

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

SP.IS.ME.FR.18.V1



1. PRESENTATION DU PRODUIT

1.1 Nom commercial : INOSERP™ MOAN

1.2 Dénomination commune internationale

Antivenin de serpent de haute spécificité immunothérapique polyvalent F(ab')₂

1.3 Concentration

INOSERP™ MOAN est une préparation lyophilisée, stérile, non pyrogène et spécifique pour injection par voie intraveineuse. Ne neutralise pas moins de 500 LD₅₀ de venin de serpent des espèces : *Bitis arietans*, *Cerastes cerastes* et *Naja haje* ; 250 LD₅₀ des espèces : *Macrovipera lebetina obtusa*, *Vipera palestinae*, *Naja pallida*, *Naja nigricollis*, *Walterinesia aegyptia*; et 200 LD₅₀ des espèces : *Echis leucogaster*, and *Macrovipera deserti*. De plus, INOSERP™ MOAN est recommandé pour le traitement des morsures de:

-Viperidae: *Echis leucogaster*, *Echis ocellatus*, *Echis pyramidum*, *Bitis rhinoceros*, *Bitis gabonica*, *Bitis arietans*, *Cerastes cerastes*, *Macrovipera lebetina obtusa*, *Macrovipera deserti*, *Vipera palestinae*.

-Elapidae: *Walterinesia aegyptia*, *Naja melanoleuca*, *Naja haje*, *Naja pallida*, *Naja nigricollis*, *Naja nivea*, *Naja katiensis*

1.4 Dosage et administration

1.4.1 Dosage

Lyophilisat injectable

1.4.2 Administration

Parentérale, par voie intraveineuse

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon ne contient pas moins de 200 milligrammes de protéines totales composées de fragments d'immunoglobulines F(ab')₂ et ne neutralise pas moins de 500 LD₅₀ de venin de serpent des espèces: *Bitis arietans*, *Cerastes cerastes* et *Naja haje*; 250 DL₅₀ des espèces: *Macrovipera lebetina obtusa*, *Vipera palestinae*, *Naja pallida*, *Naja nigricollis*, *Walterinesia aegyptia*; et 200 LD₅₀ des espèces: *Echis leucogaster*, and *Macrovipera deserti*. De plus, INOSERP™ MOAN est recommandé pour le traitement des morsures de :

-Viperidae: *Echis leucogaster*, *Echis ocellatus*, *Echis pyramidum*, *Bitis rhinoceros*, *Bitis gabonica*, *Bitis arietans*, *Cerastes cerastes*, *Macrovipera lebetina obtusa*, *Macrovipera deserti*, *Vipera palestinae*.

-Elapidae: *Walterinesia aegyptia*, *Naja melanoleuca*, *Naja haje*, *Naja pallida*, *Naja nigricollis*, *Naja nivea*, *Naja katiensis*

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Lyophilisat injectable présenté dans une boîte contenant un flacon de 10 ml de poudre lyophilisée

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 . Indications thérapeutiques:

INOSERP™ MOAN est une solution lyophilisée, stérile, non-pyrogène, hautement purifiée et spécifique pour administration par voie intraveineuse. Ne neutralise pas moins de 500 LD₅₀ de venin de serpent des espèces: *Bitis arietans*, *Cerastes cerastes* et *Naja haje*; 250 LD₅₀ des espèces: *Macrovipera lebetina obtusa*, *Vipera palestinae*, *Naja pallida*, *Naja nigricollis*, *Walterinesia aegyptia*; et 200 LD₅₀ des espèces: *Echis /eucogaster*, and *Macrovipera deserti*.

De plus, INOSERP™ MOAN est recommandé pour le traitement des morsures de:

-Viperidae: *Echis /eucogaster*, *Echis ocellatus*, *Echis pyramidum*, *Bitis rhinoceros*, *Bitis gabonica*, *Bitis arietans*, *Cerastes cerastes*, *Macrovipera lebetina obtusa*, *Macrovipera deserti*, *Vipera palestinae*.

-Elapidae: *Walterinesia aegyptia*, *Naja melanoleuca*, *Naja haje*, *Naja pallida*, *Naja nigricollis*, *Naja nivea*, *Naja katiensis*

4.2 . Posologie et mode d'administration Exclusivement réservé à l'usage

intraveineux.

