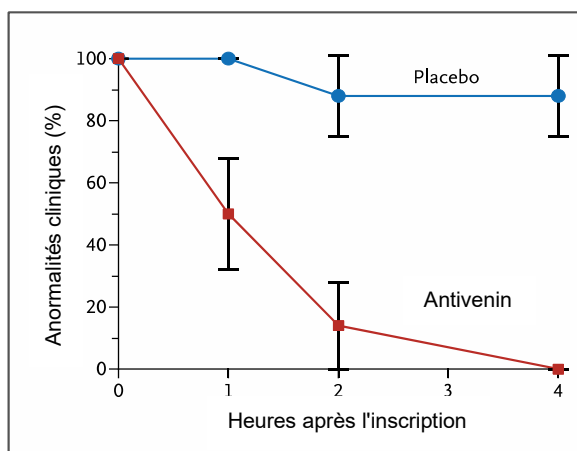


Figure 2. Signes d'envenimation cliniquement importants

Ensemble avec en 4 heures après le traitement des signes cliniques importants de l'envenimation scorpionique avait résolu dans les huit patients traités avec du sérum antivenimeux, mais dans une seule des sept patients qui ont reçu un placebo. Les barres indiquent 95% des intervalles de confiance.

L'utilisation de midazolam était significativement plus élevée dans le groupe placebo que chez les bénéficiaires de sérum antivenimeux ($P = 0,01$) (tableau 2 et figure. 3). Bien que tous les patients aient reçu au moins une partie du midazolam avant l'inscription ou pendant la première heure, aucun destinataire de sérum antivenimeux n'a reçu de midazolam après la première heure de traitement.

La dose cumulée moyenne de l'inscription à la décharge est augmentée par un facteur de 65 dans le groupe placebo en comparaison avec la dose dans le groupe antivenin (4,61 vs 0,07 mg par kg). Aucun patient dans les deux groupes n'a reçu d'autres agents sédatifs que le midazolam après inscription à l'étude.

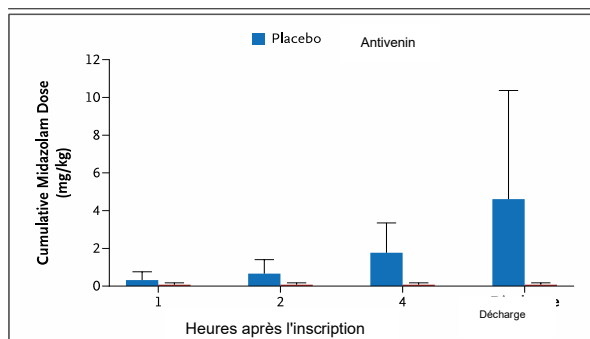


Figure 3. Sédation avec Midazolam

Les bénéficiaires de sérum antivenimeux ont reçu une moyenne de 0,07 mg de midazolam par kilogramme de poids corporel pendant la première heure après l'administration du médicament à l'étude, mais en aucun cas la sédation n'a été poursuivie au-delà de la première heure d'observation. En revanche, les patients du groupe placebo ont reçu une moyenne de 0,32mg de midazolam par kilogramme (médiane, 1,2 mg par kilogramme) au cours de la période d'observation de 4 heures, pour une dose totale moyenne de 4,61 mg par kilogramme (médiane, 3,44 mg par kilogramme) entre les inscriptions dans l'étude et la sortie de l'hôpital. Le délai moyen entre le début et jusqu'à la dernière dose de midazolam est de 22,5 minutes pour les patients ayant reçu du sérum antivenimeux et 534 minutes (8,9 heures) pour les patients ayant reçu le placebo. T barres indiquent les écarts-types.

La plasmatique moyenne des concentrations de venin était similaire lors de la présentation dans les deux groupes (figure. 4) 1 heure après la perfusion de médicament à l'étude, aucun des huit patients recevant l'antivenin n'avait des niveaux détectables de venin dans le plasma; en revanche, six des sept patients dans le groupe placebo avaient des niveaux détectables de venin ($P = 0,001$).

