

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Synagis 50 mg poudre et solvant pour solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 50 mg de palivizumab*, correspondant à 100 mg/ml après reconstitution, comme recommandé.

*Le palivizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant produit par la technologie de l'ADN sur des cellules hôtes de myélome de souris.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

La poudre est un agglomérat blanc à blanc cassé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Synagis est indiqué pour la prévention des infections respiratoires basses graves, dues au virus respiratoire syncytial (VRS), nécessitant une hospitalisation chez les enfants à risque élevé d'infection à VRS :

- Enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS,
- Enfants de moins de 2 ans ayant nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois,
- Enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie de palivizumab recommandée est de 15 mg/kg, administrée une fois par mois pendant les périodes à risque d'infections communautaires à VRS.

Le volume (exprimé en ml) de palivizumab à administrer à des intervalles d'un mois = [poids du patient en kg] multiplié par 0,15.

Lorsque c'est possible, la première dose doit être administrée avant le début de la saison de l'épidémie à VRS et les doses suivantes, chaque mois pendant toute la durée de cette saison. L'efficacité du palivizumab à des doses autres que 15 mg/kg ou administré à une posologie différente du schéma mensuel pendant toute la saison à VRS n'a pas été établie.

La majorité de l'expérience, études cliniques pivotales de phase III comprises, a été obtenue avec 5 injections de palivizumab pendant une saison (voir rubrique 5.1). D'autres données, bien que limitées, sont disponibles au delà de 5 injections (voir rubriques 4.8 et 5.1), par conséquent le bénéfice en terme de protection au delà de 5 doses n'a pas été établi.

Chez les enfants traités par le palivizumab qui sont hospitalisés avec une infection à VRS, il est recommandé, pour réduire le risque de réhospitalisation, de poursuivre l'administration mensuelle des doses de palivizumab pendant toute la durée de l'épidémie à VRS.

Chez les enfants ayant eu une chirurgie cardiaque avec circulation extra corporelle, il est recommandé d'administrer une dose de 15 mg/kg de poids corporel dès que l'enfant est stabilisé après l'intervention chirurgicale afin d'assurer des taux sériques adéquats de palivizumab. Les doses suivantes doivent être administrées mensuellement au cours de la saison restante à VRS pour les enfants qui continuent à être à haut risque d'infections à VRS (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Le palivizumab est administré par voie intramusculaire, de préférence à la face antéro-externe de la cuisse. Le muscle fessier ne doit pas être utilisé systématiquement comme site d'injection en raison du risque de lésion du nerf sciatique. L'injection doit être pratiquée selon les conditions habituelles d'asepsie.

La dose doit être fractionnée si le volume à injecter dépasse 1 ml.

Pour s'assurer que le volume correct de Synagis est reconstitué, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à d'autres anticorps monoclonaux humanisés.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des réactions allergiques incluant de très rares cas d'anaphylaxie et de choc anaphylactique ont été rapportées après l'administration de palivizumab. Dans certains cas, des décès ont été rapportés (voir rubrique 4.8).

Les médicaments pour le traitement des réactions d'hypersensibilité sévères, dont l'anaphylaxie et le choc anaphylactique, doivent être disponibles pour une utilisation immédiate après administration de palivizumab.

Une infection aiguë modérée à sévère ou une maladie fébrile peut justifier l'ajournement de l'administration de palivizumab, à moins que le médecin n'estime que la non-administration de palivizumab entraîne un risque plus élevé. Une maladie fébrile légère, telle qu'une infection légère des voies respiratoires supérieures, ne nécessite généralement pas de différer l'administration de palivizumab.

Le palivizumab doit être administré avec prudence chez les patients présentant une thrombopénie ou un trouble de la coagulation.

L'efficacité du palivizumab lorsqu'il est administré à des patients au cours d'un deuxième traitement, pendant la saison à VRS suivante, n'a pas été spécifiquement évaluée au cours d'un essai clinique. Un risque possible de survenue d'infections à VRS plus sévères pendant la saison qui suit celle où les patients ont été traités par palivizumab, n'a pas été écarté de façon concluante par les études réalisées pour évaluer ce point particulier.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude formelle d'interaction avec d'autres médicaments n'a été réalisée. Au cours de l'étude clinique de phase III IMPact-RSV chez les enfants prématurés et ceux atteints de dysplasie bronchopulmonaire, les proportions de patients dans les groupes placebo et palivizumab à qui ont été administrés les vaccins usuels de l'enfance, le vaccin antigrippal, des bronchodilatateurs ou des

corticostéroïdes ont été comparables et aucune augmentation des effets indésirables n'a été observée parmi les patients recevant ces produits.

Comme l'anticorps monoclonal est spécifique du VRS, le palivizumab ne devrait pas interférer avec la réponse immunitaire aux vaccins.

Le palivizumab peut interférer avec les tests immunologiques utilisés pour le diagnostic des infections à VRS, comme par exemple ceux basés sur la détection des antigènes. De plus, le palivizumab inhibe la réplication virale dans les cultures cellulaires et peut donc également interférer avec les tests basés sur les cultures virales. Le palivizumab n'interfère pas avec les tests par réaction en chaîne par polymérase (PCR). Les interférences avec les tests de diagnostic d'infection à VRS peuvent entraîner des résultats faux-négatifs. En conséquence, une fois obtenus, ces résultats doivent être étayés par des données cliniques afin de guider la prise en charge médicale.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Non approprié. Synagis n'est pas indiqué chez l'adulte. Aucune donnée sur la fertilité, la grossesse ou l'allaitement n'est disponible.

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

Non approprié.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus graves survenus avec le palivizumab sont l'anaphylaxie et d'autres réactions d'hypersensibilité aiguë. Les effets indésirables les plus fréquents survenus avec le palivizumab sont la fièvre, l'éruption cutanée et la réaction au site d'injection.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables et les anomalies biologiques sont présentés ci-dessous, classés par systèmes d'organes et selon l'échelle de fréquence suivante (très fréquents $\geq 1/10$; fréquents $\geq 1/100$ à $< 1/10$, peu fréquents $\geq 1/1000$ à $< 1/100$; rares $\geq 1/10000$ à $< 1/1000$). Ils ont été rapportés au cours des essais cliniques menés chez les enfants prématurés et ceux atteints de dysplasie bronchopulmonaire ou chez les enfants atteints de cardiopathie congénitale.

Les effets indésirables identifiés lors de la surveillance après la mise sur le marché ont été rapportés de manière volontaire à partir d'une population de taille inconnue; il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir un lien avec l'exposition au palivizumab. La fréquence de ces effets indésirables telle que présentée dans le tableau ci-dessous a été estimée en utilisant les données de tolérance des deux études cliniques du dossier d'enregistrement. Les incidences de ces effets dans ces études n'ont montré aucune différence entre le groupe placebo et le groupe palivizumab et les effets n'étaient pas liés à l'administration du médicament.

Effets indésirables rapportés au cours des études cliniques * et après commercialisation chez les enfants.		
Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Thrombocytopénie [#]
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Anaphylaxie, choc anaphylactique (dans certains cas, des décès ont été rapportés.) [#]
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Convulsion [#]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Apnée [#]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Eruption cutanée
	Peu fréquent	Urticaire [#]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fièvre
	Fréquent	Réaction au site d'injection

* Pour une description complète de l'étude, voir la section 5.1 Etudes cliniques

[#] Effets indésirables identifiés lors de la surveillance après la mise sur le marché

Description des effets indésirables sélectionnés

Expérience depuis la mise sur le marché

Les effets indésirables graves, spontanés et rapportés au cours d'un traitement par palivizumab entre 1998 et 2002, période couvrant quatre saisons d'infections à VRS ont été évalués. Un total de 1291 cas graves d'effets indésirables, dans lesquels le palivizumab a été administré selon les indications et pendant une saison ont été rapportés. Les effets indésirables sont apparus après la sixième injection ou les suivantes dans seulement 22 cas (15 après la sixième injection, 6 après la septième et 1 après la huitième). Ces effets sont qualitativement similaires à ceux rapportés après les 5 premières injections.

Entre 1998 et 2000, le schéma du traitement par palivizumab et les effets indésirables ont été surveillés à l'aide d'un registre d'observance dans un groupe d'environ 20 000 nourrissons. Parmi eux, 1250 nourrissons inclus ont reçu 6 injections, 183 ont reçu 7 injections, et 27 ont reçu soit 8 soit 9 injections. Les effets indésirables observés chez les patients après la sixième injection ou les suivantes ont été qualitativement et quantitativement similaires à ceux rapportés après les cinq premières injections.

Dans une étude de base de données, observationnelle, post-commercialisation, une faible augmentation de la fréquence d'asthme a été observée chez les prématurés ayant reçu du palivizumab; cependant, le lien de causalité est incertain.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Au cours des essais cliniques, trois enfants ont reçu une dose excessive, dépassant 15 mg/kg. Ces doses ont été de 20,25 mg/kg dans un cas, de 21,1 mg/kg dans un autre et de 22,27 mg/kg dans le dernier cas. Elles n'ont pas eu de conséquence sur le plan médical.

Depuis la mise sur le marché, des surdosages avec des doses allant jusqu'à 85 mg/kg ont été rapportés et, dans certains cas, les effets indésirables rapportés n'étaient pas différents de ceux observés avec la dose de 15 mg/kg (voir rubrique 4.8).

En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller tout signe ou symptôme de réactions ou d'effets indésirables et d'instaurer immédiatement un traitement symptomatique approprié.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : Sérums immunisants et immunoglobulines, Immunoglobulines spécifiques ; Code ATC : J06BB16

Le palivizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG_{1k}, dirigé contre un épitope du site antigénique A de la protéine de fusion du virus respiratoire syncytial (VRS). Cet anticorps monoclonal humanisé est composé de séquences d'anticorps humains (95%) et murins (5%). Il exerce une puissante activité neutralisante et d'inhibition de fusion vis-à-vis des variétés des sous-types des chaînes A et B du VRS.

Il a été démontré que les concentrations sériques de palivizumab d'environ 30 µg/ml réduisent de 99 % la réplication pulmonaire du VRS dans le modèle du rat du coton.

Etudes *in vitro* de l'activité antivirale

L'activité antivirale du palivizumab a été évaluée par un essai de microneutralisation dans lequel l'anticorps à concentrations croissantes a été incubé avec le VRS avant l'ajout à des cellules épithéliales humaines HEp-2. Après incubation pendant 4 à 5 jours, l'antigène du VRS a été mesuré à l'aide d'un dosage immunoenzymatique (ELISA). Le titre neutralisant (concentration efficace à 50 % [CE₅₀]) est exprimé comme la concentration d'anticorps nécessaire pour réduire de 50 % la détection de l'antigène du VRS par rapport aux cellules infectées par le virus et non traitées. Les valeurs CE₅₀ médianes observées avec le palivizumab étaient de respectivement 0,65 µg/ml (moyenne [écart type] = 0,75 [0,53] µg/ml ; n = 69, intervalle 0,07–2,89 µg/ml) et 0,28 µg/ml (moyenne [écart type] = 0,35 [0,23] µg/ml ; n = 35, intervalle 0,03–0,88 µg/ml) contre les isolats cliniques du VRS de type A et de type B. La majorité des isolats cliniques du VRS testés (n = 96) avaient été prélevés chez des sujets aux Etats-Unis.

