

MONOGRAPHIE

PrSYNAGIS®
palivizumab
poudre lyophilisée (50 mg et 100 mg)

Agent d'immunisation passive (anticorps monoclonal humanisé)

Fabriqué par :
Boehringer Ingelheim (BI) Pharma KG
Birkendorfer Straße 65
D-88397 Biberach an der Riss., Allemagne

Distribué par :
Laboratoires Abbott, Limitée
8401, route Transcanadienne
St-Laurent (Québec) H4S 1Z1

N° de contrôle : 134075

Saint-Laurent (QC) Canada:
Le 15 mai 2002

Date de la dernière révision :
Le 11 avril 2006

Date de révision :
Le 16 décembre 2009

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	4
CONTRe-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS SECONDAIRES.....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	13
SURDOSAGE	16
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	19
INSTRUCTIONS DE MANIPULATION PARTICULIÈRES	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	20
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	21
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	21
ÉTUDES CLINIQUES	22
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	25
TOXICOLOGIE.....	36
RÉFÉRENCES	41
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES PARENTS/DU TUTEUR.....	43
^{Pr} SYNAGIS®	43

SYNAGIS®

palivizumab

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Injection intramusculaire	poudre lyophilisée / 50 mg	glycine, histidine et mannitol <i>Pour obtenir la liste complète des ingrédients, consulter la rubrique FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>
	poudre lyophilisée / 100 mg	

DESCRIPTION

SYNAGIS® (palivizumab) est un anticorps monoclonal humanisé (IgG1κ) produit par la technologie de l'ADN recombinant dont l'action cible un épitope du site antigénique A de la protéine hybride (F ou fusion) du virus respiratoire syncytial (VRS). Le palivizumab se compose de séquences d'acides aminés humains (95 %) et murins (5 %). La séquence de chaînes lourdes humaine a été dérivée des domaines constants de l'IgG1 humaine et des régions variables des gènes V_H Cor et Cess. La séquence de chaînes légères humaine a été dérivée du domaine constant de Ck et des régions variables du gène V_L K104 avec Jk-4. Les séquences murines ont été dérivées d'un anticorps monoclonal murin, Mab 1129, par l'intermédiaire d'une greffe des régions déterminantes de la complémentarité murine dans les infrastructures de l'anticorps humain. SYNAGIS se compose de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères; son poids moléculaire est d'environ 148 000 daltons.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

SYNAGIS (palivizumab) est indiqué aux fins suivantes :

- prévention d'affections graves des voies respiratoires inférieures causées par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les enfants hautement susceptibles de contracter une infection par le VRS. L'innocuité et l'efficacité du palivizumab ont été établies chez des nourrissons souffrant de dysplasie bronchopulmonaire (DBP), des prématurés (nés à ≤ 35 semaines d'âge gestationnel) et des enfants atteints de cardiopathie congénitale importante sur le plan hémodynamique (voir **ÉTUDES CLINIQUES**).

Restrictions - Ce produit doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé qualifié.

Gériatrie (≥ 65 ans) :

SYNAGIS n'est pas indiqué chez l'adulte.

Pédiatrie (≤ 35 semaines d'âge gestationnel) :

Voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**.

CONTRE-INDICATIONS

- SYNAGIS (palivizumab) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue au palivizumab ou à l'une de ses composantes. Il est également contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à tout autre anticorps monoclonal humanisé. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, consulter la rubrique **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions impératives

- En cas d'anaphylaxie ou de réaction allergique grave, administrer de l'épinéphrine à la dose qui convient chez l'enfant et appliquer les mesures de soutien qui s'imposent.

Généralités

Aucune étude sur l'administration de plus de sept doses de SYNAGIS au cours d'une saison d'infections par le VRS n'a été effectuée.

Carcinogénèse et mutagénèse

Aucune étude sur le potentiel carcinogène ou mutagène de SYNAGIS n'a été effectuée.

Système hématopoiétique

SYNAGIS doit être administré par **INJECTION INTRAMUSCULAIRE SEULEMENT**. Comme toute injection intramusculaire, SYNAGIS doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent une thrombocytopénie ou un trouble de la coagulation (quel qu'il soit).

Système immunitaire

Dans le cadre de l'Étude I, l'incidence de la formation d'anticorps anti-humanisés à la suite de la quatrième injection s'est établie à 1,1 % dans le groupe placebo et à 0,7 % dans le groupe SYNAGIS. Parmi les enfants recevant SYNAGIS pour une seconde saison, un seul sur 56 a présenté un faible niveau de réactivité transitoire. Cette réactivité ne s'est accompagnée d'aucun effet secondaire et n'a pas modifié les concentrations sériques du palivizumab. L'immonogénicité n'a pas fait l'objet d'une évaluation dans le cadre de l'Étude II.

Ces données font état du pourcentage de patients chez qui la recherche d'anticorps anti-palivizumab par dosage immunoenzymatique (ELISA) a donné des résultats positifs, et elles dépendent fortement de la sensibilité et de la spécificité du test. De plus, plusieurs facteurs peuvent influencer sur la fréquence observée de résultats positifs, notamment la manipulation de l'échantillon, les traitements médicamenteux simultanés et la présence de maladies sous-jacentes. C'est pourquoi il peut être trompeur de comparer la fréquence de formation d'anticorps à SYNAGIS avec la fréquence de formation d'anticorps dirigés contre d'autres produits.

Dans l'étude sur l'administration prolongée de palivizumab (Étude IV), de faibles taux d'anticorps anti-palivizumab (1:20) ont été observés, de façon transitoire, chez un enfant après la deuxième dose; ces taux ont par la suite chuté et sont devenus indécélables (< 1:10) à la cinquième et à la septième doses.

Appareil respiratoire

Il peut être souhaitable de retarder l'injection de SYNAGIS en présence de maladie fébrile ou d'infection aiguë modérée ou grave, à moins que le médecin traitant ne juge que le fait de reporter l'injection entraîne un plus grand risque pour le patient. Une légère fièvre, au cours d'une infection sans gravité des voies respiratoires supérieures, par exemple, ne justifie habituellement pas le report de l'administration de SYNAGIS.

Sensibilité/Résistance

On a signalé des réactions allergiques, notamment de très rares cas d'anaphylaxie, à la suite de l'administration de SYNAGIS (voir **EFFETS SECONDAIRES – Effets secondaires signalés après la commercialisation**).

On a observé des symptômes d'hypersensibilité immédiate et d'anaphylaxie chez deux volontaires adultes qui ont reçu 30 mg/kg dans le cadre d'une étude de pharmacodynamie.

Des médicaments destinés au traitement des réactions d'hypersensibilité graves, incluant l'anaphylaxie, doivent être immédiatement accessibles lorsqu'on administre SYNAGIS. Si un patient présente une réaction d'hypersensibilité grave, on doit cesser de façon permanente l'administration de SYNAGIS. Comme c'est le cas pour d'autres agents administrés à cette population, s'il y a déjà eu réaction d'hypersensibilité légère, il faut être prudent en recommençant l'administration de SYNAGIS.

Fonction sexuelle/ reproduction

Aucune étude n'a évalué la toxicité de SYNAGIS pour la reproduction.

Populations particulières

Femmes enceintes

SYNAGIS n'est pas indiqué chez l'adulte, et aucune étude n'a été menée en vue d'en connaître les effets sur la reproduction animale. On ignore également les effets du palivizumab sur le fœtus et les fonctions de reproduction.

Enfants (≤ 35 semaines d'âge gestationnel) :

Voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**.

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

SYNAGIS n'est pas indiqué chez l'adulte.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Il n'existe aucune interaction connue entre SYNAGIS et les analyses de laboratoire.

EFFETS SECONDAIRES

Aperçu des effets secondaires

Dans les études prophylactiques menées auprès de prématurés et de nourrissons atteints de DBP, 520 sujets ont reçu un placebo et 1 168 sujets ont été traités par SYNAGIS (palivizumab). La proportion de sujets ayant présenté des effets secondaires et des effets secondaires graves a été comparable dans les deux groupes.

Effets secondaires du médicament durant les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets secondaires qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets secondaires à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Étude I

Les effets secondaires survenus chez plus de 1 % des patients recevant SYNAGIS au cours de l'Étude I et dont l'incidence était supérieure de 1 % dans le groupe SYNAGIS par rapport au groupe placebo sont présentés au **tableau 1**.

Tableau 1. Effets secondaires au cours de l'Étude I dont l'incidence a été plus élevée dans le groupe SYNAGIS

	SYNAGIS n = 1002 (%)	Placebo n = 500 (%)
Organisme entier	49,6	49,4
Infection des voies respiratoires supérieures	52,6	49,0
Otite moyenne	41,9	40,0
Rhinite	28,7	23,4
Éruption cutanée	25,6	22,4
Douleur	8,5	6,8
Hernie	6,3	5,0
Élévation de l'AST (SGOT)	4,9	3,8
Pharyngite	2,6	1,4

D'autres effets secondaires ont été signalés chez plus de 1 % du groupe SYNAGIS, notamment :

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :	Anémie
Troubles de l'oreille et du labyrinthe :	Trouble de l'oreille
Troubles gastro-intestinaux :	Constipation, diarrhée, flatulences, trouble gastro-intestinal et vomissements
Troubles d'ordre général et états aux points d'injection :	Fièvre et réaction au point d'injection du médicament à l'étude.
Troubles hépato-biliaires :	Anomalie de la fonction hépatique
Infections et infestations :	Bronchite, bronchiolite, croup, conjonctivite, syndrome grippal, dermatite fongique, gastroentérite, candidose buccale, pneumonie, infection par le VRS, sinusite et infection virale.
Lésion, empoisonnement et complications procédurales :	Blessure accidentelle et procédures diverses
Examens :	Élévation de l'ALT (SGPT)
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	Retard staturo-pondéral et troubles alimentaires
Troubles psychiatriques :	Nervosité
Troubles des voies respiratoires, troubles thoraciques et troubles du médiastin :	Asthme, apnée, toux, dyspnée, troubles respiratoires et respiration sifflante
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	Eczéma et séborrhée

Il n'y avait aucune différence statistiquement significative dans l'incidence des effets secondaires entre le groupe SYNAGIS et le groupe placebo.

Étude II

Dans le cadre d'une étude comparative (avec placebo), à double insu et à répartition aléatoire sur la prophylaxie des infections par le VRS chez des enfants atteints de cardiopathie congénitale importante sur le plan hémodynamique, la proportion de sujets ayant présenté des effets secondaires et des effets secondaires graves a été comparable dans le groupe SYNAGIS et dans le groupe placebo. Aucune différence significative n'a été observée en ce qui a trait à la morbidité et à la mortalité.

Les effets secondaires survenus chez plus de 1 % des patients recevant SYNAGIS et dont l'incidence était supérieure de 1 % dans le groupe SYNAGIS par rapport au groupe placebo sont présentés au **tableau 2**.