Commencer le traitement lorsque sont présents les signes ou symptômes d'envenimation, notamment mais non limités à l'œdème local, l'œdème progressif, les ecchymoses, les vomissements, la diarrhée, les douleurs abdominales, l'hypertension, les troubles de la vision, les tests de coagulation anormaux, l'hypofibrinogénémie et la thrombocytopénie et autres manifestations locales et systémiques.

La dose initiale est de 2 flacons d'INOSERP™ MOAN. Reconstituer le contenu du flacon avec le diluant, eau pour injection (10ml); combiner le contenu des flacons reconstitués et diluer dans un volume total de 50 ml de sérum physiologique; infuser par voie intraveineuse pendant 30 minutes.

Doses supplémentaires : évaluer le patient de près après administration de la dose initiale et si nécessaire, administrer 2 flacons supplémentaires, toutes les 4-6 heures en fonction de l'évolution jusqu'à la rémission des signes d'envenimation.

Ce schéma posologique est seulement une recommandation pour aider le personnel médical selon la quantité de venin qui peut être inoculée par les espèces couvertes par le produit, ainsi que les conditions générales des patients. Les doses initiales et de soutien doivent être établies en fonction des symptômes du patient et de l'expérience du personnel médical.

UTILISATION POUR LES POPULATIONS SPECIFIQUES

4.2.1 Grossesse

Aucune étude sur la reproduction n'a été réalisée chez l'animal avec INOSERP™ MOAN. On ignore si INOSERP™ MOAN peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré pendant la grossesse ou s'il peut avoir des effets délétères sur la capacité de reproduction. Par mesure de précaution INOSERP™ MOAN ne doit être administré à une femme enceinte qu'en cas de nécessité.

4.2.2 Allaitement

Le risque de passage d'INOSERP™ MOAN dans le lait maternel n'est pas connu. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, on agira donc avec prudence lors de l'administration d'INOSERP™ MOAN à une femme allaitante.

4.2.3 Utilisation pédiatrique

Le profil d'efficacité et de sécurité d'emploi d'INOSERP™ MOAN chez les patients pédiatriques est comparable à celui observé chez les patientes adultes.

4.2.4 Utilisation gériatrique

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

4.3 **Contre-indications**

Aucune

4.4 **Precautions**

4.4.1 Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité sévères, anaphylaxie y compris, peuvent se produire avec INOSERP™ MOAN. Durant l'administration, il est recommandé de surveiller le patient de près pour toute réaction d'hypersensibilité et de tenir prêt un traitement intraveineux d'épinephrine, de corticostéroïdes et de chlorhydrate de diphenhydramine. En cas de réaction anaphylactique pendant la perfusion, suspendre immédiatement l'administration et procurer les soins d'urgence.

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 INOSERP™ MOAN ou un autre antivenin/antitoxine d'origine équine peuvent être sensibilisés aux protéines équines et risquer une réaction d'hypersensibilité sévère.

4.4.2 Réactions allergiques retardées (Maladie sérique)

Surveiller les patients à la recherche de tout signe et symptôme de réactions allergiques retardées ou maladie sérique (Ex.: éruption cutanée, fièvre, myalgies, arthralgies) et traiter adéquatement si nécessaire.

4.5 **Interactions médicamenteuses**

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

4.6 **Effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Aucun effet indésirable pouvant nuire à l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines

4.7 **Réactions indésirables**

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

4.8 **Surdosage**

En raison de la nature d'INOSERP™ MOAN, il n'existe pas de risque de surdosage.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. **Propriétés pharmacodynamiques**

5.1.1 Classe pharmacotherapeutique et code ATC

Classe pharmacothérapeutique : immunoserums et immunoglobulines

Code ATC

J06AA3 (section 19.02.00.00, liste de base)

5.1.2 Mécanisme d'action

INOSERP™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 sécurité

Bien qu'INOSERP™MOAN soit une préparation lyophilisée spécifique pour le traitement des envenimations causées par le venin de serpent des espèces Bitis arietans, Cerastes cerastes, Cerastes vipera, Echis /eucogaster, Echis ocellatus, Vipera palestinae, Macrovipera deserti, Macrovipera /ebetina obtusa, Naja haje, Naja pallida, Walterinesia aegyptia et d'autres espèces du même genre, l' étude clinique représentée ici évalue le produit Inoserp™ Panafricain, spécifique pour le traitement des envenimations d'autres espèces de serpents du même genre mais de la région géographique d'Afrique Subsaharienne (Naja melanoleuca, Naja nigricollis, Naja haje, Naja pallida, Dendroaspis viridis, Dendroaspis polylepis, Bitis gabonica gabonica, Bitis gabonica rhinoceros, Bitis arietans, Echis ocellatus, Echis pyramidum et Echis leucogaster).