Résistance

Le palivizumab se lie à une région très conservée du domaine extracellulaire de la protéine F mature du VRS, appelée site antigénique II ou site antigénique A, qui contient les acides aminés 262 à 275. Dans une analyse génotypique de 126 isolats cliniques prélevés chez 123 enfants en échec de l'immunoprophylaxie, il a été démontré que tous les mutants du VRS qui présentaient une résistance au palivizumab (n=8) contenaient des modifications d'acides aminés dans cette région de la protéine F. Il n'a pas été démontré que d'autres variations, polymorphiques ou non, de la séquence en dehors du site antigénique A sur la protéine F du VRS rendaient le VRS résistant à la neutralisation par le palivizumab. Au moins une des substitutions associées à la résistance au palivizumab, N262D, K272E/Q ou S275F/L, a été identifiée dans 8 isolats cliniques du VRS, conduisant à une fréquence de mutations liées à la résistance combinée de 6,3 % chez ces patients. Une analyse des données cliniques n'a pas révélé d'association entre les modifications de séquence du site antigénique A et la sévérité de l'infection par le VRS chez les enfants recevant une immunoprophylaxie par le palivizumab qui développent une infection respiratoire basse due au VRS. L'analyse de 254 isolats cliniques du VRS prélevés chez des sujets naïfs d'immunoprophylaxie a révélé des substitutions associées à la résistance au palivizumab dans deux isolats (un exprimant la substitution N262D et l'autre la substitution S275F), correspondant à une fréquence de mutations liées à la résistance de 0,79 %.

Immunogénicité

Des anticorps anti-palivizumab ont été observés chez approximativement 1 % des patients dans l'étude IMPact-RSV durant la première série d'injections. Cet effet a été transitoire, de faible titre, et a disparu malgré la poursuite du traitement (pendant les première et seconde saisons de l'épidémie), et n'a pas été détecté durant la seconde saison chez 55 sur 56 enfants (dont 2 avaient des titres d'anticorps durant

la première saison). L'immunogénicité n'a pas été étudiée dans l'étude "cardiopathie congénitale". Les anticorps anti-palivizumab ont été évalués au cours de quatre autres études incluant 4337 patients (il s'agissait d'enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et âgés de 6 mois ou moins, ou de 24 mois ou moins atteints de dysplasie broncho-pulmonaire ou d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique). Ces anticorps ont été observés chez 0%-1,5 % des patients à différents moments au cours de ces études. Aucun lien n'a été mis en évidence entre la présence d'anticorps et la survenue d'événements indésirables.

C'est pourquoi les réponses anticorps antimédicament spécifiques (ADA) semblent être sans aucune significativité clinique.

Etudes menées avec la formulation lyophilisée de palivizumab

Dans un essai contrôlé contre placebo de la prévention de l'infection à VRS (étude Impact-RSV) réalisé chez 1502 enfants à haut risque (1002 Synagis; 500 placebo), l'administration de 5 doses de 15 mg/kg injectées à un mois d'intervalle a réduit de 55% l'incidence des hospitalisations liées au VRS ($p < 0.001$).

Le taux d'hospitalisations liées au VRS dans le groupe placebo a été de 10.6 %. Sur cette base, la réduction du risque absolu est de 5.8 % ce qui signifie que le nombre nécessaire de traitements pour prévenir une hospitalisation est de 17.

La sévérité de l'infection à VRS chez les enfants hospitalisés malgré la prophylaxie par le palivizumab, n'a pas été affectée ni en terme de journées de séjour en unité de soins intensifs pour 100 enfants ni en terme de jours de ventilation artificielle pour 100 enfants.

Un total de 222 enfants a été inclus dans deux études différentes pour évaluer la tolérance du palivizumab quand il est administré pendant une deuxième saison à VRS. Cent trois enfants (103) ont reçu des injections mensuelles de palivizumab pour la première fois, et 119 enfants ont reçu du palivizumab pendant deux saisons consécutives. Aucune différence entre les groupes concernant l'immunogénicité n'a été observée dans chacune des études. Toutefois, l'efficacité du palivizumab, administré aux patients au cours d'un deuxième traitement durant la saison à VRS suivante, n'a pas été formellement évaluée au cours d'un essai clinique réalisé avec cet objectif, aussi la pertinence de ces données en terme d'efficacité n'est pas connue.

Dans un essai clinique ouvert prospectif conçu pour évaluer la pharmacocinétique, la tolérance et l'immunogénicité après 7 injections de palivizumab pendant une seule saison à VRS, les données pharmacocinétiques ont montré que les taux moyens adéquats de palivizumab ont été atteints chez l'ensemble des 18 enfants inclus. Des taux faibles transitoires d'anticorps anti-palivizumab ont été observés chez un enfant après la seconde injection de palivizumab, ils sont devenus indétectables à la cinquième et septième dose.

Dans un essai clinique contrôlé versus placebo, mené chez 1287 patients âgés de moins de 24 mois atteints de cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique (groupe Synagis : 639 ; groupe placebo : 648), 5 doses mensuelles de 15 mg/kg de Synagis ont diminué les incidences d'hospitalisation pour VRS de 45% ($p = 0,003$) (Etude "cardiopathie congénitale"). Les groupes étaient équilibrés pour les patients cyanosés et non cyanosés. Le taux d'hospitalisation a été de 9,7% dans le groupe placebo et de 5,3% dans le groupe Synagis. Selon le critère de jugement secondaire d'efficacité, les résultats ont montré des réductions significatives dans le groupe Synagis par rapport au groupe placebo, en nombre de journées d'hospitalisation pour VRS (56% de réduction, $p = 0,03$) et en nombre de journées d'oxygénothérapie pour VRS (73% de réduction, $p = 0,014$) pour 100 enfants.

Une étude rétrospective observationnelle a été menée chez des jeunes enfants présentant une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique significatif comparant la survenue d'événements indésirables graves primaires (EIGP : infections, arythmies et mort) entre les enfants qui avaient reçu une prophylaxie par le Synagis ($n=1009$) et ceux qui n'en ont pas reçu ($n=1009$), appareillés en fonction de l'âge, du type de lésion cardiaque et de la chirurgie cardiaque corrective antérieure. L'incidence d'EIGP tel que les arythmies et la mort était similaire entre les enfants qui avaient reçu une prophylaxie et ceux sans. L'incidence d'EIGP tel que les infections était plus faible chez les enfants qui avaient reçu une prophylaxie comparé à ceux qui n'avaient pas reçu de prophylaxie.

Les résultats de l'étude indiquent qu'il n'y a pas de risque accru d'infections graves, d'arythmies graves ou de décès chez les enfants présentant une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique traités par Synagis par rapport aux enfants ne recevant pas de traitement prophylactique.

Etudes menées avec la formulation liquide de palivizumab

Deux études cliniques ont été menées pour comparer directement les formulations liquide et lyophilisée de palivizumab. Dans la première étude, les 153 nourrissons prématurés ont reçu les deux formulations dans un ordre différent. Dans la seconde étude, 211 et 202 nourrissons prématurés et enfants prématurés présentant une pathologie pulmonaire chronique ont reçu respectivement les formulations liquide et lyophilisée de palivizumab. Dans deux autres études, le palivizumab liquide a été utilisé comme comparateur actif (3 918 patients pédiatriques) afin d'évaluer un anticorps monoclonal expérimental pour la prophylaxie des infections à VRS graves chez des nourrissons et des enfants prématurés présentant une dysplasie bronchopulmonaire (BPD) ou une cardiopathie congénitale (CHD) avec retentissement hémodynamique (voir ci-dessous pour d'autres informations sur ces deux études). L'incidence globale et le profil des événements indésirables, les taux d'arrêt du médicament expérimental en raison d'EI et le nombre de décès rapportés dans ces études cliniques étaient concordants avec ceux observés pendant les programmes de développement clinique de la formulation lyophilisée. Aucun décès n'a été jugé comme étant lié au palivizumab et il n'a pas été identifié de nouveaux effets indésirables dans ces études.

Nourrissons prématurés et enfants présentant une pathologie pulmonaire chronique de prématurité (CLDP) : cette étude a été menée dans 347 centres en Amérique du Nord, dans l'Union européenne et dans 10 autres pays chez des enfants âgés de 24 mois et moins présentant une CLDP et des prématurés (nés à 35 semaines ou moins d'âge gestationnel) âgés de 6 mois ou moins lors de l'inclusion dans l'étude. Les patients présentant une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique étaient exclus de l'inclusion dans cette étude et ont été évalués dans une étude séparée. Dans cette étude, les patients ont été randomisés pour recevoir 5 injections mensuelles de 15 mg/kg de palivizumab en formulation liquide (N = 3306) utilisé comme comparateur actif d'un anticorps monoclonal expérimental (N = 3329). Les patients ont été suivis pendant 150 jours afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité. Au total, 98 % des patients recevant le palivizumab ont terminé l'étude et 97 % ont reçu les cinq injections. Le critère principal d'évaluation était l'incidence des hospitalisations liées au VRS. Des hospitalisations liées au VRS ont été rapportées chez 62 des 3306 patients (1,9 %) du groupe palivizumab. Le taux d'hospitalisations liées au VRS observé a été de 28/723 (3,9 %) chez les patients ayant un diagnostic de CLDP et de 34/2583 (1,3 %) chez les patients prématurés ne présentant pas de CLDP.

Étude 2 dans la CHD : cette étude a été menée dans 162 centres en Amérique du Nord, dans l'Union européenne et dans 4 autres pays pendant deux saisons d'infections à VRS chez des patients âgés de 24 mois ou moins présentant une CHD avec retentissement hémodynamique. Dans cette étude, les patients ont été randomisés pour recevoir 5 injections mensuelles de 15 mg/kg de palivizumab en formulation liquide (N = 612) utilisé comme comparateur actif d'un anticorps monoclonal expérimental (N = 624). Les patients ont été stratifiés en fonction de la malformation cardiaque (cyanogène versus autre) et ont été suivis pendant 150 jours afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité. Au total, 97 % des patients recevant le palivizumab ont terminé l'étude et 95 % ont reçu les cinq injections. Le critère principal d'évaluation était la synthèse des événements indésirables et des événements indésirables graves et le critère secondaire était l'incidence d'hospitalisations liées au VRS. L'incidence d'hospitalisations liées au VRS a été de 16 sur 612 (2,6 %) dans le groupe palivizumab.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Formulation lyophilisée de palivizumab

Dans des études menées chez des adultes volontaires, le palivizumab a présenté un profil pharmacocinétique comparable à celui d'une IgG₁ humaine en ce qui concerne le volume de distribution (moyenne : 57 ml/kg) et la demi-vie (18 jours en moyenne). Dans les études de prophylaxie menées chez les populations d'enfants prématurés et ceux atteints de dysplasie

bronchopulmonaire, la demi-vie moyenne de palivizumab a été de 20 jours et l'administration mensuelle de doses intramusculaires de 15 mg/kg a donné des concentrations sériques moyennes à 30 jours d'environ 40 µg/ml après la première injection, d'environ 60 µg/ml après la deuxième injection, d'environ 70 µg/ml après la troisième injection et la quatrième injection. Dans l'étude cardiopathie congénitale, des doses intramusculaires mensuelles de 15 mg/kg ont permis d'obtenir des concentrations sériques résiduelles 30 jours plus tard de 55 µg/ml après la première injection et d'environ 90 µg/ml après la quatrième injection.

Parmi les 139 enfants de l'essai cardiopathie congénitale traités par palivizumab ayant eu une circulation extra corporelle et pour lesquels les concentrations sériques de palivizumab avant et après la circulation extra corporelle étaient disponibles, la concentration moyenne sérique de palivizumab était d'environ 100 µg/ml avant la circulation extra corporelle, elle a diminué à 40 µg/ml après l'opération.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les études de la toxicité d'une dose unique ont été réalisées chez le singe cynomolgus (dose maximale de 30 mg/kg), le lapin (dose maximale de 50 mg/kg) et le rat (dose maximale de 840 mg/kg). Aucune modification significative n'a été observée.

Les études réalisées chez des rongeurs n'ont révélé aucune indication d'amplification de la réplication du VRS ou d'augmentation des pathologies liées au VRS ou d'apparition de virus mutants échappant à l'action du palivizumab selon les conditions expérimentales choisies.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre :
Histidine
Glycine
Mannitol (E421)

Solvant :
Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou d'autres solvants que l'eau pour préparations injectables.