Tableau 2. Effets secondaires au cours de l'Étude II dont l'incidence a été plus élevée dans le groupe SYNAGIS

	SYNAGIS n = 639 (%)	Placebo n = 648 (%)
Infection des voies respiratoires supérieures	47,4	46,1
Fièvre	27,1	23,9
Conjonctivite	11,3	9,3
Cyanose	9,1	6,9
Infection	5,6	2,9
Réaction au point d'injection du médicament à l'étude	3,4	2,2
Arythmie	3,1	1,7

D'autres effets secondaires ont été signalés chez au moins 1 % des patients du groupe SYNAGIS, notamment :

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :	Anémie, trouble de la coagulation et thrombocytopénie
Troubles cardiaques :	Bradycardie, insuffisance cardiaque congestive, insuffisance cardiaque, trouble cardiovasculaire, épanchement péricardique et tachycardie
Troubles de l'oreille et du labyrinthe :	Trouble de l'oreille
Troubles gastro-intestinaux :	Constipation, diarrhée, flatulences, trouble gastro-intestinal, douleur (principalement due à la poussée des dents) et vomissements
Troubles généraux et atteintes aux points d'injection :	Asthénie et œdème

Infections et infestations :	Infection bactérienne, bronchite, bronchiolite, croup, syndrome grippal, infection fongique, dermatite fongique, gastro-entérite, otite moyenne, candidose buccale, pneumonie, pharyngite, infection par le VRS, rhinite, infection des voies urinaires, état septique, sinusite et infection virale
Lésion, empoisonnement et complications procédurales :	Blessure accidentelle
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	Retard staturo-pondéral, troubles alimentaires et hypokaliémie
Troubles du système nerveux :	Hyperkinésie et somnolence
Troubles psychiatriques :	Nervosité
Troubles des voies respiratoires, troubles thoraciques et troubles du médiastin :	Apnée, atelectasie, toux, dyspnée, hypoxie, hyperventilation, œdème pulmonaire, troubles respiratoires, épanchement pleural, hypertension pulmonaire, pneumothorax, stridor et respiration sifflante
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	Eczéma et éruption cutanée
Troubles vasculaires :	Hémorragie

Étude IV

Aucun effet secondaire n'a été attribué à SYNAGIS et aucun décès n'a été signalé chez les 18 patients de cette étude.

Effets secondaires du médicament peu fréquents durant les études cliniques (< 1 %)

Les signes cliniques et résultats de laboratoire sont présentés par système ou appareil.

Troubles gastro-intestinaux :	Diarrhée et vomissements
Troubles généraux et atteintes aux points d'injection :	Douleur
Infections et infestations :	Infections des voies respiratoires supérieures, rhinite et infection virale
Examens :	Élévation de l'aspartate aminotransférase (AST), anomalies des tests de la fonction hépatique et élévation de l'alanine aminotransférase (ALT)

Troubles des voies
respiratoires, troubles
thoraciques et troubles du
médiastin :

Toux et respiration sifflante

Affections de la peau et du
tissu sous-cutané :

Éruption cutanée

Anomalies des paramètres sanguins et de la biochimie du sang

Une élévation légère ou modérée de l'AST s'est produite chez 1,6 % des patients du groupe sous placebo et chez 3,7 % des patients sous SYNAGIS; en ce qui a trait à l'élévation de l'ALT, ces pourcentages étaient de 2,0 % et de 2,3 %, respectivement. Les effets secondaires hépatiques rapportés et que le chercheur à l'insu a jugé associés au médicament à l'étude étaient répartis également entre les deux groupes.

Effets secondaires signalés après la commercialisation

Les effets secondaires énumérés ci-dessous ont été observés dans de très rares cas (< 1 sur 10 000 cas rapportés) durant le traitement par SYNAGIS.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :	Thrombocytopénie
Troubles du système immunitaire :	Anaphylaxie
Troubles du système nerveux :	Convulsion
Affections de la peau et du tissu sous-cutané:	Urticaire

Le suivi du calendrier d'administration de SYNAGIS et de la survenue d'effets secondaires a été effectué chez un groupe d'environ 20 000 nourrissons inscrits dans un registre d'observance du traitement, le programme REACH. De ce groupe, 1 250 nourrissons ont reçu 6 injections, 183 nourrissons, 7 injections et 27 nourrissons, 8 ou 9 injections. Au total, quinze (1 %) effets secondaires ont été observés chez les patients après l'administration d'une sixième dose ou de doses ultérieures. Les quinze effets secondaires sont apparus après l'administration de la sixième dose et ne sont pas apparus après l'administration de doses ultérieures (jusqu'à un maximum de neuf doses). Les effets secondaires signalés dans ce registre ainsi que ceux signalés dans le cadre de la surveillance postcommercialisation étaient semblables, quant à leur type et à leur fréquence, aux effets secondaires signalés au cours des cinq premières doses.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude officielle n'a été menée relativement aux interactions médicamenteuses. Au cours de l'Étude I, la proportion de patients qui avaient reçu les immunisations systématiques de l'enfance, le vaccin contre l'influenza et fait usage de bronchodilatateurs ou de corticostéroïdes était comparable dans le groupe SYNAGIS (palivizumab) et le groupe placebo, et aucune augmentation de l'incidence des effets secondaires n'a été observée chez ces patients. Comme l'anticorps monoclonal ne vise que le VRS, on ne prévoit pas que SYNAGIS nuise à la réponse immunitaire de l'organisme quand on administre des vaccins, y compris des vaccins renfermant des virus vivants.

Interactions médicament-médicament

Aucune étude officielle d'interactions médicamenteuses avec SYNAGIS n'a été menée.

Interactions médicament-aliment

Les interactions entre SYNAGIS et les aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-plante médicinale

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

Effets du médicament sur les résultats d'épreuves de laboratoire

Les interactions entre SYNAGIS et les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

Interactions médicament-style de vie

Il n'y a pas de données sur les interactions médicament-style de vie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée de SYNAGIS (palivizumab) s'établit à 15 mg/kg de poids corporel, à administrer par **INJECTION INTRAMUSCULAIRE SEULEMENT**, une fois par mois pendant la période où l'on prévoit un risque de contraction d'une infection par le VRS. Si c'est possible, il est préférable de donner la première dose avant le début de la saison des infections par le VRS, puis les doses suivantes une fois par mois tout au long de cette dernière. Afin d'éviter le risque de réinfection chez les enfants qui contractent une infection par le VRS pendant leur traitement par SYNAGIS, on recommande de poursuivre les injections mensuelles de SYNAGIS tout au long de la saison des infections par le VRS.

Dans les climats tempérés, la saison des infections par le VRS commence habituellement à l'automne et dure jusqu'au printemps; on a toutefois signalé la survenue de cas d'infections par le VRS durant l'été. Pendant cette période, les enfants reçoivent normalement cinq injections intramusculaires mensuelles consécutives de palivizumab (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Dose oubliée

Si une dose de SYNAGIS n'a pas été administrée à votre enfant, il faut communiquer sans tarder avec le médecin. Chaque injection de SYNAGIS ne protège l'enfant que pendant une période d'un mois entre chaque dose.

Administration

On doit administrer SYNAGIS une fois par mois à la dose de 15 mg/kg par voie intramusculaire en respectant les conditions d'asepsie, de préférence dans la partie antérolatérale de la cuisse. Il faut éviter d'injecter le médicament dans le muscle fessier, étant donné le risque d'atteinte du nerf sciatique. La dose mensuelle doit être calculée comme suit : poids du patient (kg) x 15 mg/kg ÷ 100 mg/mL de SYNAGIS. Si le volume à injecter dépasse 1 mL, il convient de l'administrer en doses fractionnées.

La solution reconstituée de SYNAGIS est réservée à l'administration par **INJECTION INTRAMUSCULAIRE SEULEMENT**.

Reconstitution

Produits parentéraux

Taille du flacon	Volume du diluant à ajouter au flacon	Volume disponible approximatif	Concentration nominale par mL
50 mg	0,6 mL	0,6 mL	50 mg/0,5 mL
100 mg	1,0 mL	1,0 mL	100 mg/mL

Nota : Les flacons de 50 mg et de 100 mg contiennent une quantité supplémentaire de poudre afin de permettre le prélèvement de 50 mg ou de 100 mg de palivizumab lorsqu'ils sont reconstitués conformément aux directives décrites ci-dessous.

La solution reconstituée est stable pendant un maximum de 6 heures à la température ambiante. **Cependant, puisque les flacons uniservices de SYNAGIS ne renferment aucun agent de conservation, la solution doit être administrée dans les 3 heures suivant sa reconstitution, à moins qu'elle n'ait été reconstituée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.**

SYNAGIS ne doit être mélangé à aucun médicament ou diluant autre que de l'eau stérile pour préparations injectables. Cette eau est fournie dans la trousse SYNAGIS et doit être utilisée exclusivement à cette fin.

Reconstitution du contenu du flacon de 50 mg

- Pour reconstituer la solution, en respectant les conditions d'asepsie, retirer le dessus du capuchon du flacon et nettoyer le bouchon de caoutchouc à l'aide d'éthanol à 70 % ou d'une solution équivalente.
- Donner de petites chiquenaudes sur la partie supérieure de l'ampoule contenant l'eau stérile pour préparations injectables (qui se trouve dans la trousse) jusqu'à ce que toutes les gouttelettes soient tombées au fond. D'une main, tenir l'ampoule de manière à voir le point rouge. De l'autre main, tenir la partie supérieure de l'ampoule, près du point rouge, dans un

morceau de gaze de 2 po sur 2 po ou d'un matériau équivalent, puis casser l'extrémité supérieure de l'ampoule vers l'extérieur. Le verre se brisera nettement et facilement.

- Afin de réduire au minimum la formation de mousse, ajouter LENTEMENT **0,6 mL** d'eau stérile pour préparations injectables (qui se trouve dans la trousse) le long de la paroi interne du **flacon de 50 mg**. Idéalement, l'eau stérile doit être déposée goutte à goutte le long de la paroi interne du flacon. Faire tourner le flacon après que la moitié du volume d'eau stérile a été ajouté à la poudre SYNAGIS, puis ajouter le reste de l'eau stérile le long de la paroi opposée du flacon.
- Après avoir retiré la seringue du flacon, faire tourner doucement le flacon entre les doigts pendant environ 30 secondes. Cela permet de voir que tout SYNAGIS a **ÉTÉ SATURÉ** par l'eau stérile. **NE PAS SECOUER OU AGITER VIGOUREUSEMENT LE FLACON.**
- **NE PAS RETOURNER LE FLACON PENDANT LE PROCESSUS DE RECONSTITUTION.**

Reconstitution du contenu du flacon de 100 mg

- Pour reconstituer la solution, en respectant les conditions d'asepsie, retirer le dessus du capuchon du flacon et nettoyer le bouchon de caoutchouc à l'aide d'éthanol à 70 % ou d'une solution équivalente.
- Donner de petites chiquenaudes sur la partie supérieure de l'ampoule contenant l'eau stérile pour préparations injectables (qui se trouve dans la trousse) jusqu'à ce que toutes les gouttelettes soient tombées au fond. D'une main, tenir l'ampoule de manière à voir le point rouge. De l'autre main, tenir la partie supérieure de l'ampoule, près du point rouge, dans un morceau de gaze de 2 po sur 2 po ou d'un matériau équivalent, puis casser l'extrémité supérieure de l'ampoule vers l'extérieur. Le verre se brisera nettement et facilement.
- Afin de réduire au minimum la formation de mousse, ajouter LENTEMENT **1,0 mL** d'eau stérile pour préparations injectables (qui se trouve dans la trousse) le long de la paroi interne du **flacon de 100 mg**. Idéalement, l'eau stérile doit être déposée goutte à goutte le long de la paroi interne du flacon. Faire tourner le flacon après que la moitié du volume d'eau stérile a été ajouté à la poudre SYNAGIS, puis ajouter le reste de l'eau stérile le long de la paroi opposée du flacon.
- Après avoir retiré la seringue du flacon, faire tourner doucement le flacon

entre les doigts pendant environ 30 secondes. Cela permet de voir que tout SYNAGIS a **ÉTÉ SATURÉ** par l'eau stérile. **NE PAS SECOUER OU AGITER VIGOUREUSEMENT LE FLACON.**

- **NE PAS RETOURNER LE FLACON PENDANT LE PROCESSUS DE RECONSTITUTION.**

Laisser reposer la solution reconstituée de SYNAGIS, sans la manipuler, à la température ambiante pendant au moins 20 minutes, jusqu'à ce qu'elle s'éclaircisse. Si un excès de mousse s'est formé et qu'une dose complète de 1,0 mL ou 0,5 mL est requise, laisser davantage de temps à la mousse de se dissiper (environ 1 heure ou plus). La solution reconstituée doit être limpide ou légèrement opalescente.