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 des régions géographiques différentes.

Etude clinique :

L'étude clinique de 100 patients traités par Inoserp™ Panafricain au nord du Bénin et de 109 à Kindia, permet d'évaluer l'efficacité et la tolérance de ce nouvel antivenin par rapport à d'autres F(ab')₂

La tolérance est excellente, avec une incidence faible - inférieure à 10 % - des effets indésirables bénins. La rapidité de réponse de l'antivenin, notamment sur les troubles de la coagulation, lorsque le protocole était respecté, suggère une efficacité comparable aux antivenins de référence, notamment le FAV Afrique et l'Antivimyn® Afrique. Son utilisation se traduit par une réduction de la létalité. En outre, l'arrêt rapide des hémorragies et le retour à la normale du TCTS ont été observés chez la majorité des patients, même lorsque la dose d'antivenin a été insuffisante.

Cependant, nous avons observé un nombre inacceptable d'écarts au protocole, ce qui peut expliquer quelques échecs thérapeutiques. Un sous-dosage de l'antivenin chez les patients qui présentent un syndrome hémorragique pourrait impacter l'efficacité du traitement. Cela confirme qu'il est indispensable de former le personnel de santé à la prise en charge des envenimations.

Cet antivenin, facile à conserver en raison de sa lyophilisation, est très bien toléré et simple à administrer, sous réserve d'une formation adéquate, ce qui permet de le mettre à disposition des centres de santé périphériques, même non médicalisés.

5.2 Pharmacocinétique

Huit volontaires cliniquement sains ont reçu un bolus intraveineux de 47.5 mg d'antivenin de serpent, avec des caractéristiques de composition semblables. Les prélèvements de sang ont

été rassemblés durant 504 heures (21 jours) et des paramètres pharmacocinétiques ont été évalués par analyse non- compartimentale: $AUG (0-8) (\mu G \cdot hr/mL) = 706 \pm 352$, Clairance $(ml/hr) = 83.5 \pm 38.4$ et Demi-vie (heures) $= 83.5 \pm 38.4$.

Pharmacocinétique sur lapins de fragments Fab, $F(ab')_2$, IgG et IgG (T) de plasma équin hyperimmunisé. Le traitement de l'envenimation a presque dépendu entièrement de l'expérience du clinicien individuel dans l'évaluation de la gravité de l'empoisonnement. L'efficacité du traitement est liée à la puissance de neutralisation de l'antivenin utilisé, la voie par laquelle il est administré, la dose et sa pharmacocinétique.

L'introduction d'enzyme immuno-essais a permis une approche plus scientifique, permettant l'évaluation de venin circulant et des concentrations d'antivenin à tout moment après l'envenimation dans les échantillons du patient (surtout le sang).

La facilité d'accès au compartiment corporel contenant le venin, le temps durant lequel les anticorps persistent dans l'organisme, l'effet de dosage et la relation de ces paramètres à la pharmacocinétique de venins (PK) sont cruciaux pour l'action de l'antivenin. Quand le temps de séjour de l'antivenin dans l'organisme est court comparé à celui du venin, la récurrence de l'envenimation peut arriver même quand une dose d'antivenin a initialement contrôlé l'envenimation avec succès.

IgG (T) est un mélange d'isotypes Wagners IgG3 et IgG5 rencontrés dans des chevaux hyperimmunisés, qui représentent 14 % de tous les 7 isotypes IgG. Cet isotype a été à l'origine observé en hyperimmunisant des chevaux contre la toxine de tétanos et a été appelé "le composant T", connu après comme IgG (T), une dénomination que nous suivons ici depuis que les isotypes IgG3 et IgG5 sont connus pour des études de base sur des gènes d'immunoglobuline de cheval, mais n'ont pas été isolés de l'ensemble des isotypes.