6.3 Durée de conservation

4 ans
Après reconstitution, le produit doit être utilisé immédiatement. Cependant, le produit est stable pour utilisation dans les 3 heures suivant la reconstitution à 20-24 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans le carton afin de le protéger de la lumière

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

50 mg de poudre en flacon de 4 ml (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc en butyl) et d'une capsule « flip-off » (aluminium).

1 ml d'eau pour préparation injectable en ampoule (verre de type I).

Boîte de 1.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le flacon de 50 mg contient un surplus de produit afin de permettre le prélèvement de 50 mg après reconstitution en suivant les recommandations décrites ci-dessous.

Pour la reconstitution, retirer la languette du bouchon du flacon et nettoyer le bouchon en caoutchouc avec de l'alcool à 70° ou un produit équivalent.

Ajouter lentement 0,6 ml d'eau pour préparations injectables le long de la paroi interne du flacon pour minimiser la formation de mousse. Après avoir ajouté l'eau, pencher légèrement et faire tourner doucement le flacon pendant 30 secondes. Ne pas agiter le flacon. La solution de palivizumab doit rester à température ambiante pendant 20 minutes au moins, jusqu'à ce que la solution devienne limpide. La solution de palivizumab ne contient pas de conservateur et doit être administrée dans les 3 heures suivant sa préparation.

Après reconstitution selon les instructions, la concentration finale est de 100 mg/ml. L'apparence de la solution reconstituée est claire à légèrement opalescente.

Flacon à usage unique.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Royaume Uni

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/99/117/001

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

Date de la première autorisation : 13 août 1999

Date du dernier renouvellement : 13 août 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament : <http://www.ema.europa.eu>

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Synagis 100 mg poudre et solvant pour solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 100 mg de palivizumab*, correspondant à 100 mg/ml après reconstitution comme recommandé.

*Le palivizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant produit par la technologie de l'ADN sur des cellules hôtes de myélome de souris.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

La poudre est un agglomérat blanc à blanc cassé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Synagis est indiqué pour la prévention des infections respiratoires basses graves, dues au virus respiratoire syncytial (VRS), nécessitant une hospitalisation chez les enfants à risque élevé d'infection à VRS

- Enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS,
- Enfants de moins de 2 ans ayant nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois,
- Enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie de palivizumab recommandée est de 15 mg/kg, administrée une fois par mois pendant les périodes à risque d'infections communautaires à VRS.

Le volume (exprimé en ml) de Palivizumab à administrer à des intervalles d'un mois = [poids du patient en kg] multiplié par 0,15.

Lorsque c'est possible, la première dose doit être administrée avant le début de la saison de l'épidémie à VRS et les doses suivantes, chaque mois pendant toute la durée de cette saison. L'efficacité du palivizumab à des doses autres que 15 mg/kg ou administré à une posologie différente du schéma mensuel pendant toute la saison à VRS n'a pas été établie.

La majorité de l'expérience, études cliniques pivotales de phase III comprises, a été obtenue avec 5 injections de palivizumab pendant une saison (voir rubrique 5.1). D'autres données, bien que limitées, sont disponibles au delà de 5 injections (voir rubriques 4.8 et 5.1), par conséquent le bénéfice en terme de protection au delà de 5 doses n'a pas été établi.

Chez les enfants traités par le palivizumab qui sont hospitalisés avec une infection à VRS, il est recommandé, pour réduire le risque de réhospitalisation, de poursuivre l'administration mensuelle des doses de palivizumab pendant toute la durée de l'épidémie à VRS.

Chez les enfants ayant eu une chirurgie cardiaque avec circulation extra corporelle, il est recommandé d'administrer une dose de 15 mg/kg de poids corporel dès que l'enfant est stabilisé après l'intervention chirurgicale afin d'assurer des taux sériques adéquats de palivizumab. Les doses suivantes doivent être administrées mensuellement au cours de la saison restante à VRS pour les enfants qui continuent à être à haut risque d'infections à VRS (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Le palivizumab est administré par voie intramusculaire, de préférence à la face antéro-externe de la cuisse. Le muscle fessier ne doit pas être utilisé systématiquement comme site d'injection en raison du risque de lésion du nerf sciatique. L'injection doit être pratiquée selon les conditions habituelles d'asepsie.

La dose doit être fractionnée si le volume à injecter dépasse 1 ml.

Pour s'assurer que le volume correct de Synagis est reconstitué, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1), ou à d'autres anticorps monoclonaux humanisés.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des réactions allergiques incluant de très rares cas d'anaphylaxie et de choc anaphylactique ont été rapportées après l'administration de palivizumab. Dans certains cas, des décès ont été rapportés (voir rubrique 4.8).

Les médicaments pour le traitement des réactions d'hypersensibilité sévères, dont l'anaphylaxie et le choc anaphylactique, doivent être disponibles pour une utilisation immédiate après administration de palivizumab.

Une infection aiguë modérée à sévère ou une maladie fébrile peut justifier l'ajournement de l'administration de palivizumab, à moins que le médecin n'estime que la non-administration de palivizumab entraîne un risque plus élevé. Une maladie fébrile légère, telle qu'une infection légère des voies respiratoires supérieures, ne nécessite généralement pas de différer l'administration de palivizumab.

Le palivizumab doit être administré avec prudence chez les patients présentant une thrombopénie ou un trouble de la coagulation.

L'efficacité du palivizumab lorsqu'il est administré à des patients au cours d'un deuxième traitement, pendant la saison à VRS suivante, n'a pas été spécifiquement évaluée au cours d'un essai clinique. Un risque possible de survenue d'infections à VRS plus sévères pendant la saison qui suit celle où les patients ont été traités par palivizumab, n'a pas été écarté de façon concluante par les études réalisées pour évaluer ce point particulier.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude formelle d'interaction avec d'autres médicaments n'a été réalisée. Au cours de l'étude clinique de phase III IMPact-RSV chez les enfants prématurés et ceux atteints de dysplasie bronchopulmonaire, les proportions de patients dans les groupes placebo et palivizumab à qui ont été administrés les vaccins usuels de l'enfance, le vaccin antigrippal, des bronchodilatateurs ou des

corticostéroïdes ont été comparables et aucune augmentation des effets indésirables n'a été observée parmi les patients recevant ces produits.

Comme l'anticorps monoclonal est spécifique du VRS, le palivizumab ne devrait pas interférer avec la réponse immunitaire aux vaccins.

Le palivizumab peut interférer avec les tests immunologiques utilisés pour le diagnostic des infections à VRS, comme par exemple ceux basés sur la détection des antigènes. De plus, le palivizumab inhibe la réplication virale dans les cultures cellulaires et peut donc également interférer avec les tests basés sur les cultures virales. Le palivizumab n'interfère pas avec les tests par réaction en chaîne par polymérase (PCR). Les interférences avec les tests de diagnostic d'infection à VRS peuvent entraîner des résultats faux-négatifs. En conséquence, une fois obtenus, ces résultats doivent être étayés par des données cliniques afin de guider la prise en charge médicale.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Non approprié. Synagis n'est pas indiqué chez l'adulte. Aucune donnée sur la fertilité, la grossesse ou l'allaitement n'est disponible.

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

Non approprié.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus graves survenus avec le palivizumab sont l'anaphylaxie et d'autres réactions d'hypersensibilité aiguë. Les effets indésirables les plus fréquents survenus avec le palivizumab sont la fièvre, l'éruption cutanée et la réaction au site d'injection.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables et les anomalies biologiques sont présentés ci-dessous, classés par systèmes d'organes et selon l'échelle de fréquence suivante (très fréquents $\geq 1/10$; fréquents $\geq 1/100$ à $< 1/10$, peu fréquents $\geq 1/1000$ à $< 1/100$; rares $\geq 1/10000$ à $< 1/1000$). Ils ont été rapportés au cours des essais cliniques menés chez les enfants prématurés et ceux atteints de dysplasie bronchopulmonaire ou chez les enfants atteints de cardiopathie congénitale.

Les effets indésirables identifiés lors de la surveillance après la mise sur le marché ont été rapportés de manière volontaire à partir d'une population de taille inconnue ; il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir un lien avec l'exposition au palivizumab. La fréquence de ces effets indésirables telle que présentée dans le tableau ci-dessous a été estimée en utilisant les données de tolérance des deux études cliniques du dossier d'enregistrement. Les incidences des effets dans ces études n'ont montré aucune différence entre le groupe placebo et le groupe palivizumab et les effets n'étaient pas liés à la prise du médicament.

Effets indésirables rapportés au cours des études cliniques * et après commercialisation chez les enfants.		
Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Thrombocytopénie [#]
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Anaphylaxie, choc anaphylactique (dans certains cas, des décès ont été rapportés.) [#]
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Convulsion [#]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Apnée [#]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Eruption cutanée
	Peu fréquent	Urticaire [#]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fièvre
	Fréquent	Réaction au site d'injection

* Pour une description complète de l'étude, voir la section 5.1 Etudes cliniques

[#] Effets indésirables identifiés lors de la surveillance après la mise sur le marché

Description des effets indésirables sélectionnés

Expérience depuis la mise sur le marché

Les effets indésirables graves, spontanés et rapportés au cours d'un traitement par palivizumab entre 1998 et 2002, période couvrant quatre saisons d'infections à VRS ont été évalués. Un total de 1291 cas graves d'effets indésirables, dans lesquels le palivizumab a été administré selon les indications et pendant une saison ont été rapportés. Les effets indésirables sont apparus après la sixième injection ou les suivantes dans seulement 22 cas (15 après la sixième injection, 6 après la septième et 1 après la huitième). Ces effets sont qualitativement similaires à ceux rapportés après les 5 premières injections.

Entre 1998 et 2000, le schéma du traitement par palivizumab et les effets indésirables ont été surveillés à l'aide d'un registre d'observance dans un groupe d'environ 20 000 nourrissons. Parmi eux, 1250 nourrissons inclus ont reçu 6 injections, 183 ont reçu 7 injections, et 27 ont reçu soit 8 soit 9 injections. Les effets indésirables observés chez les patients après la sixième injection ou les suivantes ont été qualitativement et quantitativement similaires à ceux rapportés après les cinq premières injections.

Dans une étude de base de données, observationnelle, post-commercialisation, une faible augmentation de la fréquence d'asthme a été observée chez les prématurés ayant reçu du palivizumab; cependant, le lien de causalité est incertain.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Au cours des essais cliniques, trois enfants ont reçu une dose excessive, dépassant 15 mg/kg. Ces doses ont été de 20,25 mg/kg dans un cas, de 21,1 mg/kg dans un autre et de 22,27 mg/kg dans le dernier cas. Elles n'ont pas eu de conséquence sur le plan médical.

Depuis la mise sur le marché, des surdosages avec des doses allant jusqu'à 85 mg/kg ont été rapportés et, dans certains cas, les effets indésirables rapportés n'étaient pas différents de ceux observés avec la dose de 15 mg/kg (voir rubrique 4.8).

En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller tout signe ou symptôme de réactions ou d'effets indésirables et d'instaurer immédiatement un traitement symptomatique approprié.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : Sérums immunisants et immunoglobulines, Immunoglobulines spécifiques ; Code ATC : J06BB16

Le palivizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG_{1k}, dirigé contre un épitope du site antigénique A de la protéine de fusion du virus respiratoire syncytial (VRS). Cet anticorps monoclonal humanisé est composé de séquences d'anticorps humains (95%) et murins (5%). Il exerce une puissante activité neutralisante et d'inhibition de fusion vis-à-vis des variétés des sous-types des chaînes A et B du VRS.

Il a été démontré que les concentrations sériques de palivizumab d'environ 30 µg/ml réduisent de 99 % la réplication pulmonaire du VRS dans le modèle du rat du coton.