Avant de prélever la solution, retourner le flacon pendant environ 30 secondes. Cela permettra à la solution de se déposer dans le bouchon du flacon, ce qui facilitera le processus de prélèvement.

Il est important de travailler lentement et de ne pas brusquer le processus de reconstitution.

La solution reconstituée est stable pendant un maximum de 6 heures à la température ambiante. **SYNAGIS est offert en flacons uniservices et ne renferme aucun agent de conservation. Il est recommandé d'administrer la solution dans les 3 heures suivant sa reconstitution, à moins qu'elle n'ait été reconstituée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.**

Jeter tout reste de produit.

Afin de prévenir la transmission de maladies infectieuses, il convient d'utiliser des seringues et des aiguilles stériles et jetables. Ne pas réutiliser les seringues et les aiguilles.

SURDOSAGE

Pour les mesures à prendre en cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Au cours des études cliniques, trois enfants ont reçu une surdose de plus de 15 mg/kg. Ces doses étaient de 20,25 mg/kg, de 21,1 mg/kg et de 22,27 mg/kg. Aucune conséquence d'ordre médical n'a été observée dans ces cas. Selon les données postcommercialisation, des surdoses pouvant aller jusqu'à 60 mg/kg ont été rapportées sans effet médical indésirable.

On ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'administration chez l'humain de plus de sept doses mensuelles de SYNAGIS au cours d'une même saison d'infections par le VRS.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

SYNAGIS (palivizumab) neutralise le VRS et en inhibe la fusion. Ces propriétés ont permis l'inhibition de la réplication du VRS au cours d'expériences de laboratoire. Bien que l'on puisse isoler des souches résistantes du VRS au cours d'études de laboratoire, une série d'isolats cliniques du VRS ont tous été neutralisés par SYNAGIS. Des concentrations sériques de palivizumab d'environ 30 mcg/mL ont réduit en moyenne de 99 % la réplication du VRS dans les poumons du rat des cotonniers.

On a évalué l'activité neutralisante in vivo de l'ingrédient actif de SYNAGIS dans le cadre d'une étude comparative avec placebo et à répartition aléatoire effectuée auprès de 35 enfants à qui on avait inséré un tube trachéal en raison d'une infection par le VRS. On a observé une diminution significative de la charge du VRS dans les voies respiratoires inférieures des patients ayant reçu SYNAGIS par rapport au groupe témoin.

Pharmacodynamie

On trouvera un exposé sur les études précliniques menées sur des animaux à la rubrique **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Études chez l'animal, Pharmacodynamie.**

Pharmacocinétique

Absorption

Adultes (voies intramusculaire et intraveineuse)

Lorsque le palivizumab est administré par voie intraveineuse et intramusculaire, les pics sériques ont été atteints en 1,6 heure et en cinq jours, respectivement.

Dans des études effectuées auprès de volontaires adultes au cours desquelles on a administré ce médicament par voie intramusculaire ou intraveineuse, la pharmacocinétique de SYNAGIS s'est révélée semblable à celle d'un anticorps humain IgG1 pour ce qui est du volume de distribution (moyenne : 57 mL/kg) et de la demi-vie (moyenne : 18 jours).

Enfants (voies intramusculaire et intraveineuse)

Au cours d'études menées chez des enfants âgés de moins de 24 mois, la demi-vie moyenne du palivizumab a été de 20 jours (plage de 16,8 à 26,8 jours), et l'administration mensuelle, par voie intramusculaire, de doses de 15 mg/kg a produit des concentrations sériques minimales moyennes \pm ÉT à 30 jours de 37 ± 21 mcg/mL après la première injection, de 57 ± 41 mcg/mL après la deuxième injection, de 68 ± 51 mcg/mL après la troisième injection et de 72 ± 50 mcg/mL après la quatrième injection. Chez les enfants ayant reçu le palivizumab pour une

seconde saison, les concentrations sériques moyennes \pm ÉT suivant les première et quatrième injections se sont chiffrées à 61 ± 17 mcg/mL et à 86 ± 31 mcg/mL, respectivement.

Trente jours après la première perfusion intraveineuse, la concentration minimale moyenne chez les patients ayant reçu 15 mg/kg était de 60,6 mcg/mL (plage de 21,4 à 149,8 mcg/mL). Trente jours après la deuxième perfusion, cette concentration chez des patients qui recevaient la même dose était de 70,7 mcg/mL (plage de 20,2 à 112,6 mcg/mL).

Chez des enfants âgés de 24 mois ou moins atteints de cardiopathie congénitale importante sur le plan hémodynamique qui ont reçu des injections de palivizumab et qui ont été branchés à une machine de dérivation cardiaque pendant une chirurgie à cœur ouvert, la concentration sérique moyenne de palivizumab s'élevait à 98 ± 52 mcg/mL avant la dérivation cardiaque et n'était que de 41 ± 33 mcg/mL après la dérivation cardiaque, ce qui correspond à une diminution de 58 %.

Les résultats d'une étude prospective ouverte de phase II visant à évaluer la pharmacocinétique, l'innocuité et l'immunogénicité du palivizumab après l'administration de sept doses du médicament au cours d'une même saison du VRS ont montré l'atteinte de concentrations sériques cibles moyennes adéquates du palivizumab (30 mcg/mL ou plus) chez les 18 enfants qui participaient à cette étude (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Études chez l'humain, Pharmacocinétique, Étude sur l'administration prolongée de palivizumab (Étude IV)**).

Populations particulières et états pathologiques

Enfants

Voir **MODE D'ACTION et PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Absorption, Enfants (voies intramusculaire et intraveineuse)** pour les détails.

Personnes âgées

Le comportement pharmacocinétique de SYNAGIS n'a pas été évalué chez les personnes âgées. SYNAGIS n'est pas indiqué chez l'adulte.

Sexe

Aucune différence pharmacocinétique liée au sexe n'a été observée chez les patients adultes.

Race

Aucune différence pharmacocinétique due à la race n'a été observée.

Insuffisance hépatique

On ne dispose d'aucune donnée sur le comportement pharmacocinétique de l'adalimumab en présence d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

On ne dispose d'aucune donnée sur le comportement pharmacocinétique de l'adalimumab en présence d'insuffisance rénale.

Polymorphisme génétique

On ne dispose d'aucune donnée sur le polymorphisme génétique.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Dès son obtention et jusqu'au moment de sa reconstitution, SYNAGIS doit être conservé entre 2 et 8 °C dans son contenant d'origine. Craint le gel. Ne pas utiliser après la date de péremption.

INSTRUCTIONS DE MANIPULATION PARTICULIÈRES

Après la reconstitution

Laisser reposer la solution reconstituée de SYNAGIS à la température ambiante pendant au moins 20 minutes, jusqu'à ce qu'elle s'éclaircisse. La solution reconstituée doit être limpide ou légèrement opalescente.

La solution reconstituée est stable pendant un maximum de 6 heures à la température ambiante. **Cependant, puisque les flacons uniservices de SYNAGIS ne renferment aucun agent de conservation, la solution doit être administrée dans les 3 heures suivant sa reconstitution, à moins qu'elle n'ait été reconstituée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.**

Jeter tout reste de produit.

Afin de prévenir la transmission de maladies infectieuses, il convient d'utiliser des seringues et des aiguilles stériles et jetables. Ne pas réutiliser les seringues et les aiguilles.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

SYNAGIS (palivizumab) est offert en deux concentrations : 50 mg et 100 mg.

SYNAGIS à 50 mg est offert en trousse composée d'un flacon uniservice de 4 mL renfermant 50 mg de poudre lyophilisée et d'une ampoule de 1 mL d'eau stérile pour préparations injectables. Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration, Reconstitution, Produits parentéraux** et **INSTRUCTIONS DE MANIPULATION PARTICULIÈRES, Après la reconstitution** pour plus d'information sur la solution reconstituée.

SYNAGIS à 100 mg est offert en trousse composée d'un flacon uniservice de 10 mL renfermant 100 mg de poudre lyophilisée et d'une ampoule de 1 mL d'eau stérile pour préparations injectables. Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration, Reconstitution, Produits parentéraux** et **INSTRUCTIONS DE MANIPULATION PARTICULIÈRES, Après la reconstitution** pour plus d'information sur la solution reconstituée.

Liste des ingrédients non médicinaux

Chaque trousse de SYNAGIS à 50 mg contient les ingrédients non médicinaux suivants : glycine, histidine, mannitol et eau stérile pour préparations injectables.

Chaque trousse de SYNAGIS à 100 mg contient les ingrédients non médicinaux suivants : glycine, histidine, mannitol et eau stérile pour préparations injectables.

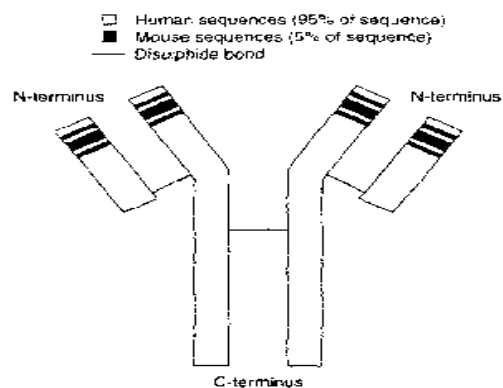
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : palivizumab

Formule développée :



□ : Séquences d'acides aminés humains (95 % des séquences)

■ : Séquences d'acides aminés murins (5 % des séquences)

— : Pont disulfure

Extrémité N

Extrémité N

Extrémité C

Caractéristiques du produit :

Le palivizumab est produit par la technologie de l'ADN recombinant dans une culture en suspension à base de cellules de mammifère. L'anticorps anti-VRS est purifié par chromatographie d'affinité et d'échange d'ions. La procédure de purification comprend l'inactivation virale spécifique et les procédés de retrait. Le palivizumab est un anticorps monoclonal IgG1 humanisé dont l'action cible un épitope du site antigénique A de la protéine hybride (F ou fusion) du virus respiratoire syncytial (VRS). Le palivizumab possède une grande affinité ($K_d = 0,96 \text{ nM}$) pour la protéine F du VRS et se lie spécifiquement avec cette protéine. Le palivizumab est un produit composé de séquences d'acides aminés humains (95 %) et murins (5 %). L'anticorps contient, au poids, de 1 à 2 % environ de glucides qui sont composés de N-acétyl-glucosamine, de mannose, de fructose et de galactose.