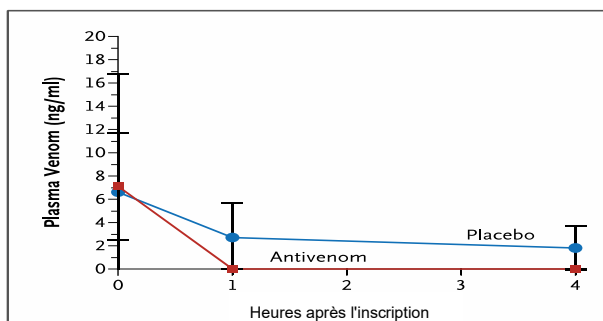


Figure 4. Les niveaux de plasma de venin

Le venin a été détecté dans le plasma chez tous les patients sauf un destinataire placebo. Les niveaux dans les sept autres destinataires antiveninsont devenus indétectables une heure après le traitement, une conclusion qui est compatible avec la liaison par sérum antivenimeux. Les niveaux dans six autres patients du groupe placebo ont diminué plus lentement et étaient encore détectables à la fin de la période d'observation de 4 heures, une constatation qui est cohérente avec les effets cliniques en cours d'envenimation dans ce groupe. Les barres indiquent les écarts-types.

Notre étude aléatoire, en double aveugle, contrôlée par placebo, montre que le traitement avec un antivenin spécifique F(ab')₂ peut résoudre efficacement le syndrome neurotoxique clinique associée à l'envenimation par le scorpion Centruroides. Le critère principal de cessation du syndrome dans les 4 heures a eu lieu dans 100% des bénéficiaires de sérum antivenimeux, ce qui suggère que l'administration de sérum antivenimeux dans la salle d'urgence pourrait éviter tout à fait la nécessité de soins intensifs. Ce résultat est particulièrement important en ce qui concerne les petits enfants qui sont piqués dans les zones rurales, où le transport à longue distance pour les USI urbaine est associé à des coûts et des risques supplémentaires. En outre, les concentrations de venin dans le plasma ne sont détectables chez aucun des destinataires de sérum antivenimeux en 1 heure après l'administration du sérum antivenimeux, et les patients traités avec du sérum antivenimeux ont reçu beaucoup moins de midazolam que les patients traités par placebo.

Il n'y a jamais eu de thérapie approuvée commercialisée aux Etats-Unis pour le traitement de l'envenimation scorpionique. Néanmoins, nos résultats sont cohérents avec les rapports de cas antérieurs et des études non contrôlées décrivant une réponse clinique apparente de plusieurs sérums antivenimeux pour cette indication.

Le seul sérum antivenimeux de scorpion disponible auparavant aux États-Unis, une préparation à IgG complète dérivée de chèvre introduite en 1965 par l'Arizona State University, n'a pas été produit depuis 1999. L'utilisation de ce produit est source de controverse depuis des décennies; certains médecins ont exprimé leur satisfaction par rapport à son efficacité, tandis que d'autres ont préféré fournir des soins de soutien intensifs plutôt que de risquer des réactions sériques avec un produit non réglementé. Compte tenu de ces circonstances, la conception de l'étude éthique s'est avérée être un défi inhabituel: les médecins de l'Arizona rural et du Mexique, où l'utilisation de sérum antivenimeux a été fermement établie comme la norme de diligence, ne sauraient administrer un placebo à des enfants pour qui une insuffisance respiratoire et la mort étaient considérées comme conséquences potentielles.

Les médecins des deux sites, dont les comités d'évaluation institutionnels ont accepté notre protocole, ont fait valoir que l'antivenin n'est pas nécessaire dans le cadre de soins intensifs et était potentiellement dangereux en raison du risque de réactions sériques.

Pendant les années 2004 et 2005, alors que cette étude était en cours, les pharmacies des hôpitaux aux Etats-Unis ont utilisé leurs réserves restantes d'antivenin de scorpion à IgG complète et la demande du public d'une alternative sûre à l'intubation et au transport des enfants gravement malades ont donné lieu à un crédit législatif en Arizona rendant obligatoire la distribution de l'antivenin utilisé dans notre étude aux hôpitaux ruraux de l'Arizona. Notre critère principal simple et binaire, la présence ou non de syndrome neurotoxique 4 heures après l'administration du médicament étudié, qui a été choisi pour distinguer aussi complètement que possible entre les résultats des deux groupes de l'étude, reflète la nécessité de prouver, avec le plus petit possible nombre d'enfants gravement malades en tant que sujets, si le sérum antivenimeux était, en fait, efficace et d'atteindre cet objectif assez rapidement pour répondre au mandat législatif inhabituel.