Etudes *in vitro* de l'activité antivirale

L'activité antivirale du palivizumab a été évaluée par un essai de microneutralisation dans lequel l'anticorps à concentrations croissantes a été incubé avec le VRS avant l'ajout à des cellules épithéliales humaines HEP-2. Après incubation pendant 4 à 5 jours, l'antigène du VRS a été mesuré à l'aide d'un dosage immunoenzymatique (ELISA). Le titre neutralisant (concentration efficace à 50 % [CE₅₀]) est exprimé comme la concentration d'anticorps nécessaire pour réduire de 50 % la détection de l'antigène du VRS par rapport aux cellules infectées par le virus et non traitées. Les valeurs CE₅₀ médianes observées avec le palivizumab étaient de respectivement 0,65 µg/ml (moyenne [écart type] = 0,75 [0,53] µg/ml ; n = 69, intervalle 0,07–2,89 µg/ml) et 0,28 µg/ml (moyenne [écart type] = 0,35 [0,23] µg/ml ; n = 35, intervalle 0,03–0,88 µg/ml) contre les isolats cliniques du VRS de type A et de type B. La majorité des isolats cliniques du VRS testés (n = 96) avaient été prélevés chez des sujets aux Etats-Unis.

Résistance

Le palivizumab se lie à une région très conservée du domaine extracellulaire de la protéine F mature du VRS, appelée site antigénique II ou site antigénique A, qui contient les acides aminés 262 à 275. Dans une analyse génotypique de 126 isolats cliniques prélevés chez 123 enfants en échec de l'immunoprophylaxie, il a été démontré que tous les mutants du VRS qui présentaient une résistance au palivizumab (n=8) contenaient des modifications d'acides aminés dans cette région de la protéine F. Il n'a pas été démontré que d'autres variations, polymorphiques ou non, de la séquence en dehors du site antigénique A sur la protéine F du VRS rendaient le VRS résistant à la neutralisation par le palivizumab. Au moins une des substitutions associées à la résistance au palivizumab, N262D, K272E/Q ou S275F/L, a été identifiée dans 8 isolats cliniques du VRS, conduisant à une fréquence de mutations liées à la résistance combinée de 6,3 % chez ces patients. Une analyse des données cliniques n'a pas révélé d'association entre les modifications de séquence du site antigénique A et la sévérité de l'infection par le VRS chez les enfants recevant une immunoprophylaxie par le palivizumab qui développent une infection respiratoire basse due au VRS. L'analyse de 254 isolats cliniques du VRS prélevés chez des sujets naïfs d'immunoprophylaxie a révélé des substitutions associées à la résistance au palivizumab dans deux isolats (un exprimant la substitution N262D et l'autre la substitution S275F), correspondant à une fréquence de mutations liées à la résistance de 0,79 %.

Immunogénicité

Des anticorps anti-palivizumab ont été observés chez approximativement 1 % des patients dans l'étude IMPact-RSV durant la première série d'injections. Cet effet a été transitoire, de faible titre, et a disparu malgré la poursuite du traitement (pendant les première et seconde saisons de l'épidémie), et n'a pas été détecté durant la seconde saison chez 55 sur 56 enfants (dont 2 avaient des titres d'anticorps durant la première saison). L'immunogénicité n'a pas été étudiée dans l'étude "cardiopathie congénitale". Les

anticorps anti-palivizumab ont été évalués au cours de quatre autres études incluant 4337 patients (il s'agissait d'enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et âgés de 6 mois ou moins, ou de 24 mois ou moins atteints de dysplasie broncho-pulmonaire ou d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique). Ces anticorps ont été observés chez 0%-1,5 % des patients à différents moments au cours de ces études. Aucun lien n'a été mis en évidence entre la présence d'anticorps et la survenue d'événements indésirables.

C'est pourquoi les réponses anticorps antimédicament spécifiques (ADA) semblent être sans aucune significativité clinique.

Etudes menées avec la formulation lyophilisée de palivizumab

Dans un essai contrôlé contre placebo de la prévention de l'infection à VRS (étude IMpact-RSV) réalisé chez 1502 enfants à haut risque (1002 Synagis; 500 placebo), l'administration de 5 doses de 15 mg/kg injectées à un mois d'intervalle a réduit de 55% l'incidence des hospitalisations liées au VRS ($p < 0.001$).

Le taux d'hospitalisations liées au VRS dans le groupe placebo a été de 10.6 %. Sur cette base, la réduction du risque absolu est de 5.8 % ce qui signifie que le nombre nécessaire de traitements pour prévenir une hospitalisation est de 17.

La sévérité de l'infection à VRS chez les enfants hospitalisés malgré la prophylaxie par le palivizumab, n'a pas été affectée en terme ni de journées de séjour en unité de soins intensifs pour 100 enfants ni de jours de ventilation artificielle pour 100 enfants.

Un total de 222 enfants a été inclus dans deux études différentes pour évaluer la tolérance du palivizumab quand il est administré pendant une deuxième saison à VRS. Cent trois enfants (103) ont reçu des injections mensuelles de palivizumab pour la première fois, et 119 enfants ont reçu du palivizumab pendant deux saisons consécutives. Aucune différence entre les groupes concernant l'immunogénicité n'a été observée dans chacune des études. Toutefois, l'efficacité du palivizumab, administré aux patients au cours d'un deuxième traitement durant la saison à VRS suivante, n'a pas été formellement évaluée au cours d'un essai clinique réalisé avec cet objectif, aussi la pertinence de ces données en terme d'efficacité n'est pas connue.

Dans un essai clinique ouvert prospectif conçu pour évaluer la pharmacocinétique, la tolérance et l'immunogénicité après 7 injections de palivizumab pendant une seule saison à VRS, les données pharmacocinétiques ont montré que les taux moyens adéquats de palivizumab ont été atteints chez l'ensemble des 18 enfants inclus. Des taux faibles transitoires d'anticorps anti-palivizumab ont été observés chez un enfant après la seconde injection de palivizumab, ils sont devenus indétectables à la cinquième et septième dose.

Dans un essai clinique contrôlé versus placebo, mené chez 1287 patients âgés de moins de 24 mois atteints de cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique (groupe Synagis : 639 ; groupe placebo : 648), 5 doses mensuelles de 15 mg/kg de Synagis ont diminué les incidences d'hospitalisation pour VRS de 45% ($p = 0,003$) (Etude "cardiopathie congénitale"). Les groupes étaient équilibrés pour les patients cyanosés et non cyanosés. Le taux d'hospitalisation a été de 9,7% dans le groupe placebo et de 5,3% dans le groupe Synagis. Selon le critère de jugement secondaire d'efficacité, les résultats ont montré des réductions significatives dans le groupe Synagis par rapport au groupe placebo, en nombre de journées d'hospitalisation pour VRS (56% de réduction, $p = 0,03$) et en nombre de journées d'oxygénothérapie pour VRS (73% de réduction, $p = 0,014$) pour 100 enfants.

Une étude rétrospective observationnelle a été menée chez des jeunes enfants présentant une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique significatif comparant la survenue d'événements indésirables graves primaires (EIGP : infections, arythmies et mort) entre les enfants qui avaient reçu une prophylaxie par le Synagis ($n=1009$) et ceux qui n'en ont pas reçu ($n=1009$), appareillés en fonction de l'âge, du type de lésion cardiaque et de la chirurgie cardiaque corrective antérieure. L'incidence d'EIGP tel que les arythmies et la mort était similaire entre les enfants qui avaient reçu une prophylaxie et ceux sans. L'incidence d'EIGP tel que les infections était plus faible chez les enfants qui avaient reçu une prophylaxie comparé à ceux qui n'avaient pas reçu de prophylaxie.

Les résultats de l'étude indiquent qu'il n'y a pas de risque accru d'infections graves, d'arythmies graves ou de décès chez les enfants présentant une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique traités par Synagis par rapport aux enfants ne recevant pas de traitement prophylactique.

Etudes menées avec la formulation liquide de palivizumab

Deux études cliniques ont été menées pour comparer directement les formulations liquide et lyophilisée de palivizumab. Dans la première étude, les 153 nourrissons prématurés ont reçu les deux formulations dans un ordre différent. Dans la seconde étude, 211 et 202 nourrissons prématurés et enfants prématurés présentant une pathologie pulmonaire chronique ont reçu respectivement les formulations liquide et lyophilisée de palivizumab. Dans deux autres études, le palivizumab liquide a été utilisé comme comparateur actif (3 918 patients pédiatriques) afin d'évaluer un anticorps monoclonal expérimental pour la prophylaxie des infections à VRS graves chez des nourrissons et des enfants prématurés présentant une dysplasie bronchopulmonaire (BPD) ou une cardiopathie congénitale (CHD) avec retentissement hémodynamique (voir ci-dessous pour d'autres informations sur ces deux études). L'incidence globale et le profil des événements indésirables, les taux d'arrêt du médicament expérimental en raison d'EI et le nombre de décès rapportés dans ces études cliniques étaient concordants avec ceux observés pendant les programmes de développement clinique de la formulation lyophilisée. Aucun décès n'a été jugé comme étant lié au palivizumab et il n'a pas été identifié de nouveaux effets indésirables dans ces études.

Nourrissons prématurés et enfants présentant une pathologie pulmonaire chronique de prématurité (CLDP) : cette étude a été menée dans 347 centres en Amérique du Nord, dans l'Union européenne et dans 10 autres pays chez des enfants âgés de 24 mois et moins présentant une CLDP et des prématurés (nés à 35 semaines ou moins d'âge gestationnel) âgés de 6 mois ou moins lors de l'inclusion dans l'étude. Les patients présentant une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique étaient exclus de l'inclusion dans cette étude et ont été évalués dans une étude séparée. Dans cette étude, les patients ont été randomisés pour recevoir 5 injections mensuelles de 15 mg/kg de palivizumab en formulation liquide (N = 3306) utilisé comme comparateur actif d'un anticorps monoclonal expérimental (N = 3329). Les patients ont été suivis pendant 150 jours afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité. Au total, 98 % des patients recevant le palivizumab ont terminé l'étude et 97 % ont reçu les cinq injections. Le critère principal d'évaluation était l'incidence des hospitalisations liées au VRS. Des hospitalisations liées au VRS ont été rapportées chez 62 des 3306 patients (1,9 %) du groupe palivizumab. Le taux d'hospitalisations liées au VRS observé a été de 28/723 (3,9 %) chez les patients ayant un diagnostic de CLDP et de 34/2583 (1,3 %) chez les patients prématurés ne présentant pas de CLDP.

Étude 2 dans la CHD : cette étude a été menée dans 162 centres en Amérique du Nord, dans l'Union européenne et dans 4 autres pays pendant deux saisons d'infections à VRS chez des patients âgés de 24 mois ou moins présentant une CHD avec retentissement hémodynamique. Dans cette étude, les patients ont été randomisés pour recevoir 5 injections mensuelles de 15 mg/kg de palivizumab en formulation liquide (N = 612) utilisé comme comparateur actif d'un anticorps monoclonal expérimental (N = 624). Les patients ont été stratifiés en fonction de la malformation cardiaque (cyanogène versus autre) et ont été suivis pendant 150 jours afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité. Au total, 97 % des patients recevant le palivizumab ont terminé l'étude et 95 % ont reçu les cinq injections. Le critère principal d'évaluation était la synthèse des événements indésirables et des événements indésirables graves et le critère secondaire était l'incidence d'hospitalisations liées au VRS. L'incidence d'hospitalisations liées au VRS a été de 16 sur 612 (2,6 %) dans le groupe palivizumab.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Formulation lyophilisée de palivizumab

Dans des études menées chez des adultes volontaires, le palivizumab a présenté un profil pharmacocinétique comparable à celui d'une IgG₁ humaine en ce qui concerne le volume de distribution (moyenne : 57 ml/kg) et la demi-vie (18 jours en moyenne). Dans les études de prophylaxie menées chez les populations d'enfants prématurés et ceux atteints de dysplasie

bronchopulmonaire, la demi-vie moyenne de palivizumab a été de 20 jours et l'administration mensuelle de doses intramusculaires de 15 mg/kg a donné des concentrations sériques moyennes à 30 jours d'environ 40 µg/ml après la première injection, d'environ 60 µg/ml après la deuxième injection, d'environ 70 µg/ml après la troisième injection et la quatrième injection. Dans l'étude cardiopathie congénitale, des doses intramusculaires mensuelles de 15 mg/kg ont permis d'obtenir des concentrations sériques résiduelles 30 jours plus tard de 55 µg/ml après la première injection et d'environ 90 µg/ml après la quatrième injection.