Cet anticorps monoclonal humanisé se compose de deux chaînes lourdes (pesant chacune 50,6 kDa) et de deux chaînes légères (pesant chacune 27,6 kDa); son poids moléculaire est d'environ 148 000 daltons et son point iso-électrique est supérieur à 9,0.

ÉTUDES CLINIQUES

Aspects démographiques et organisation des études

On a évalué l'innocuité et l'efficacité de SYNAGIS (palivizumab) dans le cadre d'une étude comparative avec placebo, à répartition aléatoire et à double insu (Étude I) sur la prophylaxie des infections par le VRS chez des prématurés et des enfants souffrant de dysplasie bronchopulmonaire (DBP) et dans le cadre d'une étude comparative avec placebo et à répartition aléatoire et à double insu sur la prophylaxie des infections par le VRS chez des enfants atteints de cardiopathie congénitale importante sur le plan hémodynamique (Étude II).

Résultats des études

Étude I

Au cours de l'étude I, menée dans 139 centres aux États-Unis, au Canada et au Royaume-Uni, on a évalué des patients de ≤ 24 mois souffrant de DBP et des prématurés nés à ≤ 35 semaines d'âge gestationnel et qui étaient âgés de ≤ 6 mois au début de l'étude. Les patients atteints d'une cardiopathie congénitale non corrigée étaient exclus de l'étude. Durant cette étude d'innocuité et d'efficacité, après répartition aléatoire, 1 002 patients ont reçu une fois par mois pendant 5 mois 15 mg/kg de palivizumab et 500 patients, un placebo. Une proportion de 99 % de tous les sujets

ont terminé l'étude et 93 % ont reçu les cinq injections. Le principal paramètre étudié était l'incidence de l'hospitalisation secondaire à une infection par le VRS.

Des hospitalisations secondaires à une infection par le VRS se sont produites chez 53 des 500 (10,6 %) patients du groupe placebo et chez 48 des 1002 (4,8 %) patients du groupe SYNAGIS, ce qui représente une diminution de 55 % ($p < 0,001$). On a observé une diminution des hospitalisations secondaires à une infection par le VRS tant chez les patients qui présentaient un diagnostic de DBP au début de l'étude (34/266 [12,8 %] dans le groupe placebo comparativement à 39/496 [7,9 %] dans le groupe SYNAGIS) que chez les prématurés ne présentant pas de DBP (19/234 [8,1 %] dans le groupe placebo comparativement à 9/506 [1,8%] dans le groupe SYNAGIS). Cette diminution a été observée tout au long de la saison des infections par le VRS.

Parmi les autres paramètres étudiés, on a remarqué que l'incidence de l'admission aux soins intensifs durant l'hospitalisation secondaire à une infection par le VRS était plus faible chez les sujets recevant SYNAGIS (1,3 %) que chez ceux qui recevaient le placebo (3,0 %); toutefois, on n'a observé aucune différence quant à la durée moyenne du séjour aux soins intensifs entre les deux groupes. Dans l'ensemble, les données n'incitent pas à penser que l'infection par le VRS était moins grave chez les patients qui ont reçu SYNAGIS et ont dû être hospitalisés à cause de cette infection comparativement aux patients qui ont reçu le placebo et ont dû être hospitalisés pour la même raison. SYNAGIS n'a pas modifié l'incidence ni la durée moyenne de l'hospitalisation secondaire à une infection respiratoire qui n'a pas été causée par le VRS ni l'incidence de l'otite moyenne.

Étude II

Au cours de l'Étude II, menée dans 76 centres aux États-Unis, au Canada, en France, en Allemagne, en Pologne, en Suède et au Royaume-Uni, on a évalué des patients de ≤ 24 mois atteints de cardiopathie congénitale importante sur le plan hémodynamique. Durant cette étude, après répartition aléatoire, 639 patients ont reçu, une fois par mois pendant 5 mois, 15 mg/kg de SYNAGIS et 648 patients, un placebo. L'étude a été menée pendant quatre saisons consécutives d'infections par le VRS. Les patients ont été stratifiés par lésion cardiaque (cyanogène par rapport aux autres), puis on les a suivis pendant 150 jours afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du médicament. Une proportion de 96 % de tous les sujets ont terminé l'étude et 92 % ont reçu les cinq injections. Le principal paramètre étudié était l'incidence de l'hospitalisation secondaire à une infection par le VRS.

Des hospitalisations secondaires à une infection par le VRS se sont produites chez 63 des 648 (9,7 %) patients du groupe placebo et chez 34 des 639 (5,3 %) patients du groupe SYNAGIS, ce qui représente une diminution de 45 % ($p = 0,003$). La réduction des hospitalisations secondaires à une infection par le VRS demeurait dans les mêmes proportions, quel que soit la région géographique, le type de lésions cardiaques (cyanogène par rapport aux autres) et les sous-groupes d'enfants déterminés par le sexe, l'âge, le poids, la race et la présence des anticorps neutralisants contre le VRS au moment de leur admission. Les paramètres d'efficacité secondaires qui ont montré des réductions significatives chez les patients du groupe SYNAGIS par rapport à ceux du groupe placebo, sont : le nombre total de jours d'hospitalisation secondaire à une infection par le VRS (diminution de 56 %, $p = 0,003$) et le nombre de jours d'hospitalisation nécessitant une oxygénation d'appoint (diminution de 73 %, $p = 0,014$).

Étude III – Réduction de la charge virale dans des aspirats d'origine trachéale

On a mené une étude chez des enfants hospitalisés et intubés à la suite d'une infection par le VRS afin de déterminer si SYNAGIS pouvait réduire la charge du VRS dans les sécrétions d'origine trachéale; 17 enfants ont reçu de façon aléatoire une perfusion unique par voie intraveineuse à 15 mg/kg de SYNAGIS et 18 enfants, un placebo. Les résultats apparaissent au **tableau 3**.

Tableau 3. Détermination quantitative de la charge du VRS par méthode des plages de lyse (\log_{10}) sur des aspirats d'origine trachéale

	Placebo (ÉT)	SYNAGIS (ÉT)	<i>p</i>
Charge moyenne au début de l'étude	4,8 (0,3)	4,8 (0,3)	
Diminution de la charge au jour 1	0,6 (0,2)	1,7 (0,3)	0,004
Diminution de la charge au jour 2	1,0 (0,4)	2,5 (0,3)	0,012
Diminution de la charge au jour 3	1,9 (0,7)	2,8 (0,4)	0,288
Diminution de la charge au jour 4	2,1 (0,7)	2,8 (0,5)	0,500
Diminution de la charge au jour 5	1,8 (0,7)	2,7 (0,5)	0,417

Définition : ÉT = écart-type

On a constaté que SYNAGIS faisait diminuer de façon significative la charge du VRS dans les sécrétions de la trachée, comparativement au placebo. Toutefois, malgré l'effet antiviral de SYNAGIS, on n'a noté aucune différence quant à la gravité de l'infection par le VRS dans les trois études sur le traitement; en effet, le nombre de jours d'hospitalisation secondaire à une infection par le VRS, le nombre de jours de ventilation artificielle et le nombre de jours d'hospitalisation nécessitant une oxygénation d'appoint étaient semblables dans le groupe placebo et le groupe SYNAGIS.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Études précliniques

Études in vitro sur la liaison du palivizumab au VRS

Des études in vitro ont démontré que le palivizumab se lie fortement à la protéine hybride (F) du VRS. Les études in vitro effectuées sont énumérées au **tableau 4**.

Tableau 4. Résumé des études in vitro effectuées sur le palivizumab

Propriété	Méthode expérimentale
Affinité	Méthode ELISA Analyse cinétique
Neutralisation du VRS	Microneutralisation Réduction des plaques Neutralisation des isolats cliniques

Les études ont montré que le Kd du palivizumab est d'environ 1 nM, valeur égale ou supérieure à celle d'une version chimérique d'un isotype compatible au composé mère MAb. Les études de neutralisation indiquent que le palivizumab est au moins équivalent à la version chimérique de MAb 1129 dans un essai de microneutralisation et qu'il neutralise efficacement les sous-types A et B en laboratoire.

Afin de confirmer l'efficacité prévue en milieu clinique, on a évalué une série variée d'isolats cliniques des sous-types A et B du VRS provenant d'Europe et d'Amérique du Nord.

Le palivizumab a été mis à l'épreuve sur une série de 57 isolats cliniques du VRS (sous-types A et B) isolés entre 1987 et 1993 provenant de différentes régions géographiques des États-Unis. La provenance et le sous-type de ces isolats apparaissent au **tableau 5**. L'essai de microneutralisation utilisait une concentration fixe d'anticorps (400 ng/mL), tandis que le virus subissait une dilution en série. L'anticorps polyclonal RespiGam[®] servait de témoin positif, et un anticorps humanisé non neutralisant mis au point par MedImmune servait de témoin négatif. Le palivizumab a neutralisé les 57 isolats cliniques provenant d'Amérique du Nord.

Tableau 5. Neutralisation des isolats cliniques par le palivizumab (données nord-américaines)

Provenance	VRS-A	VRS-B	Total
Rochester	6	4	10
Houston	9	7	16
St-Louis	2	5	7
Nashville	5	1	6
Long Beach	4	1	5
Denver	3	2	5
Autre	5	3	8
Total	34	23	57

En plus des isolats provenant d'études nord-américaines, on a obtenu d'Europe 20 isolats de VRS adaptés en laboratoire. Ces données apparaissent au **tableau 6**.

Tableau 6. Neutralisation des isolats cliniques par le palivizumab (données européennes)

Provenance	VRS-A	VRS-B	Total
Royaume-Uni	10	4	14
Espagne	3	1	4
Suède	1	1	2
Total	14	6	20

Le palivizumab a neutralisé les 20 isolats.

Ces études montrent que le palivizumab neutralise efficacement une gamme de sous-types VRS-A et VRS-B que l'on trouve en clinique en Amérique du Nord et en Europe.