Le critère secondaire concernant la dose totale de midazolam avait également d'importantes implications cliniques: tous les bénéficiaires de sérum antivenimeux ont reçu des doses totales assez basses pour que les enfants puissent être évacués en toute sécurité de l'hôpital dès l'application du sérum antivenimeux. En revanche, les patients du groupe témoin ont reçu des doses totales de midazolam élevées telles que 16,7 mg par kilogramme et ont donc eu besoin d'une période d'observation plus longue dans l'unité de soins intensifs avant de pouvoir considérer leur sortie de l'hôpital en toute sécurité.

Les niveaux de venin dans le plasma n'ont pas été utilisés systématiquement comme critères d'évaluation dans les études d'envenimation chez l'homme, mais la controverse au sujet de la signification clinique d'une inadéquation de pharmacocinétique-toxicocinétique entre antivenin et venin suggère que les meilleurs marqueurs de sévérité de la maladie et la persistance peuvent être utiles à la fois pour une base

compréhension du processus de la maladie et pour le développement de l'antivenin. Les conclusions de cette étude suggèrent que la mesure de niveaux de venin peut être utile pour surveiller la suppression de l'antigénémie du venin et pour développer des corrélations avec la toxicité continue du venin. En outre, la présence de venin détectable au niveau de référence sert de confirmation à la validité du diagnostic clinique du syndrome et sa disparition après traitement à l'aide des supports antivenimeux, de perspective que l'antivenin fonctionne comme venin de liaison, éliminant sa capacité à interagir avec biologiques objectifs.

Dans le passé, l'administration d'antivenins d'immunoglobuline complète a été associée autant à des réactions d'hypersensibilité aiguës qu'à la maladie sérique retardée, affectant 61 % des destinataires d'antivenin de scorpion en Arizona. En théorie, les produits F(ab')₂ devraient être associés à un risque beaucoup plus bas de ces événements défavorables, mais il y a peu de données cliniques publiées sur ces agents relativement nouveaux. La limitation la plus importante de cette étude est que l'échantillon de petite taille exclut toute démonstration adéquate de sécurité. De plus, le risque de réactions immunitaires augmente la deuxième fois qu'un antivenin est administré, risque que nous n'avons pas testé dans cette étude. Le manque de réactions au sérum dans cette étude tend à soutenir l'affirmation que le produit F(ab')₂ a un meilleur profil de sécurité que les antivenins d'immunoglobuline complète, mais de plus amples études sont nécessaires pour le confirmer.

La généralisation de ces résultats est limitée par la répartition en fonction de l'âge des sujets d'étude, par l'utilisation de placebo inactif plutôt que des F(ab')₂ non spécifiques comme contrôle et par le potentiel de la variation géographique en ce qui concerne le venin de scorpion. Cependant, nos découvertes sont en accord avec des découvertes d'études non contrôlées qui ont montré l'efficacité de l'antivenin chez les adultes et les enfants au Mexique.

Le développement de nouveaux agents pharmaceutiques pour des conditions rares, particulièrement ceux qui sont présentés comme des cas d'urgence et plus particulièrement ceux qui impliquent des soins intensifs chez les petits enfants, est une tâche ardue compte tenu de l'environnement réglementaire et économique aux États-Unis. Grâce à une étude soigneusement conçue et mise en place dans seulement deux hôpitaux du champ naturel de la maladie, dans lesquels une étude contrôlée en "double aveugle" et placebo a été autorisée et malgré l'incidence extrêmement basse de la maladie, nous avons constaté qu'un nouvel antivenin était effectivement efficace. Nos découvertes suggèrent que cet antivenin F(ab')₂ a efficacement résolu les effets toxiques du venin de scorpion dans les 4 heures après administration de l'antivenin.

5.2 Informations précliniques (non cliniques)

Pharmacologie :

- Efficacité de sérum antivenimeux (Inoscorpi™ MOAN) comme démontré sur un grand modèle animal expérimental (de mouton) envenimé par venin d'*Androctonus mauretanicus*.