Parmi les 139 enfants de l'essai cardiopathie congénitale traités par palivizumab ayant eu une circulation extra corporelle et pour lesquels les concentrations sériques de palivizumab avant et après la circulation extra corporelle étaient disponibles, la concentration moyenne sérique de palivizumab était d'environ 100 µg/ml avant la circulation extra corporelle, elle a diminué à 40 µg/ml après l'opération.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les études de la toxicité d'une dose unique ont été réalisées chez le singe cynomolgus (dose maximale de 30 mg/kg), le lapin (dose maximale de 50 mg/kg) et le rat (dose maximale de 840 mg/kg). Aucune modification significative n'a été observée.

Les études réalisées chez des rongeurs n'ont révélé aucune indication d'amplification de la réplication du VRS ou d'augmentation des pathologies liées au VRS ou d'apparition de virus mutants échappant à l'action du palivizumab selon les conditions expérimentales choisies.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre :
Histidine
Glycine
Mannitol (E421)

Solvant :
Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou d'autres solvants que l'eau pour préparations injectables.

6.3 Durée de conservation

4 ans

Après reconstitution, le produit doit être utilisé immédiatement. Cependant, le produit est stable pour utilisation dans les 3 heures suivant la reconstitution à 20-24 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans le carton afin de le protéger de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

100 mg de poudre en flacon de 10 ml (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc en butyl) et d'une capsule « flip-off » (aluminium).

1 ml d'eau pour préparation injectable en ampoule (verre de type I).

Boîte de 1.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le flacon de 100 mg contient un surplus de produit afin de permettre le prélèvement de 100 mg après reconstitution en suivant les recommandations décrites ci-dessous.

Pour la reconstitution, retirer la languette du bouchon du flacon et nettoyer le bouchon en caoutchouc avec de l'alcool à 70° ou un produit équivalent.

Ajouter lentement 1,0 ml d'eau pour préparations injectables le long de la paroi interne du flacon pour minimiser la formation de mousse. Après avoir ajouté l'eau, pencher légèrement et faire tourner doucement le flacon pendant 30 secondes. Ne pas agiter le flacon. La solution de palivizumab doit rester à température ambiante pendant 20 minutes au moins, jusqu'à ce que la solution devienne limpide. La solution de Palivizumab ne contient pas de conservateur et doit être administrée dans les 3 heures suivant sa préparation.

Flacon à usage unique.

Après reconstitution selon les instructions, la concentration finale est de 100 mg/ml. L'apparence de la solution reconstituée est claire à légèrement opalescente.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Royaume Uni

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/99/117/002

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

Date de la première autorisation : 13 août 1999

Date du dernier renouvellement : 13 août 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament : <http://www.ema.europa.eu>

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Synagis 100 mg/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de Synagis solution contient 100 mg de palivizumab*.

Chaque flacon de 0,5 ml contient 50 mg de palivizumab.

Chaque flacon de 1 ml contient 100 mg de palivizumab.

*Le palivizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant produit par la technologie de l'ADN sur des cellules hôtes de myélome de souris.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

La solution est claire ou légèrement opalescente.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Synagis est indiqué pour la prévention des infections respiratoires basses graves, dues au virus respiratoire syncytial (VRS), nécessitant une hospitalisation chez les enfants à risque élevé d'infection à VRS :

- Enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS,
- Enfants de moins de 2 ans ayant nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois,
- Enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie de palivizumab recommandée est de 15 mg/kg, administrée une fois par mois pendant les périodes à risque d'infections communautaires à VRS.

Le volume (exprimé en ml) de palivizumab à administrer à des intervalles d'un mois = [poids du patient en kg] multiplié par 0,15.

Lorsque c'est possible, la première dose doit être administrée avant le début de la saison de l'épidémie à VRS et les doses suivantes, chaque mois pendant toute la durée de cette saison. L'efficacité du palivizumab à des doses autres que 15 mg/kg ou administré à une posologie différente du schéma mensuel pendant toute la saison à VRS n'a pas été établie.

La majorité de l'expérience, études cliniques pivotales de phase III comprises, a été obtenue avec 5 injections de palivizumab pendant une saison (voir rubrique 5.1). D'autres données, bien que

limitées, sont disponibles au delà de 5 injections (voir rubriques 4.8 et 5.1), par conséquent le bénéfice en terme de protection au delà de 5 doses n'a pas été établi.

Chez les enfants traités par le palivizumab qui sont hospitalisés avec une infection à VRS, il est recommandé, pour réduire le risque de réhospitalisation, de poursuivre l'administration mensuelle des doses de palivizumab pendant toute la durée de l'épidémie à VRS.

Chez les enfants ayant eu une chirurgie cardiaque avec circulation extra corporelle, il est recommandé d'administrer une dose de 15 mg/kg de poids corporel dès que l'enfant est stabilisé après l'intervention chirurgicale afin d'assurer des taux sériques adéquats de palivizumab. Les doses suivantes doivent être administrées mensuellement au cours de la saison restante à VRS pour les enfants qui continuent à être à haut risque d'infections à VRS (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Le palivizumab est administré par voie intramusculaire, de préférence à la face antéro-externe de la cuisse. Le muscle fessier ne doit pas être utilisé systématiquement comme site d'injection en raison du risque de lésion du nerf sciatique. L'injection doit être pratiquée selon les conditions habituelles d'asepsie.

La dose doit être fractionnée si le volume à injecter dépasse 1 ml.

Synagis solution injectable est une solution prête à l'emploi. Pour les précautions particulières de manipulation, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1), ou à d'autres anticorps monoclonaux humanisés.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des réactions allergiques incluant de très rares cas d'anaphylaxie et de choc anaphylactique ont été rapportées après l'administration de palivizumab. Dans certains cas, des décès ont été rapportés (voir rubrique 4.8).

Les médicaments pour le traitement des réactions d'hypersensibilité sévères, dont l'anaphylaxie et le choc anaphylactique, doivent être disponibles pour une utilisation immédiate après administration de palivizumab.

Une infection aiguë modérée à sévère ou une maladie fébrile peut justifier l'ajournement de l'administration de palivizumab, à moins que le médecin n'estime que la non-administration de palivizumab entraîne un risque plus élevé. Une maladie fébrile légère, telle qu'une infection légère des voies respiratoires supérieures, ne nécessite généralement pas de différer l'administration de palivizumab.

Le palivizumab doit être administré avec prudence chez les patients présentant une thrombopénie ou un trouble de la coagulation.

L'efficacité du palivizumab lorsqu'il est administré à des patients au cours d'un deuxième traitement, pendant la saison à VRS suivante, n'a pas été spécifiquement évaluée au cours d'un essai clinique. Un risque possible de survenue d'infections à VRS plus sévères pendant la saison qui suit celle où les patients ont été traités par palivizumab, n'a pas été écarté de façon concluante par les études réalisées pour évaluer ce point particulier.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude formelle d'interaction avec d'autres médicaments n'a été réalisée. Au cours de l'étude clinique de phase III Impact-RSV chez les enfants prématurés et ceux atteints de dysplasie bronchopulmonaire, les proportions de patients dans les groupes placebo et palivizumab à qui ont été administrés les vaccins usuels de l'enfance, le vaccin antigrippal, des bronchodilatateurs ou des corticostéroïdes ont été comparables et aucune augmentation des effets indésirables n'a été observée parmi les patients recevant ces produits.

Comme l'anticorps monoclonal est spécifique du VRS, le palivizumab ne devrait pas interférer avec la réponse immunitaire aux vaccins.

Le palivizumab peut interférer avec les tests immunologiques utilisés pour le diagnostic des infections à VRS, comme par exemple ceux basés sur la détection des antigènes. De plus, le palivizumab inhibe la réplication virale dans les cultures cellulaires et peut donc également interférer avec les tests basés sur les cultures virales. Le palivizumab n'interfère pas avec les tests par réaction en chaîne par polymérase (PCR). Les interférences avec les tests de diagnostic d'infection à VRS peuvent entraîner des résultats faux-négatifs. En conséquence, une fois obtenus, ces résultats doivent être étayés par des données cliniques afin de guider la prise en charge médicale.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Non approprié. Synagis n'est pas indiqué chez l'adulte. Aucune donnée sur la fertilité, la grossesse ou l'allaitement n'est disponible.

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

Non approprié.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus graves survenus avec le palivizumab sont l'anaphylaxie et d'autres réactions d'hypersensibilité aiguë. Les effets indésirables les plus fréquents survenus avec le palivizumab sont la fièvre, l'éruption cutanée et la réaction au site d'injection.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables et les anomalies biologiques sont présentés ci-dessous, classés par systèmes d'organes et selon l'échelle de fréquence suivante (très fréquents $\geq 1/10$; fréquents $\geq 1/100$ à $< 1/10$, peu fréquents $\geq 1/1000$ à $< 1/100$; rares $\geq 1/10000$ à $< 1/1000$). Ils ont été rapportés au cours des essais cliniques menés chez les enfants prématurés et ceux atteints de dysplasie bronchopulmonaire ou chez les enfants atteints de cardiopathie congénitale.

Les effets indésirables identifiés lors de la surveillance après la mise sur le marché ont été rapportés de manière volontaire à partir d'une population de taille inconnue ; il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir un lien avec l'exposition au palivizumab. La fréquence de ces effets indésirables telle que présentée dans le tableau ci-dessous a été estimée en utilisant les données de tolérance des deux études cliniques du dossier d'enregistrement. Les incidences des effets dans ces études n'ont montré aucune différence entre le groupe placebo et le groupe palivizumab et les effets n'étaient pas liés à la prise du médicament.

Effets indésirables rapportés au cours des études cliniques * et après commercialisation chez les enfants.		
Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Thrombocytopénie [#]
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Anaphylaxie, choc anaphylactique (dans certains cas, des décès ont été rapportés.) [#]
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Convulsion [#]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Apnée [#]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Eruption cutanée
	Peu fréquent	Urticaire [#]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fièvre
	Fréquent	Réaction au site d'injection

* Pour une description complète de l'étude, voir la section 5.1 Etudes cliniques

[#] Effets indésirables identifiés lors de la surveillance après la mise sur le marché

Description des effets indésirables sélectionnés

Expérience depuis la mise sur le marché

Les effets indésirables graves, spontanés et rapportés au cours d'un traitement par palivizumab entre 1998 et 2002, période couvrant quatre saisons d'infections à VRS ont été évalués. Un total de 1291 cas graves d'effets indésirables, dans lesquels le palivizumab a été administré selon les indications et pendant une saison ont été rapportés. Les effets indésirables sont apparus après la sixième injection ou les suivantes dans seulement 22 cas (15 après la sixième injection, 6 après la septième et 1 après la huitième). Ces effets sont qualitativement similaires à ceux rapportés après les 5 premières injections.

Entre 1998 et 2000, le schéma du traitement par palivizumab et les effets indésirables ont été surveillés à l'aide d'un registre d'observance dans un groupe d'environ 20 000 nourrissons. Parmi eux, 1250 nourrissons inclus ont reçu 6 injections, 183 ont reçu 7 injections, et 27 ont reçu soit 8 soit 9 injections. Les effets indésirables observés chez les patients après la sixième injection ou les suivantes ont été qualitativement et quantitativement similaires à ceux rapportés après les cinq premières injections.