Études chez l'animal

Pharmacodynamie

Activité in vivo chez le rat des cotonniers

On peut induire expérimentalement une bronchiolite et une pneumonie interstitielle par le VRS chez le rat des cotonniers, ce qui produit une infection similaire sur le plan qualitatif, mais moins grave que la forme que l'on voit chez l'humain. On a effectué chez le rat des cotonniers trois études évaluant l'efficacité du palivizumab en cas de bronchopneumonie causée par le VRS. Dans ces études, on a évalué la diminution de la charge virale pulmonaire et (ou) l'histopathologie après une prophylaxie ou un traitement des infections par le VRS par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Traitement d'une infection par le VRS par perfusion intraveineuse chez le rat des cotonniers

On a évalué la capacité de SYNAGIS (palivizumab) à traiter une infection en cours chez le rat des cotonniers au moyen d'une perfusion intraveineuse à des doses variant entre 0,63 et 10,0 mg/kg. Pour cette expérience, on a utilisé de l'albumine de sérum bovin (ASB) et RespiGam® comme témoins négatif et positif, respectivement. Un jour après le traitement, on a sacrifié les animaux, puis on a dosé l'anticorps humanisé circulant ainsi que le VRS pulmonaire. Le résumé des résultats de cette expérience apparaît au **tableau 7**.

Tableau 7. Traitement d'une infection par le VRS à l'aide du palivizumab chez le rat des cotonniers

Échantillon	Dose (mg/kg)	IgG humanisée (mcg/mL)	Charge du VRS pulmonaire en UFP/g (log ₁₀ moyen ± ÉT)
ASB	10	0,0	5,99 ± 0,1
Palivizumab	0,63	4,1	5,13 ± 0,16
Palivizumab	1,25	18,8	4,74 ± 0,08
Palivizumab	2,5	20,2	4,94 ± 0,19
Palivizumab	5	60,2	3,37 ± 0,13
Palivizumab	10	106	2,81 ± 0,27
VRS-IGIV	500	3100	< 2 ± 0

Définitions : ASB = albumine de sérum bovin; VRS-IGIV = RespiGam®; ÉT = écart-type

Ces résultats montrent une relation dose-effet dans laquelle un traitement par le palivizumab à 10 mg/kg donnait des taux circulants d'environ 100 mcg/mL au moment du sacrifice de l'animal ainsi qu'une diminution de la charge du VRS de l'ordre de trois log. Ainsi, le palivizumab réduit efficacement la charge virale lorsqu'on l'administre à des rats des cotonniers infectés par le VRS.

Injection intramusculaire chez le rat des cotonniers

On a effectué des études sur diverses doses administrées par voie intramusculaire chez le rat des cotonniers. On a administré le palivizumab ou RespiGam par injection intramusculaire. Les doses de palivizumab étaient de 5 mg/kg (poids corporel), de 1,67 mg/kg et de 0,56 mg/kg. Puis, à des fins de comparaison, on a administré RespiGam, anticorps polyclonal humanisé, à des doses de 250 mg/kg, de 50 mg/kg et de 16,7 mg/kg (expérience I) ou de 250 mg/kg, de 83,3 mg/kg et de 27,8 mg/kg (expérience II). Dans les deux expériences, on a utilisé de l'ASB à

5,0 mg/kg comme témoin négatif. Vingt-quatre heures après l'administration du palivizumab, les animaux ont subi un prélèvement de sang puis ont été infectés par le VRS par voie intranasale. Quatre jours après l'inoculation, on a sacrifié les animaux et prélevé leurs poumons afin d'établir *in vitro* la charge virale. On a également déterminé la concentration sérique de l'anticorps humanisé au moment de la provocation. Les résultats de ces expériences apparaissent au **tableau 8**.

Tableau 8. Évaluation de la capacité du palivizumab à traiter une infection par le VRS (souche longue) chez le rat des cotonniers après une injection intramusculaire unique (partie I)

Composé	Nombre d'animaux	Dose (mg/kg)	Concentration sérique [IgG humanisée] au moment de la provocation (mcg/mL)	Charge virale pulmonaire en UFP/g (\log_{10} moyen)
Expérience I				
ASB	4	5,0	0	5,20 ± 0,07
Palivizumab	4	0,56	2	4,66 ± 0,07
Palivizumab	4	1,67	11	2,66 ± 0,38
Palivizumab	4	5,0	30	2,17 ± 0,17
VRS -IGIV	4	16,7	125	4,48 ± 0,04
VRS -IGIV	4	50	298	3,87 ± 0,11
VRS -IGIV	4	250	1 450	2,29 ± 0,29
Expérience II				
ASB	4	5,0	0	3,75 ± 0,24
Palivizumab	4	0,56	4	2,15 ± 0,09
Palivizumab	4	1,67	13	2,08 ± 0,08
Palivizumab	4	5,0	47	4,32 ± 0,08
VRS -IGIV	4	27,8	64	3,49 ± 0,19
VRS -IGIV	4	83,3	295	2,0 ± 0
VRS-IGIV	4	250	1 400	4,80 ± 0,08

Définitions : ASB = albumine de sérum bovin; VRS-IGIV = RespiGam®; ÉT = écart-type

Une dose de palivizumab de 1,67 mg/kg a permis d'obtenir une diminution de la charge du VRS supérieure à deux log, ce qui correspond à des concentrations sériques d'anticorps de 11 et de 13 mcg/mL (expériences I et II, respectivement) au moment de la provocation par le VRS, comparativement aux témoins négatifs.

On a effectué d'autres expériences afin de comparer la puissance du palivizumab contre les sous-types A et B du VRS chez des rats des cotonniers ayant reçu des doses de 0,625, de 1,25, de 2,5 ou de 5,0 mg/kg par voie intramusculaire.

Toutes les études portant sur les injections intramusculaires ont montré que le palivizumab était au moins 50 fois plus puissant que RespiGam administré par voie intramusculaire. Les sous-

types A et B du VRS étaient sensibles au palivizumab. On a obtenu une diminution de la charge du VRS supérieure à deux log à des doses de 1,67 et de 2,5 mg/kg, ce qui correspond à des concentrations sériques d'anticorps de 11 et de 21 mcg/mL au moment de la provocation par le VRS. On a obtenu une diminution de la charge du VRS supérieure à deux log à des doses de 1,67 et de 2,5 mg/kg, ce qui correspond à des concentrations sériques d'anticorps de 11 et de 21 mcg/mL au moment de la provocation par le VRS.

Prophylaxie par voie intraveineuse chez le rat des cotonniers

Trois études de diverses doses de palivizumab administrées par voie intraveineuse en prophylaxie des infections par le VRS ont été effectuées chez le rat des cotonniers. Ces études avaient pour objectif de déterminer la concentration sérique de palivizumab qui permettait d'obtenir une diminution d'au moins 99 % ($2 \log_{10}$) de la charge du VRS pulmonaire.

Dans les deux premières études, on a anesthésié des rats des cotonniers et on leur a administré de l'ASB (10 mg/kg) ou du palivizumab à des doses de 10 mg/kg, de 5,0 mg/kg, de 2,5 mg/kg, de 1,25 mg/kg, de 0,625 mg/kg ou de 0,312 mg/kg par perfusion intraveineuse. La troisième expérience était identique à l'exception de la dose de 0,312 mg/kg qui était omise. Un jour après la perfusion, on a anesthésié les animaux, puis ils ont subi un prélèvement de sang et une provocation par le VRS par instillation intranasale. Les concentrations sériques de palivizumab au moment de la provocation ont été déterminées par la méthode ELISA. Quatre jours après la provocation, tous les animaux ont été sacrifiés, puis on a prélevé leurs poumons, homogénéisé les échantillons et déterminé la charge du VRS. Les données colligées de ces trois études apparaissent au **tableau 9**.

Tableau 9. Prophylaxie intraveineuse chez le rat des cotonniers (toutes les expériences colligées) « Détermination de la concentration sérique de palivizumab qui permet d'obtenir une diminution d'au moins 99 % ($2 \log_{10}$) de la charge du VRS »

Composé	Nombre d'animaux	Dose (mg/kg)	Concentration moyenne des IgG humanisées au moment de la provocation \pm ÉT (mcg/mL)	Moyenne géométrique de la charge virale pulmonaire \pm ÉT (UFP/g)
ASB	18	10	0	$1,3 \times 10^5 \pm 1,2$
Palivizumab	7	0,312	$2,67 \pm 0,60$	$4,6 \times 10^4 \pm 1,5$
Palivizumab	17	0,625	$5,27 \pm 0,27$	$2,7 \times 10^4 \pm 1,3$
Palivizumab	18	1,25	$10,1 \pm 0,29$	$3,3 \times 10^3 \pm 1,4$
Palivizumab	17	2,5	$28,6 \pm 2,15$	$9,6 \times 10^2 \pm 1,5$
Palivizumab	15	5,0	$55,6 \pm 3,43$	$1,3 \times 10^2 \pm 1,2$
Palivizumab	18	10,0	$117,6 \pm 5,09$	$1,0 \times 10^2 \pm 1,0$

Définitions : ASB = albumine de sérum bovin; ÉT = écart-type

Comment [MM1]: Là encore ces abréviations ont déjà été explicitées. Faut-il répéter?

Ces données indiquent qu'une dose de 2,5 mg/kg et, plus que tout, une concentration d'environ 30 mcg/mL de palivizumab correspondante dans la circulation donnaient lieu à une diminution de la charge du VRS pulmonaire supérieure à 2 log.

Aggravation possible de l'infection (rat des cotonniers)

Aggravation possible de l'infection et (ou) sélection de mutants d'évasion (escape mutants) du VRS

On a utilisé le rat des cotonniers afin de déterminer si la présence de palivizumab à des concentrations non inhibitrices pouvait stimuler la réplication virale ou aggraver l'infection induite par le virus durant une primo-infection par le VRS. De plus, l'expérience avait également pour objectif d'analyser le virus isolé des poumons des animaux traités par le palivizumab afin de déceler la présence de mutants résistants aux anticorps.

Chaque animal a reçu de l'ASB à raison de 10 mg/kg (groupe A) ou du palivizumab à raison de 0,0032 mg/kg, de 0,016 mg/kg, de 0,08 mg/kg, de 0,4 mg/kg, de 2,0 mg/kg ou de 10 mg/kg (groupes B à G), par voie intramusculaire. Vingt-quatre heures plus tard, tous les animaux ont subi une provocation par le VRS. Quatre jours plus tard, on a sacrifié les animaux, puis on a mesuré la charge du VRS dans le parenchyme pulmonaire et effectué l'histopathologie. Le résumé des résultats de cette étude apparaît au **tableau 10**.

Tableau 10. Analyse de l'aggravation possible de l'infection et (ou) sélection de mutants d'évasion du VRS durant la prophylaxie à l'aide de palivizumab chez le rat des cotonniers

Groupe	Dose (mg/kg)	Log moyen de la charge du VRS* ± ÉT (UFP/g)	Animaux présentant une infection associée au VRS	Gravité des lésions observées (N - 4)**
A	0 (ASB)	3,23 ± 0,08	4/4	1
B	0,0032	3,2 ± 0,02	4/4	1
C	0,016	3,3 ± 0,22	4/4	1
D	0,08	3,35 ± 0,16	3/4	0
E	0,4	2,98 ± 0,06	4/4	1
F	2,0	2,28 ± 0,16	2/4	0
G	10	<2 ± 0	0/4	0

* La charge du VRS est mesurée dans 0,1 mg/mL d'ASB.