A. Une alternative pour tester l'efficacité d'un antivenin donné est l'utilisation d'un animal de grande taille comme modèle expérimental. Dans ce cas, de jeunes moutons (pesant de 14 à 20 kg) ont été utilisés pour ressembler à des enfants malades.

B. La dose choisie (150 microgrammes par kilogramme) a été utilisée pour les causes d'envenimation importante mais les animaux se rétablissent complètement des signes systémiques d'envenimation 24 heures après l'injection du venin sous-cutané.

C. Le venin certifié provient de Latoxan (Valence, France) et la dose létale médiane par voie intraveineuse (DL₅₀), mesurée sur souris CD1 de 18-20 g, était de 4,7 microgrammes par souris.

D. Trois flacons d'AV ont été utilisés pour des expériences de survie. Cette dose a été choisie pour neutraliser complètement la quantité de venin utilisé pour provoquer une envenimation chez les ovins (par exemple, 3 000 microgrammes par mouton de 20 kg).

E. L'expérience a été conçue pour démontrer l'efficacité de sérum antivenimeux, non pas pour établir ou suggérer un dosage.

F. Les scorpions des espèces utilisées dans l'expérience injectent probablement moins de venin que la quantité utilisée dans les expériences. Par conséquent, on s'attend à ce que, pour l'usage humain, un ou deux flacons soient suffisants.

Syndrome d'envenimation par *Androctonus mauretanicus* chez les ovins.

Le syndrome de l'envenimation chez trois jeunes brebis (pesant de 14 à 20 kg) a été relevé par l'observation attentive des signes développés après injection sous-cutanée du venin d'*Androctonus Mauretanicus* à 150 microgrammes par kilogramme. Le syndrome est caractérisé par la rétraction immédiate du membre inoculé (par voie sous-cutanée). La patte arrière injectée se rétracte vers l'abdomen, probablement en raison de la douleur locale intense et de la paresthésie. La rétraction du membre est le dernier signe d'envenimation à disparaître; il dure normalement plus de 24 heures après l'injection de l'antivenin. Les animaux s'agitent et s'inquiètent quelques minutes après l'injection, et ce signe commence à disparaître une heure après l'injection de l'antivenin; ce malaise disparaît complètement au bout de trois heures d'injection de l'antivenin. La faiblesse, définie comme l'absence de force musculaire durant la manipulation de prélèvement de sang, devient un signe important dans les dix minutes à quatre heures après l'injection du venin. Le déséquilibre et les mouvements musculaires non coordonnés, ou le manque de contrôle des mouvements volontaires, sont des signes importants présents entre quinze minutes jusqu'à quatre heures après l'injection du venin. L'écoulement excessif de salive (sialorrhée) est un signe clair de l'envenimation dans les trente minutes jusqu'à quatre heures après l'envenimation. Alors que la respiration superficielle devient un signe visible d'envenimation dans les trente minutes à deux heures après l'administration de venin.

Tableau 1. "Signes présents chez les ovins envenimés par venin d'*Androctonus Mauretanicus* et échelle de notation pour mesurer la sévérité de l'envenimation".

| SING |
|---------------------------|
| rétraction de membre |
| malaise |
| faiblesse |
| mouvements non coordonnés |
| sialorrhée |
| respiration superficielle |

Evolution de signologie de moutons traités par antivenin par rapport au groupe témoin

Trois moutons ont été traités avec trois flacons de sérum antivenimeux, par voie intraveineuse, après 35 min d'injection sous-cutanée de venin *Androctonus Mauretanicus* et l'évolution de leur signologie a été comparée au groupe témoin (sans sérum antivenimeux).

La figure 5 montre l'"Evolution de signologie des moutons traités par antivenin par rapport aux groupes témoins". Les chiffres représentent la moyenne (n = 3) de la gravité du signe correspondant tel que défini dans le tableau 1. Tous les signes sont revenus à la normale dans un délai plus court chez les animaux traités avec le

sérum antivenimeux (tableau 2, "le temps de récupération complète dans le groupe témoin et le groupe des moutons traités").