Il y a une richesse d'informations sur la PK d'antivenin de serpent et de scorpion chez les animaux de laboratoire. Les informations existent aussi sur la PK d'antivenin de serpent $F(ab')_2$ chez les humains. Il y a aussi des informations quantitatives sur la PK d'antivenin de scorpion $F(ab')_2$ chez les bœufs, les humains, les lapins et les souris. Les PK à IgG complète, Fab et $F(ab')_2$ ont été décrits comme une combinaison linéaire de composants exponentiels.

La capacité neutralisante de l'immunoglobuline varie entre ses isotypes, l'IgG (T) étant plus efficace que l'IgG₁ (IgG1 de Wagner), sur un poids par base de poids, pour neutraliser les activités létales, hémorragiques, coagulantes et hémolytiques indirectes du serpent. On sait aussi que la neutralisation des effets du venin d'araignées Loxosceles gaucho et Phoneutria nigriventer, ou du venin de scorpion Tityus serratus dépend des isotypes d'immunoglobuline (Ig).

Une préparation $F(ab')_2$ de plasma hyperimmunisé IgG est actuellement en phase III d'essai clinique aux U.S.A. Dans ces études un ELISA est exécuté initialement sur un prélèvement d'une lésion dermique présumée de loxoscelisme. Dans l'étude en cours, tous les patients ELISA-POSITIFS ont une réponse excellente à l'antivenin $F(ab')_2$: la douleur disparaît, la dermonécrose est stoppée et le rétablissement est rapide; l'état de quelques patients négatifs ELISA s'améliore aussi suggérant que l'immuno-essai peut échouer à détecter quelques cas d'envenimation. Dans ces travaux, nous décrivons la séparation d'IgG et IgG (T) et la production de fragments Fab et $F(ab')_2$ de plasma de cheval hyperimmunisé. Nous avons étudié la pharmacocinétique de ces immunoglobulines et de leurs fragments dans des lapins. Les isotypes ainsi que les fragments d'IgG ont été purifiés et/ou produits du même lot de plasma de chevaux hyperimmunisés utilisés pour la production d'antivenin anti serpent.

5.2 Informations précliniques

Il n'existe pas d'études précliniques de sécurité effectuées avec INOSERP™ MOAN

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

SP.IS.ME.FR.18.V1



Un résumé des excipients utilisés dans le procédé de fabrication d'INOSERP™ MOAN est décrit dans le tableau 6.

Table 6. Excipients utilisés dans le procédé de fabrication d'INOSERP™ MOAN

EXCIPIENTS
CHLORURE DE SODIUM
GLYCINE
SACCHAROSE

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de vie

Les études de stabilité (études de stabilité accélérées (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 conditionnement proposé conservent les spécifications établies et durant le temps de stockage.

Le produit une fois reconstitué doit être utilisé et les flacons partiellement utilisés seront jetés.

6.4 Précautions particulières de conservation

INOSERP™ MOAN est fourni sous forme de préparation lyophilisée stérile présentée en flacon à usage unique. Chaque boîte contient 1 flacon d'INOSERP™ MOAN.

Conserver à température ambiante jusqu'à 30°C. Écarts de température autorisés jusqu'à 40°C pour un maximum de 6 mois.

Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenus du conditionnement

Chaque emballage contient : 1 flacon de verre contenant une poudre lyophilisée blanche ou jaune clair et 1 flacon contenant 10 ml d'eau pour préparation injectable à utiliser comme diluant.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Après reconstitution, tout produit inutilisé doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

Tenir hors de vue et de portée des enfants.

Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage.

Ne pas utiliser si le sceau est endommagé ou absent.

Ne pas administrer si la solution est trouble, contient des particules en suspension ou des dépôts.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

SP.IS.ME.FR.18.V1



7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Inosan Biopharma, S.A.

Arbea Campus Empresarial, Edificio 2, Planta 2

Carretera Fuencarral a Alcobendas, Km. 3.8

28108, Alcobendas, Madrid, Espagne

8. FABRICANT

Veteria Labs S.A. de C.V. Calle Lucerna 7 Col. Juarez

C.P. 06600, Mexico City, Mexico

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

01/07/2015

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

2018