** N (normale), 1 (minime), 2 (faible), 3 (modérée), 4 (importante),

Définitions : ASB = albumine de sérum bovin; ÉT = écart-type

Comment [MM2]: Là encore ces abréviations ont déjà été explicitées. Faut-il répéter?

On a observé des lésions pulmonaires indicatrices d'une infection par le VRS chez les quatre animaux des groupes A, B, C et E, trois des quatre animaux du groupe D, deux des quatre animaux du groupe F et aucun des quatre animaux du groupe G. Les données indiquent que le palivizumab protège les rats des cotonniers des lésions induites par le VRS à une dose de 2 mg/kg (protection partielle) et de 10 mg/kg (protection complète). On n'a observé aucune aggravation des lésions à des doses sous-thérapeutiques de palivizumab. D'après ces résultats, le palivizumab ne provoque pas d'aggravation liée aux anticorps chez le rat des cotonniers atteint d'une primo-infection.

Deuxième provocation chez des rats des cotonniers déjà infectés

Toujours en utilisant le rat des cotonniers, on a mené une étude visant à analyser l'aggravation potentielle de l'histopathologie pulmonaire associée au VRS chez des animaux déjà infectés. On a divisé les rats des cotonniers en trois groupes. Les animaux du groupe 1 ont reçu 10 mg/kg d'ASB, les animaux du groupe 2 ont reçu 10 mg/kg de palivizumab par voie intraveineuse un jour avant la provocation par le VRS (10^5 UFP/souche longue) et ceux du groupe 3 n'ont rien reçu et ont subi une provocation à l'aide de l'excipient seulement. On a sacrifié quatre animaux de chaque groupe quatre jours après l'infection, puis on a déterminé la charge virale pulmonaire. Les animaux restants ont subi un prélèvement de sang deux fois par semaine jusqu'à ce que le palivizumab ne soit plus décelable chez les animaux du groupe 2. À ce moment-là, ils ont subi une deuxième provocation à une faible dose de VRS (10^3 UFP), puis ont été sacrifiés le quatrième jour après cette provocation. On a divisé les poumons qu'on a préparés pour l'histopathologie et l'évaluation de la charge virale, comme il a été décrit précédemment. Le résumé des résultats de la première et de la deuxième provocation apparaît au **tableau 11**.

Tableau 11. Résultats de la deuxième provocation chez des rats des cotonniers déjà infectés : analyse de l'aggravation potentielle de l'histopathologie pulmonaire associée au VRS (Étude III)

Groupe	Dose	Première provocation par le VRS (log moyen en UFP/g ± ÉT)	Deuxième provocation par le VRS (log moyen en UFP/g ± ÉT)	Animaux présentant une infection associée au VRS	Gravité (N - 4)
1	10 mg/kg d'ASB	5,51 ± 0,05	< 2 ± 0	0/7	0
2	10 mg/kg de palivizumab	< 2 ± 0	< 2 ± 0	0/5	0 - 1
3	Aucune	Exposition à l'excipient	2,46 ± 0,14	1/8	0 - 1

** N (normale), 1 (minime), 2 (faible), 3 (modérée), 4 (importante)

Définitions : ASB = albumine de sérum bovin; ÉT = écart-type

Comment [MM3]: Là encore ces abréviations ont déjà été explicitées. Faut-il répéter?

On a diagnostiqué une bronchiolite indicatrice d'une infection par le VRS chez un des huit animaux témoins non traités et chez aucun autre animal de l'étude. D'autres lésions observées (inflammation associée à des corps étrangers, histiocytose et pigmentation) semblaient fortuites et n'ont pas été attribuées au traitement. Puisque les animaux témoins non traités (groupe 3) n'ont pas été exposés au VRS au jour 1 de l'étude, les données recueillies incitent à penser que la deuxième provocation par le VRS, à raison de 10^3 UFP/animal, n'a pas provoqué de lésions pulmonaires importantes décelables au microscope quatre jours après la provocation. La charge virale indiquait également un faible taux d'infection chez les animaux du groupe 3, comme on l'avait prévu. À l'exception de l'inflammation causée par des corps étrangers chez un animal du

groupe 2, on n'a observé aucune lésion pulmonaire chez les animaux des groupes 1 et 2, ce qui constitue un indicateur d'absence de changements résiduels attribuables au VRS, à l'ASB ou au palivizumab. Ainsi, on n'a observé aucune stimulation de la réplication du virus ni aucune aggravation de l'infection causée par le virus dans une deuxième infection par le VRS. De plus, les animaux qui avaient reçu une injection de palivizumab avant la première provocation par le VRS se sont montrés également protégés lors de la deuxième provocation.

Pharmacocinétique

On a évalué des paramètres pharmacocinétiques non cliniques chez le singe cynomolgus, macaque que l'on utilise pour remplacer l'humain. Ces expériences ont révélé une grande variabilité entre les sujets, mais aussi un modèle biphasique constant, attribuable aux phases de distribution et d'élimination. Une partie de cette variabilité peut être due aux difficultés liées à la correspondance des âges, aux caractéristiques physiques, à l'état de santé et à l'état nutritionnel de ces animaux capturés dans la nature à l'état sauvage. Bien que la phase d'élimination soit relativement longue, la stratégie d'administration chez l'humain précise qu'il faut laisser un mois entre chaque injection afin d'assurer l'atteinte de concentrations minimales acceptables.

Absorption

Une perfusion intraveineuse de 10 mg/kg de palivizumab liquide non filtré a été administrée à deux guenons cynomolgus (figure 1). Puis, des épreuves hématologiques, des analyses biochimiques et des analyses d'urines standard ont été effectuées au début et à la fin de l'étude. On a prélevé des échantillons dans une veine controlatérale afin d'effectuer une analyse de la cinétique après 5, 15, 30, 60, 120, 180, 360 et 720 minutes, de même que 1, 2, 4, 7, 10, 15 et 21 jours après l'administration. Le pic plasmatique (C_{max}) était d'environ 200 mcg/mL, ou près de sept fois la concentration plasmatique efficace chez l'humain. Conformément à l'étude ci-dessus, la phase de distribution, ou demi-vie alpha, variait entre 8,8 et 12,6 heures, tandis que la phase d'élimination, ou demi-vie bêta, était d'environ 8,6 jours. Ce modèle n'a montré aucun signe d'intolérance quant à l'administration.

On a également obtenu des données cinétiques au cours de l'étude de toxicité aiguë menée chez des singes cynomolgus. Deux singes de chaque sexe ont reçu, par voie intraveineuse, une dose unique de 10 et de 30 mg/kg de palivizumab liquide non filtré, dose équivalant à jusqu'à deux fois la dose maximale clinique chez l'humain.

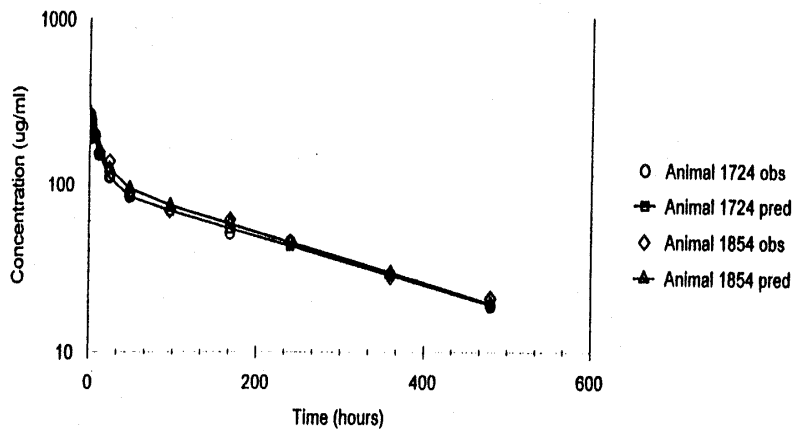


Figure 1 Analyse pharmacocinétique du palivizumab chez les singes cynomolgus

Les courbes pharmacocinétiques de la figure 1 ont été obtenues d'après les échantillons prélevés après 5, 15, 30, 60, 120, 180, 320 et 720 minutes et aux jours 1, 2, 4, 7, 15 et 20 chez les animaux n^{os} 1724 (↑) et 1854 (◇).

Ces doses ont entraîné des pics plasmatiques (C_{max}) moyens de 286 et de 595 mcg/mL, respectivement, soit environ 10 et 20 fois la concentration efficace (30 mcg/mL) observée chez le modèle du rat des cottonniers, puis, confirmée plus tard au cours des études chez l'humain. On a observé une grande variabilité entre les sujets chez ces animaux quant à la demi-vie biphasique du médicament. En effet, la phase alpha durait de 0,24 à 30,66 heures, tandis que la phase bêta était plus longue, soit de 4,2 à 5,9 jours. Ainsi, la clairance totale est sensiblement prolongée chez le singe cynomolgus.

Études chez l'humain

Pharmacocinétique

Étude sur l'administration prolongée de palivizumab (Étude IV)

On a mené une étude prospective ouverte sur l'innocuité et la pharmacocinétique afin de déterminer l'innocuité, la tolérabilité et la pharmacocinétique de SYNAGIS lorsqu'il a été administré sur une durée maximale de 7 mois chez des patients d'Arabie saoudite, une région subtropicale où la saison du VRS dure souvent plus longtemps que dans les pays tempérés. Dans le cadre de cette étude, dix-huit prématurés (âgés de moins de 34 semaines d'âge gestationnel) dont l'âge variait de 0 à 29 semaines, atteints ou non de maladie pulmonaire chronique, à risque de présenter une infection par le VRS et n'ayant jamais reçu le palivizumab, ont été inclus dans cette étude. On a administré aux patients, une fois par mois, sur une durée maximale de 7 mois, 15 mg/kg de SYNAGIS au cours de la saison du VRS. Les données sur l'innocuité proviennent des 18 patients de l'étude qui ont reçu SYNAGIS, dont 17 ont reçu les sept doses.

Les concentrations sériques de palivizumab n'étaient pas disponibles pour tous les patients lors de toutes les visites de l'étude (**tableau 12**). Les concentrations sériques minimales cibles de palivizumab (30 mcg/mL ou plus) ont été atteintes. Aucune hausse significative des taux d'anticorps anti-palivizumab n'a été observée. Ces résultats laissent entendre que sept doses de SYNAGIS sont non immunogéniques et qu'elles ne sont pas associées à une augmentation de la survenue d'effets secondaires.