Figure 5. Evolution de signologie des moutons traités par antivenin par rapport au groupe témoin.

| ACCES | GROUPE | AVANT | Temps Après l'administration de sérum antivenimeux | | | | | | | | | | | |
|---------------------------|---------|-------|--|--------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|-----|
| | | AV | 15 min | 30 min | 45 min | 60 min | 2 hrs | 3 hrs | 4 hrs | 6 hrs | 12 hrs | 24 hrs | 48 hrs | |
| RETRACTION MEMBRE | TÉMOINS | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 2.3 | 1.7 | 0.7 | 0.0 |
| | TRAITÉS | 3.0 | 2.7 | 2.3 | 2.0 | 1.7 | 1.3 | 1.3 | 1.0 | 1.0 | 0.7 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| MALAISE | TÉMOINS | 2.7 | 1.7 | 1.7 | 1.7 | 1.0 | 0.3 | 0.3 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | TRAITÉS | 1.7 | 0.7 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| FAIBLESSE | TÉMOINS | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 2.0 | 1.0 | 0.7 | 0.0 | 0.0 | |
| | TRAITÉS | 3.0 | 2.3 | 1.3 | 0.7 | 0.3 | 0.3 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | |
| MOUVEMENTS NON COORDONNÉS | TÉMOINS | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 2.7 | 2.7 | 2.0 | 1.3 | 0.3 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | |
| | TRAITÉS | 3.0 | 2.3 | 1.0 | 0.3 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | |
| SIALORRHÉE | TÉMOINS | 1.0 | 2.0 | 2.0 | 2.0 | 2.3 | 2.3 | 2.3 | 2.0 | 1.3 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | |
| | TRAITÉS | 0.3 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | |
| RESPIRATION SUPERFICIELLE | TÉMOINS | 2.3 | 2.3 | 2.3 | 2.3 | 2.7 | 2.0 | 1.3 | 0.7 | 0.3 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | |
| | TRAITÉS | 2.0 | 1.7 | 1.0 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | |

Tableau 2. Temps de récupération complète dans le groupe témoin et le groupe des moutons traités

| SING | NO AV (HEURES) | AV (HEURES) |
|---------------------------|----------------|-------------|
| rétraction de membre | 48 | 24 |
| malaise | 4 | 0.5 |
| faiblesse | 24 | 3 |
| mouvements non coordonnés | 12 | 1 |
| sialorrhée | 12 | 0.25 |
| respiration superficielle | 12 | 4 |

Niveau de venin dans le sang chez les ovins traités avec antivenimeux par rapport aux moutons témoins.

Des échantillons de sang ont été obtenus à des intervalles de temps indiqués à la fois pour le groupe témoin et les animaux sauvés. Les niveaux d'antigènes de venin *Androctonus* ont été mesurés par dosage immuno-enzymatique. La figure 6 montre les concentrations de venin dans le sang chez les ovins témoins et les moutons traités avec trois flacons de sérum antivenimeux après 35 minutes suivant l'injection de venin. Le venin est devenu très rapidement indétectable après administration intraveineuse de sérum antivenimeux et reste indétectable ou à des niveaux très faibles par la suite, tandis que les niveaux sériques de venin chez les animaux

témoins ont culminé à partir de la 60e minute. Le venin chez les animaux témoins circula toujours dans le sang jusqu'à six heures après injection, mais il disparaît du sang à partir de 12 heures après injection.

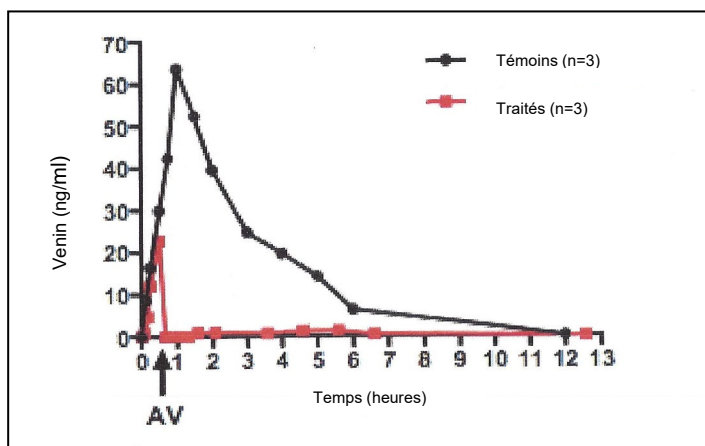


Figure 6. Niveaux moyens de venin dans le sang, après 12 heures d'envenimation chez groupe témoins et moutons traités