Dans une étude de base de données, observationnelle, post-commercialisation, une faible augmentation de la fréquence d'asthme a été observée chez les prématurés ayant reçu du palivizumab; cependant, le lien de causalité est incertain.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Au cours des essais cliniques, trois enfants ont reçu une dose excessive, dépassant 15 mg/kg. Ces doses ont été de 20,25 mg/kg dans un cas, de 21,1 mg/kg dans un autre et de 22,27 mg/kg dans le dernier cas. Elles n'ont pas eu de conséquence sur le plan médical.

Depuis la mise sur le marché, des surdosages avec des doses allant jusqu'à 85 mg/kg ont été rapportés et, dans certains cas, les effets indésirables rapportés n'étaient pas différents de ceux observés avec la dose de 15 mg/kg (voir rubrique 4.8).

En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller tout signe ou symptôme de réactions ou d'effets indésirables et d'instaurer immédiatement un traitement symptomatique approprié.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : Sérums immunisants et immunoglobulines, Immunoglobulines spécifiques ; Code ATC : J06BB16

Le palivizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG_{1k}, dirigé contre un épitope du site antigénique A de la protéine de fusion du virus respiratoire syncytial (VRS). Cet anticorps monoclonal humanisé est composé de séquences d'anticorps humains (95%) et murins (5%). Il exerce une puissante activité neutralisante et d'inhibition de fusion vis-à-vis des variétés des sous-types des chaînes A et B du VRS.

Il a été démontré que les concentrations sériques de palivizumab d'environ 30 µg/ml réduisent de 99 % la réplication pulmonaire du VRS dans le modèle du rat du coton.

Etudes *in vitro* de l'activité antivirale

L'activité antivirale du palivizumab a été évaluée par un essai de microneutralisation dans lequel l'anticorps à concentrations croissantes a été incubé avec le VRS avant l'ajout à des cellules épithéliales humaines HEP-2. Après incubation pendant 4 à 5 jours, l'antigène du VRS a été mesuré à l'aide d'un dosage immunoenzymatique (ELISA). Le titre neutralisant (concentration efficace à 50 % [CE₅₀]) est exprimé comme la concentration d'anticorps nécessaire pour réduire de 50 % la détection de l'antigène du VRS par rapport aux cellules infectées par le virus et non traitées. Les valeurs CE₅₀ médianes observées avec le palivizumab étaient de respectivement 0,65 µg/ml (moyenne [écart type] = 0,75 [0,53] µg/ml ; n = 69, intervalle 0,07–2,89 µg/ml) et 0,28 µg/ml (moyenne [écart type] = 0,35 [0,23] µg/ml ; n = 35, intervalle 0,03–0,88 µg/ml) contre les isolats cliniques du VRS de type A et de type B. La majorité des isolats cliniques du VRS testés (n = 96) avaient été prélevés chez des sujets aux Etats-Unis.

Résistance

Le palivizumab se lie à une région très conservée du domaine extracellulaire de la protéine F mature du VRS, appelée site antigénique II ou site antigénique A, qui contient les acides aminés 262 à 275. Dans une analyse génotypique de 126 isolats cliniques prélevés chez 123 enfants en échec de l'immunoprophylaxie, il a été démontré que tous les mutants du VRS qui présentaient une résistance au palivizumab (n=8) contenaient des modifications d'acides aminés dans cette région de la protéine F. Il n'a pas été démontré que d'autres variations, polymorphiques ou non, de la séquence en dehors du site antigénique A sur la protéine F du VRS rendaient le VRS résistant à la neutralisation par le palivizumab. Au moins une des substitutions associées à la résistance au palivizumab, N262D, K272E/Q ou S275F/L, a été identifiée dans 8 isolats cliniques du VRS, conduisant à une fréquence de mutations liées à la résistance combinée de 6,3 % chez ces patients. Une analyse des données cliniques n'a pas révélé d'association entre les modifications de séquence du site antigénique A et la sévérité de l'infection par le VRS chez les enfants recevant une immunoprophylaxie par le palivizumab qui développent une infection respiratoire basse due au VRS. L'analyse de 254 isolats cliniques du VRS prélevés chez des sujets naïfs d'immunoprophylaxie a révélé des substitutions associées à la résistance au palivizumab dans deux isolats (un exprimant la substitution N262D et l'autre la substitution S275F), correspondant à une fréquence de mutations liées à la résistance de 0,79 %.

Immunogénicité

Des anticorps anti-palivizumab ont été observés chez approximativement 1 % des patients dans l'étude IMPact-RSV durant la première série d'injections. Cet effet a été transitoire, de faible titre, et a disparu malgré la poursuite du traitement (pendant les première et seconde saisons de l'épidémie), et n'a pas été détecté durant la seconde saison chez 55 sur 56 enfants (dont 2 avaient des titres d'anticorps durant la première saison). L'immunogénicité n'a pas été étudiée dans l'étude "cardiopathie congénitale". Les

anticorps anti-palivizumab ont été évalués au cours de quatre autres études incluant 4337 patients (il s'agissait d'enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et âgés de 6 mois ou moins, ou de 24 mois ou moins atteints de dysplasie broncho-pulmonaire ou d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique). Ces anticorps ont été observés chez 0%-1,5 % des patients à différents moments au cours de ces études. Aucun lien n'a été mis en évidence entre la présence d'anticorps et la survenue d'événements indésirables.

C'est pourquoi les réponses anticorps antimédicament spécifiques (ADA) semblent être sans aucune significativité clinique.

Etudes menées avec la formulation lyophilisée de palivizumab

Dans un essai contrôlé contre placebo de la prévention de l'infection à VRS (étude Impact-RSV) réalisé chez 1502 enfants à haut risque (1002 Synagis; 500 placebo), l'administration de 5 doses de 15 mg/kg injectées à un mois d'intervalle a réduit de 55% l'incidence des hospitalisations liées au VRS ($p < 0.001$).

Le taux d'hospitalisations liées au VRS dans le groupe placebo a été de 10.6 %. Sur cette base, la réduction du risque absolu est de 5.8 % ce qui signifie que le nombre nécessaire de traitements pour prévenir une hospitalisation est de 17.

La sévérité de l'infection à VRS chez les enfants hospitalisés malgré la prophylaxie par le palivizumab, n'a pas été affectée en terme ni de journées de séjour en unité de soins intensifs pour 100 enfants ni de jours de ventilation artificielle pour 100 enfants.

Un total de 222 enfants a été inclus dans deux études différentes pour évaluer la tolérance du palivizumab quand il est administré pendant une deuxième saison à VRS. Cent trois enfants (103) ont reçu des injections mensuelles de palivizumab pour la première fois, et 119 enfants ont reçu du palivizumab pendant deux saisons consécutives. Aucune différence entre les groupes concernant l'immunogénicité n'a été observée dans chacune des études. Toutefois, l'efficacité du palivizumab, administré aux patients au cours d'un deuxième traitement durant la saison à VRS suivante, n'a pas été formellement évaluée au cours d'un essai clinique réalisé avec cet objectif, aussi la pertinence de ces données en terme d'efficacité n'est pas connue.

Dans un essai clinique ouvert prospectif conçu pour évaluer la pharmacocinétique, la tolérance et l'immunogénicité après 7 injections de palivizumab pendant une seule saison à VRS, les données pharmacocinétiques ont montré que les taux moyens adéquats de palivizumab ont été atteints chez l'ensemble des 18 enfants inclus. Des taux faibles transitoires d'anticorps anti-palivizumab ont été observés chez un enfant après la seconde injection de palivizumab, ils sont devenus indétectables à la cinquième et septième dose.

Dans un essai clinique contrôlé versus placebo, mené chez 1287 patients âgés de moins de 24 mois atteints de cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique (groupe Synagis : 639 ; groupe placebo : 648), 5 doses mensuelles de 15 mg/kg de Synagis ont diminué les incidences d'hospitalisation pour VRS de 45% ($p = 0,003$) (Etude "cardiopathie congénitale"). Les groupes étaient équilibrés pour les patients cyanosés et non cyanosés. Le taux d'hospitalisation a été de 9,7% dans le groupe placebo et de 5,3% dans le groupe Synagis. Selon le critère de jugement secondaire d'efficacité, les résultats ont montré des réductions significatives dans le groupe Synagis par rapport au groupe placebo, en nombre de journées d'hospitalisation pour VRS (56% de réduction, $p = 0,03$) et en nombre de journées d'oxygénothérapie pour VRS (73% de réduction, $p = 0,014$) pour 100 enfants.

Une étude rétrospective observationnelle a été menée chez des jeunes enfants présentant une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique significatif comparant la survenue d'événements indésirables graves primaires (EIGP : infections, arythmies et mort) entre les enfants qui avaient reçu une prophylaxie par le Synagis ($n=1009$) et ceux qui n'en ont pas reçu ($n=1009$), appareillés en fonction de l'âge, du type de lésion cardiaque et de la chirurgie cardiaque corrective antérieure. L'incidence d'EIGP tel que les arythmies et la mort était similaire entre les enfants qui avaient reçu une prophylaxie et ceux sans. L'incidence d'EIGP tel que les infections était plus faible chez les enfants qui avaient reçu une prophylaxie comparé à ceux qui n'avaient pas reçu de prophylaxie.

Les résultats de l'étude indiquent qu'il n'y a pas de risque accru d'infections graves, d'arythmies graves ou de décès chez les enfants présentant une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique traités par Synagis par rapport aux enfants ne recevant pas de traitement prophylactique.

Etudes menées avec la formulation liquide de palivizumab

Deux études cliniques ont été menées pour comparer directement les formulations liquide et lyophilisée de palivizumab. Dans la première étude, les 153 nourrissons prématurés ont reçu les deux formulations dans un ordre différent. Dans la seconde étude, 211 et 202 nourrissons prématurés et enfants prématurés présentant une pathologie pulmonaire chronique ont reçu respectivement les formulations liquide et lyophilisée de palivizumab. Dans deux autres études, le palivizumab liquide a été utilisé comme comparateur actif (3 918 patients pédiatriques) afin d'évaluer un anticorps monoclonal expérimental pour la prophylaxie des infections à VRS graves chez des nourrissons et des enfants prématurés présentant une dysplasie bronchopulmonaire (BPD) ou une cardiopathie congénitale (CHD) avec retentissement hémodynamique (voir ci-dessous pour d'autres informations sur ces deux études). L'incidence globale et le profil des événements indésirables, les taux d'arrêt du médicament expérimental en raison d'EI et le nombre de décès rapportés dans ces études cliniques étaient concordants avec ceux observés pendant les programmes de développement clinique de la formulation lyophilisée. Aucun décès n'a été jugé comme étant lié au palivizumab et il n'a pas été identifié de nouveaux effets indésirables dans ces études.

Nourrissons prématurés et enfants présentant une pathologie pulmonaire chronique de prématurité (CLDP) : cette étude a été menée dans 347 centres en Amérique du Nord, dans l'Union européenne et dans 10 autres pays chez des enfants âgés de 24 mois et moins présentant une CLDP et des prématurés (nés à 35 semaines ou moins d'âge gestationnel) âgés de 6 mois ou moins lors de l'inclusion dans l'étude. Les patients présentant une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique étaient exclus de l'inclusion dans cette étude et ont été évalués dans une étude séparée. Dans cette étude, les patients ont été randomisés pour recevoir 5 injections mensuelles de 15 mg/kg de palivizumab en formulation liquide (N = 3306) utilisé comme comparateur actif d'un anticorps monoclonal expérimental (N = 3329). Les patients ont été suivis pendant 150 jours afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité. Au total, 98 % des patients recevant le palivizumab ont terminé l'étude et 97 % ont reçu les cinq injections. Le critère principal d'évaluation était l'incidence des hospitalisations liées au VRS. Des hospitalisations liées au VRS ont été rapportées chez 62 des 3306 patients (1,9 %) du groupe palivizumab. Le taux d'hospitalisations liées au VRS observé a été de 28/723 (3,9 %) chez les patients ayant un diagnostic de CLDP et de 34/2583 (1,3 %) chez les patients prématurés ne présentant pas de CLDP.