Tableau 12. Sommaire des résultats du dosage sanguin de SYNAGIS (Étude IV)

Visite de l'étude*	Nombre de patients					Moyenne ± ÉT
	≥ 30 mcg/mL	< 30 mcg/mL	< LDQ	NS	Total	
Visite 1	0	0	17	1	18	0 ± 0
Visite 2	16	0	1	1	18	44,72 ± 18,67
Visite 5	16	0	0	2	18	121,06 ± 36,23
Visite 7	14	0	0	4	18	144,36 ± 47,54

* L'échantillon de sang était prélevé à chaque visite avant l'administration du médicament à l'étude

Définitions : LDQ = Limite de quantification; mcg/mL = mcg/mL de SYNAGIS; NS = Non signalé

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Lapin

Des lapins blancs de Nouvelle-Zélande ont reçu une injection intramusculaire ou sous-cutanée de 15 ou de 50 mg/kg de palivizumab ou de la solution témoin (2 x la solution tampon; 0,15 ou 0,5 mL/kg), puis ont été sacrifiés au jour 4 (intérimaire) ou au jour 15 (terminal). Les lapins étaient pesés avant l'administration et avant le sacrifice intérimaire ou terminal, puis, on déterminait les variations de poids. Chez les animaux qui ont été sacrifiés au jour 4 ou au jour 15, le poids n'a pas été affecté par la voie d'administration ni par la dose de la solution témoin ou du palivizumab. On a noté un érythème léger (jour 2) et très léger (jours 3 et 4) chez un des huit animaux ayant reçu une injection intramusculaire de 50 mg/kg de palivizumab (groupe 5). On a également observé un très léger érythème aux jours 2 et 3 chez un des huit animaux ayant reçu une injection sous-cutanée de 15 mg/kg de palivizumab (groupe 4). On a observé un hématome au jour 2 chez un des huit animaux ayant reçu une injection sous-cutanée de 50 mg/kg de palivizumab (groupe 6), mais il a disparu le lendemain. On a observé une lésion durant l'autopsie (jour 4) chez un des quatre animaux ayant reçu une injection intramusculaire de 0,15 mL/kg de la solution témoin (groupe 1). La cause la plus probable des lésions macroscopiques est un trauma survenu durant l'injection. L'évaluation microscopique du point d'injection chez les animaux ayant fait l'objet d'une autopsie au jour 4 ou 15 a confirmé que le traitement par le palivizumab n'avait entraîné aucune lésion attribuable au produit à l'étude.

Les lésions tissulaires causées par le palivizumab ont été évaluées dans le cadre d'une étude sur le respect des bonnes pratiques de laboratoire menée chez des lapins blancs de Nouvelle-Zélande. On a injecté le produit lyophilisé dans l'excipient par voie intramusculaire et par voie sous-cutanée dans les muscles de la cuisse de lapins appartenant à des groupes formés de deux lapins et de deux lapines; un groupe recevait la solution témoin (5,6 % de mannitol, 3,0 mM de glycine, 47 mM d'histidine), tandis que les deux autres groupes recevaient une injection de 15 ou de 50 mg/kg en bolus. La dose la plus faible était équivalente à la dose maximale recommandée chez l'humain, tandis que la dose la plus élevée équivalait à trois fois la dose chez l'humain. Les animaux ont toléré les traitements sans montrer de signes de toxicité générale. Aux jours d'évaluation 4 et 15, certains points d'injection montraient des marques d'érythème, mais la plupart étaient intacts. On a observé l'apparition d'un hématome au point d'injection chez un lapin du groupe ayant reçu la dose la plus élevée, probablement à cause d'une injection accidentelle à l'intérieur ou à proximité d'un vaisseau sanguin important. L'examen histologique des points d'injection n'a révélé aucun signe d'intolérance locale.

Rats

Une étude de 14 jours portant sur la toxicité d'une dose unique a été menée chez des groupes de six rats et de six rates de race Sprague-Dawley recevant une dose unique par voie intraveineuse pouvant atteindre 840 mg/kg ou 56 fois la dose maximale de 15 mg/kg administrée aux humains. En se fondant sur le poids des rats mâles et femelles avant l'étude, on a ajusté la dose en fonction du poids moyen de chaque groupe. Les rats ont reçu le palivizumab à raison d'une dose de

210 mg/kg (1,2 mL), de 420 mg/kg (2,4 mL) ou de 840 mg/kg (5,0 mL) ou une injection de 5,0 mL de la solution tampon témoin. Les rats ont reçu le palivizumab à raison d'une dose de 210 mg/kg (1,0 mL), de 420 mg/kg (1,9 mL) ou de 840 mg/kg (3,9 mL) ou une injection de 3,9 mL de la solution tampon témoin. La concentration de toutes les doses du médicament à l'étude administré était de 57 mg/mL. Bien que la voie d'administration privilégiée en clinique soit la voie intramusculaire et non intraveineuse, cette dernière a procuré une réponse efficace chez les rats des cotonniers infectés par le VRS, et les pics plasmatiques (C_{max}) obtenus par cette voie étaient supérieurs et plus susceptibles d'entraîner une toxicité générale. D'après les calculs de la surface corporelle, on s'attendait que ces doses équivalent jusqu'à huit fois l'exposition prévue chez l'humain. Deux fois par jour, on observait les animaux dans leur cage et on notait ce que l'on voyait; environ une heure après l'administration de la dose, on observait tous les rats afin de déceler des signes de pharmacotoxicité ou de mortalité, puis chaque semaine afin de noter les signes et les anomalies cliniques. Les animaux ont subi un examen des yeux avant le traitement et avant l'autopsie. En outre, on a surveillé les paramètres suivants chez ces animaux pendant 14 jours : évaluations habituelles des signes cliniques, variation du poids corporel, consommation d'aliments, ophtalmoscopie, hématologie ainsi que pathologie clinique et anatomique. Malgré les doses beaucoup plus grandes administrées aux animaux, comparativement à l'exposition chez l'humain, on n'a pas observé de toxicité générale. On a signalé des lésions superficielles de la cornée, mais on les a attribuées aux prélèvements sanguins répétés dans le sinus sous-orbitaire.

On a prélevé des échantillons de sang et de sérum pour le commanditaire au cours de la semaine précédant le traitement, aux jours 0, 1, 3, 5 et 7 et avant l'autopsie (jour 14). On a également recueilli des échantillons de sang pour des analyses hématologiques avant le traitement, au jour 3 et au moment de l'autopsie. On a aussi prélevé des échantillons de sérum pour effectuer des analyses biochimiques au cours de la semaine précédant le traitement (les échantillons ont été congelés au cas où des tests seraient nécessaires plus tard) et avant l'autopsie. Au jour 14, tous les rats de tous les groupes ont subi une autopsie complète. Tous les tissus prélevés chez les animaux des groupes 1 (0 mg/kg), 2 (210 mg/kg) et 4 (840 mg/kg) ont subi un examen histologique. Puisqu'on n'a observé aucune lésion macroscopique ou histologique reliée au traitement dans ces groupes, on n'a pas examiné les tissus des animaux du groupe 3 (420 mg/kg).

Tous les animaux ont survécu jusqu'au moment du sacrifice. Les seuls signes cliniques anormaux observés sont apparus chez un rat du groupe 1 aux jours 7 (exophtalmie et opacité de la cornée) et 14 (opacité de la cornée) et chez une rate du groupe 1 aux jours 7 et 14 (opacité de la cornée). À tous les autres intervalles d'examen physique, ces rats ont été considérés comme normaux sur le plan clinique. Aucune anomalie ophtalmique n'a été observée avant l'administration du produit à l'étude. On a observé des cas de panophtalmie dans l'œil droit d'un rat et d'une rate du groupe 1, ainsi qu'un décollement de la rétine de l'œil droit d'un rat du groupe 2 et un décollement de la rétine accompagné d'hémorragie dans l'œil droit d'une rate du groupe 4. Ces lésions ont été considérées secondaires aux prélèvements sanguins effectués précédemment dans le sinus sous-orbitaire. Aucune variation significative du poids corporel ni de la consommation d'aliments n'a été observée durant cette étude.

Des différences statistiquement significatives entre les groupes, comparativement aux valeurs du groupe témoin de même sexe, dans les données sur la pathologie clinique, ont été considérées

comme le fruit du hasard et ne traduisaient pas un effet toxique du médicament. Les observations notées à l'autopsie n'ont pas été attribuées au médicament à l'étude. On n'a constaté aucune variation significative du poids des organes dans chaque groupe d'animaux. Dans tous les groupes, on n'a observé aucune lésion sur le plan histologique liée au traitement, peu importe le tissu étudié. Les lésions sporadiques que l'on retrouve souvent chez ces rats de laboratoire étaient rares.

Les rats et les rates qui ont reçu une injection intraveineuse unique de 210, de 420 ou de 840 mg/kg de palivizumab dans le cadre de cette étude n'ont montré aucun signe de toxicité.

Singes cynomolgus

L'étude de la toxicité aiguë du palivizumab administré par voie intraveineuse à des singes cynomolgus comportait trois groupes de deux singes de chaque sexe par groupe. Les animaux du groupe 1 servaient de témoins et ont reçu un soluté physiologique tamponné par les phosphates, tandis que les animaux des groupes 2 et 3 ont reçu une dose du médicament à l'étude de 10 et de 30 mg/kg, respectivement (dose équivalant à deux fois la dose maximale administrée à l'humain). Les singes recevaient la dose par perfusion intraveineuse au moyen d'un cathéter percutané inséré dans une veine périphérique. Les animaux étaient retenus à l'aide d'écharpes, et la perfusion de la solution témoin ou du médicament à l'étude s'est effectuée en 15 minutes, sans administration de tranquillisants, au jour 1 de l'étude.

On a observé les animaux pendant 14 ou 29 jours; un animal de chaque sexe et de chaque groupe a subi une autopsie macroscopique complète aux jours 15 ou 30. Différents paramètres ont été analysés afin d'évaluer la toxicité du médicament à l'étude.

Les observations cliniques quotidiennes ont révélé les effets suivants chez les groupes ayant reçu le médicament à l'étude et la solution témoin (groupe ayant présenté le plus d'effets) : érosions, gales, érythème, ecchymoses, œdème (à différents endroits du corps), pâleur des muqueuses, alopecie, salivation et décoloration des fèces. Ces observations n'ont pas été associées à l'administration du médicament à l'étude, mais semblent plutôt secondaires aux nombreux prélèvements de sang effectués ainsi qu'au stress et aux traumatismes qu'ils ont provoqués. Par ailleurs, on n'a observé aucune variation notable du poids corporel, de la consommation d'aliments, de l'examen physique, de la tension artérielle ni de la température corporelle qui puisse être attribuable au médicament à l'étude.

L'analyse des données pathologiques cliniques a indiqué une diminution de l'hémoglobine (HGB) et de l'hématocrite (HCT), plus particulièrement chez une femelle du groupe 2 et deux femelles des groupes 1 et 3 quelques jours suivant l'administration. Toutefois, ces valeurs ont commencé à se rétablir dès le jour 8, comme en fait preuve l'augmentation de la numération des réticulocytes et la tendance à la hausse de l'hémoglobine et de l'hématocrite. Ces diminutions ont été attribuées aux prélèvements de sang répétés nécessaires aux analyses pharmacocinétiques.

L'analyse des paramètres biochimiques du sérum a révélé des valeurs élevées de la créatinine kinase (CK), de la lactodéshydrogénase (LDH) et de l'aspartate aminotransférase (AST) chez

tous les animaux aux jours 1 et 2 et chez quelques animaux au jour 3, et ce, dans les groupes ayant reçu la solution témoin et le médicament à l'étude. Ces élévations semblent être dues aux procédures de contention utilisées pour administrer le médicament à ces animaux; en effet, ces méthodes d'immobilisation auraient fait augmenter l'activité enzymatique des muscles. Ainsi, les élévations mentionnées précédemment ne seraient pas liées au médicament à l'étude. La diminution de l'azote uréique du sang chez tous les animaux des groupes 1 et 2 et chez les femelles du groupe 3 au jour 3 seulement a été difficile à interpréter, mais n'a pas été considérée comme un effet du médicament à l'étude puisqu'elle a également été observée chez des animaux témoins.