- Pharmacocinétique

Une étude clinique a été menée chez des volontaires sains afin d'établir les paramètres pharmacocinétiques del antiveninF(ab')₂ contre scorpion Centruroides; ont été obtenus les résultats suivants : Le sérum antivenimeux avait une aire sous la courbe (AUC) de 596,9 mg/h, un volume de distribution dans plasma de 3,1 L, un volume constant de distribution de 15,4 L, une demi-vie de 161,3 heures et un temps d'élimination (clairance) de 96,6 mL/h.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Un résumé des matières premières utilisées dans le procédé de fabrication d'INOSCORPI™ MOAN est décrit au tableau 3.

Tableau 3. Matières premières utilisées dans le procédé de fabrication d' INOSCORPI™ MOAN

| MATIÈRE PREMIÈRE | CODE INTERNE | FABRICANT | QUALITÉ STANDARD |
|------------------|-----------------|---------------|------------------|
| SODIUM | ESPIN/MP-CC-015 | Premalab | USP |
| CHLORURE | ESPIN/MP-CC-016 | Premalab | ACS |
| GLICINE | ESPIN/MP-CC-017 | Sigma-Aldrich | USP |

USP - Pharmacopée Etats-Unis, ACS - American Chemical Society;

6.2 Incompatibilités

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec INOSCORPI™ MOAN.

6.3 Durée de conservation

Les études de stabilité (études de stabilité accélérée (6 mois) et à long terme (36 mois) dans des conditions de stockage de la région IV B) montrent que le produit lyophilisé contenu dans le système de fermeture du contenant proposé conservent les spécifications établies et durant le temps de stockage, l'utilisation et le transport les caractéristiques physiques, chimiques, biologiques et/ou microbiologiques au moment de la fabrication. Le produit une fois reconstitué doit donc être utilisé et les flacons partiellement utilisés seront jetés.

6.4 Précautions particulières de conservation

INOSCORPI™ MOAN est fourni sous forme de préparation lyophilisée stérile présentée un flacon à usage unique. Chaque boîte contient 1 flacon d'INOSCORPI™ MOAN. Conserver à température ambiante (jusqu'à 30°C (86 ° F)). Ecart de température autorisés jusqu'à 40°C (104 ° F) pour un maximum de 6 mois. Ne pas congeler. Jeter les flacons partiellement utilisés.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Vue d'ensemble des composants dans le processus de fabrication

Un résumé des composants du système de fermeture du contenant (primaire et secondaire) utilisé dans le procédé de fabrication d'INOSCORPI™ MOAN est décrit au tableau 4.

Tableau 4. Composants du système de fermeture du contenant

| MATIÈRE PREMIÈRE | CODE INTERNE | FABRICANT | UTILISÉ À L'ÉTAPE DU PROCESSUS | QUALITÉ STANDARD |
|--|-----------------|-------------|-----------------------------------|------------------|
| 2 mL VIAL TYPE I | ESPIN/EE-CC-006 | Nuova Ompi | Système de fermeture de récipient | USP |
| Slotted Bromobutyl Stopper of 13 mm | ESPIN/EE-CC-005 | Hulsi, S.A. | Système de fermeture de récipient | USP |
| 13 mm Aluminum Crimp Flip off top vial | ESPIN/EE-CC-004 | Hulsi, S.A. | Système de fermeture | USP |

6.6 Précautions particulières d'élimination de ces médicaments ou des ses déchets dérivés et manipulation du produit.

Jeter les flacons partiellement utilisés selon les modalités en vigueur localement.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION

INOSAN BIOPHARMA, S.A.
Arbea Campus Empresarial, Edificio 2, Planta 2
Carretera Fuencarral a Alcobendas, Km. 3.8
28108, Alcobendas, Madrid, Espagne

8. NUMÉRO (S)

Non applicable

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Non applicable

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

2015

11 DOSIMETRY (SI APPLICABLE)

Non applicable

12. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES (SI APPLICABLE)

Pas applicable