Étude 2 dans la CHD : cette étude a été menée dans 162 centres en Amérique du Nord, dans l'Union européenne et dans 4 autres pays pendant deux saisons d'infections à VRS chez des patients âgés de 24 mois ou moins présentant une CHD avec retentissement hémodynamique. Dans cette étude, les patients ont été randomisés pour recevoir 5 injections mensuelles de 15 mg/kg de palivizumab en formulation liquide (N = 612) utilisé comme comparateur actif d'un anticorps monoclonal expérimental (N = 624). Les patients ont été stratifiés en fonction de la malformation cardiaque (cyanogène versus autre) et ont été suivis pendant 150 jours afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité. Au total, 97 % des patients recevant le palivizumab ont terminé l'étude et 95 % ont reçu les cinq injections. Le critère principal d'évaluation était la synthèse des événements indésirables et des événements indésirables graves et le critère secondaire était l'incidence d'hospitalisations liées au VRS. L'incidence d'hospitalisations liées au VRS a été de 16 sur 612 (2,6 %) dans le groupe palivizumab.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Formulation lyophilisée de palivizumab

Dans des études menées chez des adultes volontaires, le palivizumab a présenté un profil pharmacocinétique comparable à celui d'une IgG₁ humaine en ce qui concerne le volume de distribution (moyenne : 57 ml/kg) et la demi-vie (18 jours en moyenne). Dans les études de prophylaxie menées chez les populations d'enfants prématurés et ceux atteints de dysplasie

bronchopulmonaire, la demi-vie moyenne de palivizumab a été de 20 jours et l'administration mensuelle de doses intramusculaires de 15 mg/kg a donné des concentrations sériques moyennes à 30 jours d'environ 40 µg/ml après la première injection, d'environ 60 µg/ml après la deuxième injection, d'environ 70 µg/ml après la troisième injection et la quatrième injection. Dans l'étude cardiopathie congénitale, des doses intramusculaires mensuelles de 15 mg/kg ont permis d'obtenir des concentrations sériques résiduelles 30 jours plus tard de 55 µg/ml après la première injection et d'environ 90 µg/ml après la quatrième injection.

Parmi les 139 enfants de l'essai cardiopathie congénitale traités par palivizumab ayant eu une circulation extra corporelle et pour lesquels les concentrations sériques de palivizumab avant et après la circulation extra corporelle étaient disponibles, la concentration moyenne sérique de palivizumab était d'environ 100 µg/ml avant la circulation extra corporelle, elle a diminué à 40 µg/ml après l'opération.

Formulation liquide de palivizumab

La pharmacocinétique et la sécurité des formulations liquide et lyophilisée de palivizumab après administration d'une dose de 15 mg/kg par voie intramusculaire ont été comparées dans une étude croisée menée chez 153 nourrissons prématurés âgés de 6 mois ou moins (nés à 35 semaines ou moins d'âge gestationnel). Les résultats de cette étude ont indiqué que les concentrations sériques résiduelles de palivizumab étaient similaires entre la formulation liquide et la formulation lyophilisée et la bioéquivalence des deux formulations a été démontrée.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les études de la toxicité d'une dose unique ont été réalisées chez le singe cynomolgus (dose maximale de 30 mg/kg), le lapin (dose maximale de 50 mg/kg) et le rat (dose maximale de 840 mg/kg). Aucune modification significative n'a été observée.

Les études réalisées chez des rongeurs n'ont révélé aucune indication d'amplification de la réplication du VRS ou d'augmentation des pathologies liées au VRS ou d'apparition de virus mutants échappant à l'action du palivizumab selon les conditions expérimentales choisies.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Histidine
Glycine
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler.
Conserver le flacon dans le carton afin de le protéger de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons à usage unique : contenance de 3 ml, clair, en verre incolore de type I muni d'un bouchon en chlorobutyl et d'une capsule « flip-off » contenant 0,5 ou 1 ml de solution injectable.

Boîte de 1.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ne pas mélanger les formulations liquide et lyophilisée du palivizumab.

Ne pas diluer le produit.

Ne pas agiter le flacon.

Les flacons de 0,5 et 1 ml contiennent un surplus de produit afin de permettre le prélèvement de 50 mg ou 100 mg respectivement.

Pour l'administration, retirer la languette du bouchon du flacon et nettoyer le bouchon avec de l'alcool à 70° ou un produit équivalent. Insérer l'aiguille dans le flacon et prélever dans la seringue un volume approprié de solution.

La solution injectable de palivizumab ne contient pas de conservateur, est à usage unique et doit être administrée immédiatement après avoir prélevé la dose avec la seringue.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Royaume Uni

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/99/117/003

EU/1/99/117/004

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

Date de la première autorisation : 13 août 1999

Date du dernier renouvellement : 13 août 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament : <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DU (DES) PRINCIPE(S) ACTIF (S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET >FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) DU (DES) PRINCIPE(S) ACTIF(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance (s) d'origine biologique

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
D-88397 Biberach an der Riss
Germany

AstraZeneca Pharmaceuticals Limited Partnership (AZPLP)
660 MedImmune Court / 633 Research Court, Frederick, Maryland,
USA

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

AbbVie S.r.l.
04011 Campoverde di Aprilia (LT)
Italie

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

50 mg, Emballage extérieur

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Synagis 50 mg poudre et solvant pour solution injectable

palivizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 50 mg de palivizumab, correspondant à 100 mg/ml après reconstitution comme recommandé.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également histidine, glycine et mannitol.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable.

Contenu :

1 flacon de Synagis 50 mg.

1 ampoule de 1 ml d'eau pour préparations injectables.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Reconstituer **lentement** avec 0,6 ml d'eau pour préparations injectables.

Faire tourner doucement. **Ne pas agiter**. Attendre 20 minutes.

Utiliser dans les 3 heures suivant la reconstitution.

Voie intramusculaire.

Flacon à usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans le carton afin de le protéger de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Royaume Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/99/117/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Synagis 50 mg, étiquette du flacon

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Synagis 50 mg, poudre pour solution injectable.
palivizumab
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

50 mg

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

100 mg, Emballage extérieur

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Synagis 100 mg poudre et solvant pour solution injectable
palivizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 100 mg de palivizumab, correspondant à 100 mg/ml après reconstitution comme recommandé.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également histidine, glycine et mannitol.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable
Contenu :
1 flacon de Synagis 100 mg.
1 ampoule de 1 ml d'eau pour préparations injectables.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Reconstituer **lentement** avec 1,0 ml d'eau pour préparations injectables.
Faire tourner doucement. **Ne pas agiter**. Attendre 20 minutes.
Utiliser dans les 3 heures suivant la reconstitution.

Voie intramusculaire.

Flacon à usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans le carton afin de le protéger de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Royaume Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/99/117/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Synagis 100 mg, étiquette du flacon

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Synagis 100 mg, poudre pour solution injectable.
palivizumab
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

100 mg

6. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Synagis – Etiquette du flacon d'eau pour préparations injectables

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant pour Synagis

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 ml d'eau pour préparation injectable

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Emballage extérieur du flacon de 0,5 ml
Emballage extérieur du flacon de 1 ml

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Synagis 100 mg/ml solution injectable
palivizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon de 0,5 ml contient 50 mg de palivizumab.
Chaque flacon de 1 ml contient 100 mg de palivizumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également histidine, glycine et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
50 mg/0,5ml
100 mg/1 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Ne pas agiter.

Voie intramusculaire.

Flacon à usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans le carton afin de le protéger de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Royaume Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/99/117/003
EU/1/99/117/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Synagis 100 mg/ml, solution injectable, flacon de 0,5 ml
Synagis 100 mg/ml, solution injectable, flacon de 1,0 ml

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Synagis 100 mg/ml, solution injectable.
palivizumab
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

50 mg/0,5 ml
100 mg/1 ml

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Synagis 50 mg, poudre et solvant pour solution injectable

Substance active: palivizumab

Veillez lire attentivement cette notice avant l'administration de ce médicament à votre enfant car elle contient des informations importantes pour vous et votre enfant.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si votre enfant présente un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Voir la rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Synagis et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant l'administration de Synagis à votre enfant
3. Comment Synagis sera-t-il administré à votre enfant
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Synagis
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Synagis et dans quel cas est-il utilisé

Synagis contient un principe actif appelé palivizumab qui est un anticorps agissant spécifiquement contre un virus appelé le virus respiratoire syncytial, VRS.

Votre enfant présente un haut risque de contracter une maladie provoquée par un virus appelé virus respiratoire syncytial (VRS).

Les enfants les plus susceptibles de contracter une infection à VRS sévère (enfants à haut risque) sont les nourrissons prématurés (nés à 35 semaines ou moins d'âge gestationnel) ou les nourrissons nés avec certains problèmes cardiaques ou pulmonaires.

Synagis est un médicament qui aide à protéger votre enfant contre la survenue d'une maladie à VRS sévère.

2. Quelles sont les informations à connaître avant l'administration de Synagis à votre enfant

Votre enfant ne doit pas recevoir Synagis

S'il est allergique au palivizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Les signes et les symptômes d'une réaction allergique peuvent inclure :

- une éruption cutanée sévère, urticaire, démangeaisons de la peau
- un gonflement des lèvres, de la langue, ou du visage
- un rétrécissement de la gorge, de la difficulté à avaler
- une respiration difficile, rapide ou irrégulière
- une couleur bleutée de la peau, des lèvres ou sous les ongles des doigts
- une faiblesse musculaire ou une hypotonie
- une baisse de la pression artérielle
- une insensibilité

Avertissements et précautions

Faites attention avec Synagis

- si votre enfant est souffrant. Parlez-en à votre médecin, car il peut être nécessaire d'ajourner l'administration de Synagis.
- si votre enfant présente des troubles de la coagulation car Synagis est habituellement injecté dans la cuisse.

Autres médicaments et Synagis

On ne connaît pas d'interactions de Synagis avec d'autres médicaments. Toutefois, avant de débiter le traitement par Synagis, informez votre médecin de tous les médicaments que prend votre enfant.

3. Comment Synagis sera-t-il administré à votre enfant

Avec quelle fréquence Synagis sera-t-il administré à votre enfant ?

Synagis doit être administré à votre enfant à la posologie de 15 mg/kg de poids corporel une fois par mois aussi longtemps que durera le risque d'infection à VRS. Pour une meilleure protection de votre enfant, il est nécessaire de demander l'avis de votre médecin pour savoir quand revenir en consultation pour l'administration des doses suivantes de Synagis.

Si votre enfant doit être opéré du cœur (chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle), il peut recevoir une dose supplémentaire de Synagis après l'opération. Votre enfant peut ensuite revenir aux injections initialement prévues.

Sous quelle forme votre enfant recevra-t-il Synagis ?

Synagis est administré à votre enfant par une injection pratiquée dans un muscle, généralement à la face antéro-externe de la cuisse.

Que devez-vous faire en cas d'omission d'une injection de Synagis ?

En cas d'omission d'une injection, vous devez contacter votre médecin le plus rapidement possible. Chaque injection de Synagis ne protège votre enfant que pendant un mois environ, au-delà d'un mois une nouvelle injection est nécessaire.

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Synagis peut causer des effets indésirables graves qui peuvent être :

- des réactions allergiques sévères, ces réactions peuvent engager le pronostic vital ou être fatales (voir « Votre enfant ne doit pas recevoir de Synagis » selon une liste de signes et de symptômes).
- des ecchymoses inhabituelles ou des groupes de minuscules taches rouges sur la peau.

Appelez votre médecin ou demandez de l'aide médicale immédiatement si votre enfant présente l'un des effets secondaires graves énumérés ci-dessus après avoir reçu une dose de Synagis.