Aucun changement notable n'a été observé quant à la coagulation sanguine et à l'analyse des urines, comparativement aux animaux des groupes témoins. L'analyse du poids des organes a indiqué des variations de plusieurs tissus chez les animaux des groupes 2 et 3, comparativement aux animaux du groupe 1. Toutefois, puisque les données disponibles ne provenaient que d'un seul animal de chaque sexe par groupe, on n'a pas pu déterminer la signification de ces écarts.

L'autopsie macroscopique a indiqué la présence de nombreux foyers isolés de couleur rouge-violet autour de la veine saphène de cinq singes au jour 15 et de quatre singes au jour 30. De plus, on a observé des hémorragies et un oedème sous-cutané chez un mâle du groupe 2. Ces observations ont été attribuées à la cathétérisation utilisée pour administrer le médicament.

L'examen microscopique a révélé dans les tubules rénaux et quelques autres organes d'une femelle du groupe 3 la présence d'un pigment globulaire de couleur brun doré correspondant à de l'hémossidérine. Un pigment semblable, mais correspondant davantage à la lipofuscine, a été observé dans les cellules épithéliales des tubules rénaux d'une femelle du groupe 1. Un mâle du groupe 3, une femelle du groupe 1 et une autre du groupe 2 ont également présenté des pigments dans les tubules rénaux au jour 30. Ces pigments ressemblant à l'hémossidérine étaient de nature fortuite, non liés au palivizumab et sans conséquences sur le bien-être des primates. La femelle du groupe 3 mentionnée ci-dessus a également présenté des cristaux dans les tubules corticaux; les données dont on disposait n'ont pas pu confirmer la raison précise de la présence de ces cristaux. L'observation microscopique a également révélé une inflammation aiguë au point d'injection chez tous les animaux ainsi qu'une hémorragie légère ou modérée à la veine saphène chez les mâles des groupes 1 et 2. On a également observé une lésion d'origine traumatique et un foyer sous-capsulaire dans une coupe du foie d'un mâle du groupe 3 et d'une femelle du groupe 2, respectivement.

Aucune observation microscopique n'a pu être attribuée spécifiquement au médicament à l'étude.

Les données obtenues dans le cadre de cette étude n'ont pas montré de potentiel de toxicité par suite de la perfusion intraveineuse du médicament à l'étude d'une dose pouvant atteindre 30 mg/kg chez les singes cynomolgus sous observation pendant 30 jours.

Toxicité à long terme

Aucune étude de toxicité à long terme n'a été effectuée, étant donné l'absence de réactivité des

tissus au palivizumab, la neutralisation possible de l'anticorps humanisé, le risque d'anaphylaxie ou de formation d'un complexe immun en présence de la protéine étrangère et le temps considérable séparant les expositions chez l'humain.

Mutagenicité et carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été effectuée avec SYNAGIS.

Aucune étude de mutagenicité n'a été effectuée avec SYNAGIS. Ce type d'étude n'est normalement pas requis pour les produits formés d'anticorps monoclonaux.

Reproduction et tératologie

Aucune étude de la reproduction n'a été effectuée avec SYNAGIS.

RÉFÉRENCES

1. Beeler JA, Van Wyke Coelingh K. Neutralization epitopes of the F Protein of Respiratory Syncytial Virus: Effect of mutation upon fusion function. *J Virology* 1989;63:2941-50.
2. Bentley D, and Rabbits T. Human immunoglobulin variable region genes - DNA sequences of two V5 genes and a pseudogene. *Nature* 1980; 288:730-733.
3. Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF, Wright PF and Griffin MR. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. *J Pediatr* 2000;137:865-70.
4. Coates HV, Alling DW, Chanock RM. An antigenic analysis of respiratory syncytial virus isolates by a plaque reduction neutralization test. *Am J Epidemiol* 1966;83:299-313.
5. Johnson S, Oliver C, Prince GA, et al. Development of a humanized monoclonal antibody (MEDI-493) with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1997;176:1215-24.
6. Malley R, DeVincenzo J, Ramilo O, et al. Reduction of Respiratory Syncytial Virus (RSV) in Tracheal Aspirates in Intubated Infants by Use of Humanized Monoclonal Antibody to RSV F Protein. *J Infect Dis* 1998;178:1555-61.
7. Navas L, Wang E, de Carvalho V, Robinson J. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. Pediatric Investigators Collaborative Network of Infections in Canada. *J Pediatr* 1992;121:348-54.
8. Press E, Hogg N. The amino acid sequences of the Fd Fragments of Two Human gamma-1 heavy chains. *Biochem J* 1970;117:641-60.
9. Saez-Llorens X, Castano E, Null D, et al. Safety and pharmacokinetics of an intramuscular humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with broncho pulmonary dysplasia. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:787-91.
10. Simoes EA, Sondheimer HM, Top FH Jr. et al. Respiratory syncytial virus immune globulin for prophylaxis against respiratory syncytial virus disease in infants and children with congenital heart disease. *J Pediatr* 1998;133:492-9.
11. Takahashi N, Noma T, Honjo T. Rearranged immunoglobulin heavy chain variable region (VH) pseudogene that deletes the second complementarity-determining region. *Proc Nat Acad Sci USA* 1984;81:5194-8.

12. The IMpact RSV Study Group. Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. *Pediatrics* 1998; 102:531-537.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES PARENTS/DU TUTEUR

^{PR}SYNAGIS®
palivizumab

Ce document constitue la troisième et dernière partie de la « monographie du produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de SYNAGIS et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce document est un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de SYNAGIS. Si vous avez des questions à propos de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

- La prévention d'affections graves des voies respiratoires inférieures causées par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les enfants hautement susceptibles de contracter une infection par le VRS.

Comment agit ce médicament :

SYNAGIS neutralise le VRS. Ces propriétés ont permis l'inhibition de la réplication du VRS au cours d'expériences de laboratoire.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

SYNAGIS est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue au palivizumab ou à l'une de ses composantes. Il est également contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à tout autre anticorps monoclonal humanisé.

L'ingrédient médicamenteux est :

Le palivizumab.

Les ingrédients non médicamenteux importants sont :

SYNAGIS contient aussi de la glycine, de l'histidine et du mannitol.

Pour obtenir une liste complète des ingrédients non médicamenteux, consulter la partie 1 de la monographie de produit.

Les formes posologiques sont :

50 mg de poudre lyophilisée. Après la reconstitution, le flacon contient une solution de 50 mg/0,5 mL.

100 mg de poudre lyophilisée. Après la reconstitution, le flacon contient une solution de 100 mg/mL.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser SYNAGIS si :

- Votre enfant ne se sent pas bien, puisque l'administration de SYNAGIS peut devoir être retardée.
- Votre enfant est atteint d'un trouble de coagulation, puisque SYNAGIS est habituellement administré par injection dans la cuisse.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec SYNAGIS comprennent :

Comme l'anticorps monoclonal ne vise que le VRS, on ne prévoit pas que SYNAGIS nuise à la réponse immunitaire de l'organisme quand on administre des vaccins, y compris des vaccins renfermant des virus vivants.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

La dose recommandée de SYNAGIS s'établit à 15 mg/kg de poids corporel, à administrer par **INJECTION INTRAMUSCULAIRE SEULEMENT**, une fois par mois pendant la période où l'on prévoit un risque de contraction d'une infection par le VRS.

Surdosage :

Dans le cadre de la pharmacovigilance postcommercialisation, des surdoses pouvant atteindre 60 mg/kg ont été administrées sans qu'on observe de conséquences d'ordre médical.

Dose oubliée :

Si une dose de SYNAGIS n'a pas été administrée à votre enfant, il faut communiquer sans tarder avec votre médecin. Chaque injection de SYNAGIS ne protège l'enfant que pendant une période d'un mois entre chaque dose.

EFFETS SECONDAIRES : MESURES À PRENDRE

Comme tout médicament, SYNAGIS peut entraîner des effets secondaires.

Parmi les effets secondaires fréquents que votre enfant peut avoir à la suite de l'administration de SYNAGIS, on compte : fièvre, nervosité et rougeur ou œdème au point d'injection. Parmi les effets secondaires moins fréquents, on compte : rhume, toux, écoulement nasal, respiration sifflante, vomissements, éruption cutanée, diarrhée, douleur, infections virales et élévation des valeurs obtenues aux épreuves de la fonction hépatique. Une pause dans la respiration ou d'autres troubles de la respiration peuvent se produire à de rares occasions et les réactions allergiques graves sont très rares.

Si votre enfant présente **UN** ou **DES** effets secondaires après avoir reçu SYNAGIS, communiquez avec votre médecin. Vous devez également avertir votre médecin si votre enfant a un effet secondaire qui n'est pas mentionné dans cette section.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Fréquent	Fièvre		✓	
	Nervosité		✓	
	Rougeur ou œdème au point d'injection		✓	
Peu fréquent	Rhume		✓	
	Toux		✓	
	Écoulement nasal		✓	
	Respiration sifflante		✓	
	Vomissements		✓	
	Éruption cutanée		✓	
	Diarrhée		✓	
	Douleur		✓	
	Infection virale		✓	
↑ valeurs aux épreuves de la fonction hépatique		✓		
Rare	Pause dans la respiration ou autres troubles de la respiration		✓	
Très rare	Réactions allergiques graves		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous observez des effets inattendus lors de la prise de SYNAGIS, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Dès son obtention et jusqu'au moment de sa reconstitution, SYNAGIS doit être conservé entre 2 et 8 °C dans son contenant d'origine. Craint le gel. Ne pas utiliser après la date de péremption.

La solution reconstituée est stable pendant un maximum de 6 heures à la température ambiante. **Cependant, puisque les flacons uniservices de SYNAGIS ne renferment aucun agent de conservation, la solution doit être administrée dans les 3 heures suivant sa reconstitution, à moins qu'elle n'ait été reconstituée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.**

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce document et la monographie complète du produit préparée à l'intention des professionnels de la santé peuvent être consultés en visitant le site Web.

www.abbott.ca

ou en communiquant avec les Laboratoires Abbott, Limitée,
Saint-Laurent (Québec) H4S 1Z1 au :
1-800-699-9948

Ce document a été préparé par les Laboratoires Abbott, Limitée.

Dernière révision : 16 décembre 2009.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- Remplir une déclaration en ligne au :
www.healthcanada.gc.ca/medeffect
- Appeler sans frais au 1-866-234-2345
- Remplir le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et :
 - le télécopier sans frais au 1-866-678-6789
 - l'envoyer par la poste à :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
I.A. 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Vous trouverez des étiquettes préaffranchies, le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et le Guide sur la déclaration des effets secondaires sur le site de MedEffect Canada au <http://www.healthcanada.gc.ca/medeffect>

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.