Effets indésirables supplémentaires

Très fréquents (concernent au moins 1 utilisateur sur 10) :

- éruption cutanée

- fièvre

Fréquents (concernent 1 à 10 utilisateurs sur 100) :

- douleur, rougeur ou gonflement au niveau du site d'injection,
- pause respiratoire ou d'autres difficultés respiratoires,

Peu fréquents (concernent moins d'1 utilisateur sur 100) :

- convulsions
- urticaire

Déclaration des effets secondaires

Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Synagis

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur. (entre 2 °C et 8 °C)

A utiliser dans les 3 heures suivant la reconstitution.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans le carton afin de le protéger de la lumière.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Synagis

- La substance active est le palivizumab. 50 mg de palivizumab par flacon, correspondant à 100 mg/ml après reconstitution comme recommandé.
- Les autres composants sont :
 - pour la poudre : histidine, glycine et mannitol.
 - pour le solvant : eau pour préparations injectables.

Qu'est ce que Synagis et contenu de l'emballage extérieur

Synagis est présenté sous forme d'une poudre et d'un solvant pour solution injectable (50 mg de poudre dans le flacon) + 1 ml de solvant dans l'ampoule – boîte de 1.

Synagis est un agglomérat blanc à blanc cassé.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Royaume Uni

Fabricant

AbbVie S.r.l.
04011 Campoverde di Aprilia (LT)
Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВИ ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 9 1 384 09 10

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige

AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom

AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>

Pour écouter ou demander une copie de cette notice en < braille >, < gros caractère > ou < audio >, veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché.

Les informations suivantes concernent uniquement les professionnels de santé :

Instructions pour les administrateurs

Le flacon de 50 mg contient un surplus de produit afin de permettre le prélèvement de 50 mg après reconstitution en suivant les recommandations décrites ci-dessous.

Pour la reconstitution, retirer la languette du bouchon du flacon et nettoyer le bouchon en caoutchouc avec de l'alcool à 70° ou un produit équivalent.

Ajouter lentement 0,6 ml d'eau pour préparations injectables le long de la paroi interne du flacon pour minimiser la formation de mousse. Après avoir ajouté l'eau pour préparations injectables, pencher légèrement et faire tourner doucement le flacon pendant 30 secondes.

Ne pas agiter le flacon.

La solution de Palivizumab doit rester à la température ambiante pendant 20 minutes au moins, jusqu'à ce que la solution devienne limpide. Cette solution ne contient pas de conservateur et doit être administrée dans les 3 heures suivant sa préparation. Flacon à usage unique. Le reste du flacon doit être jeté après utilisation.

Après reconstitution selon les instructions, la concentration finale est de 100 mg/ml.

Le palivizumab ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou d'autres solvants que l'eau pour préparations injectables.

Le palivizumab est administré à raison d'une fois par mois par voie intramusculaire, de préférence à la face antéro-externe de la cuisse. Le muscle fessier ne doit pas être utilisé systématiquement comme site d'injection en raison du risque de lésion du nerf sciatique. L'injection doit être pratiquée selon les conditions habituelles d'asepsie. Les volumes à injecter supérieurs à 1 ml doivent être fractionnés en doses divisées.

Lors de l'utilisation de Palivizumab 100 mg/ml, le volume (exprimé en ml) de Palivizumab à administrer à des intervalles d'un mois = [poids du patient en kg] multiplié par 0,15.

Par exemple, pour un bébé de 3 kg, le calcul de la dose mensuelle de palivizumab correspond à :

$(3 \times 0,15) \text{ ml} = 0,45 \text{ ml}$ de palivizumab par mois

Notice : Information de l'utilisateur

Synagis 100 mg, poudre et solvant pour solution injectable

Substance active: palivizumab

Veillez lire attentivement cette notice avant l'administration de ce médicament à votre enfant car elle contient des informations importantes pour vous et votre enfant.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si votre enfant présente un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Synagis et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant l'administration de Synagis à votre enfant
3. Comment Synagis sera-t-il administré à votre enfant
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Synagis
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Synagis et dans quel cas est-il utilisé

Synagis contient un principe actif appelé palivizumab qui est un anticorps agissant spécifiquement contre un virus appelé le virus respiratoire syncytial, VRS.

Votre enfant présente un haut risque de contracter une maladie provoquée par un virus appelé virus respiratoire syncytial (VRS).

Les enfants les plus susceptibles de contracter une infection à VRS sévère (enfants à haut risque) sont les nourrissons prématurés (nés à 35 semaines ou moins d'âge gestationnel) ou les nourrissons nés avec certains problèmes cardiaques ou pulmonaires.

Synagis est un médicament qui aide à protéger votre enfant contre la survenue d'une maladie à VRS sévère.

2. Quelles sont les informations à connaître avant l'administration de Synagis à votre enfant

Votre enfant ne doit pas recevoir Synagis

S'il est allergique au palivizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Les signes et les symptômes d'une réaction allergique peuvent inclure :

- une éruption cutanée sévère, urticaire, démangeaisons de la peau
- un gonflement des lèvres, de la langue, ou du visage
- un rétrécissement de la gorge, de la difficulté à avaler
- une respiration difficile, rapide ou irrégulière
- une couleur bleutée de la peau, des lèvres ou sous les ongles des doigts
- une faiblesse musculaire ou une hypotonie
- une baisse de la pression artérielle
- une insensibilité

Avertissements et précautions

Faites attention avec Synagis

- si votre enfant est souffrant. Parlez-en à votre médecin, car il peut être nécessaire d'ajourner l'administration de Synagis.
- si votre enfant présente des troubles de la coagulation car Synagis est habituellement injecté dans la cuisse.

Autres médicaments et Synagis

On ne connaît pas d'interactions de Synagis avec d'autres médicaments. Toutefois, avant de débiter le traitement par Synagis, informez votre médecin de tous les médicaments que prend votre enfant.

3. Comment Synagis sera-t-il administré à votre enfant

Avec quelle fréquence Synagis sera-t-il administré à votre enfant ?

Synagis doit être administré à votre enfant à la posologie de 15 mg/kg de poids corporel une fois par mois aussi longtemps que durera le risque d'infection à VRS. Pour une meilleure protection de votre enfant, il est nécessaire de demander l'avis de votre médecin pour savoir quand revenir en consultation pour l'administration des doses suivantes de Synagis.

Si votre enfant doit être opéré du cœur (chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle), il peut recevoir une dose supplémentaire de Synagis après l'opération. Votre enfant peut ensuite revenir aux injections initialement prévues.

Sous quelle forme votre enfant recevra-t-il Synagis ?

Synagis est administré à votre enfant par une injection pratiquée dans un muscle, généralement à la face antéro-externe de la cuisse.

Que devez-vous faire en cas d'omission d'une injection de Synagis ?

En cas d'omission d'une injection, vous devez contacter votre médecin le plus rapidement possible. Chaque injection de Synagis ne protège votre enfant que pendant un mois environ, au-delà d'un mois une nouvelle injection est nécessaire.

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Synagis peut causer des effets indésirables graves qui peuvent être :

- des réactions allergiques sévères, ces réactions peuvent engager le pronostic vital ou être fatales (voir « Votre enfant ne doit pas recevoir de Synagis » selon une liste de signes et de symptômes).
- des ecchymoses inhabituelles ou des groupes de minuscules taches rouges sur la peau.

Appelez votre médecin ou demandez de l'aide médicale immédiatement si votre enfant présente l'un des effets secondaires graves énumérés ci-dessus après avoir reçu une dose de Synagis.

Effets indésirables supplémentaires

Très fréquents (concernent au moins 1 utilisateur sur 10) :

- éruption cutanée

- fièvre

Fréquents (concernent 1 à 10 utilisateurs sur 100) :

- douleur, rougeur ou gonflement au niveau du site d'injection
- pause respiratoire ou d'autres difficultés respiratoires

Peu fréquents (concernent moins d'1 utilisateur sur 100) :

- convulsions
- urticaire

Déclaration des effets secondaires

Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Synagis

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur. (entre 2 °C et 8 °C)

A utiliser dans les 3 heures suivant la reconstitution.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans le carton afin de le protéger de la lumière.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Synagis

- La substance active est le palivizumab. 100 mg de palivizumab par flacon, correspondant à 100 mg/ml après reconstitution comme recommandé.
- Les autres composants sont :
 - pour la poudre : histidine, glycine et mannitol.
 - pour le solvant : eau pour préparations injectables.

Qu'est ce que Synagis et contenu de l'emballage extérieur

Synagis est présenté sous forme d'une poudre et d'un solvant pour solution injectable (100 mg de poudre dans le flacon) + 1 ml de solvant dans l'ampoule – boîte de 1.

Synagis est un agglomérat blanc à blanc cassé.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Royaume Uni

Fabricant

AbbVie S.r.l.
04011 Campoverde di Aprilia (LT)
Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВИ ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 9 1 384 09 10

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige

AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

United Kingdom

AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>

Pour écouter ou demander une copie de cette notice en < braille >, < gros caractère > ou < audio >, veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché.

Les informations suivantes concernent uniquement les professionnels de santé :

Instructions pour les administrateurs

Le flacon de 100 mg contient un surplus de produit afin de permettre le prélèvement de 100 mg après reconstitution en suivant les recommandations décrites ci-dessous.

Pour la reconstitution, retirer la languette du bouchon du flacon et nettoyer le bouchon en caoutchouc avec de l'alcool à 70° ou un produit équivalent.

Ajouter lentement 1,0 ml d'eau pour préparations injectables le long de la paroi interne du flacon pour minimiser la formation de mousse. Après avoir ajouté l'eau pour préparations injectables, pencher légèrement et faire tourner doucement le flacon pendant 30 secondes.

Ne pas agiter le flacon.

La solution de Palivizumab doit rester à la température ambiante pendant 20 minutes au moins, jusqu'à ce que la solution devienne limpide. Cette solution ne contient pas de conservateur et doit être administrée dans les 3 heures suivant sa préparation. Flacon à usage unique. Le reste du flacon doit être jeté après utilisation.

Après reconstitution selon les instructions, la concentration finale est de 100 mg/ml.

Le palivizumab ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou d'autres solvants que l'eau pour préparations injectables.

Le palivizumab est administré à raison d'une fois par mois par voie intramusculaire, de préférence à la face antéro-externe de la cuisse. Le muscle fessier ne doit pas être utilisé systématiquement comme site d'injection en raison du risque de lésion du nerf sciatique. L'injection doit être pratiquée selon les conditions habituelles d'asepsie. Les volumes à injecter supérieurs à 1 ml doivent être fractionnés en doses divisées.

Lors de l'utilisation de Palivizumab 100 mg/ml, le volume (exprimé en ml) de Palivizumab à administrer à des intervalles d'un mois = [poids du patient en kg] multiplié par 0,15.

Par exemple, pour un bébé de 3 kg, le calcul de la dose mensuelle de palivizumab correspond à :

$(3 \times 0,15) \text{ ml} = 0,45 \text{ ml}$ de palivizumab par mois

Notice : Information de l'utilisateur

Synagis 100 mg/ml, solution injectable

Substance active: palivizumab

Veillez lire attentivement cette notice avant l'administration de ce médicament à votre enfant car elle contient des informations importantes pour vous et votre enfant.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si votre enfant présente un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Synagis et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant l'administration de Synagis à votre enfant
3. Comment Synagis sera-t-il administré à votre enfant
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Synagis
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Synagis et dans quel cas est-il utilisé

Synagis contient un principe actif appelé palivizumab qui est un anticorps agissant spécifiquement contre un virus appelé le virus respiratoire syncytial, VRS.

Votre enfant présente un haut risque de contracter une maladie provoquée par un virus appelé virus respiratoire syncytial (VRS).

Les enfants les plus susceptibles de contracter une infection à VRS sévère (enfants à haut risque) sont les nourrissons prématurés (nés à 35 semaines ou moins d'âge gestationnel) ou les nourrissons nés avec certains problèmes cardiaques ou pulmonaires.

Synagis est un médicament qui aide à protéger votre enfant contre la survenue d'une maladie à VRS sévère.

2. Quelles sont les informations à connaître avant l'administration de Synagis à votre enfant

Votre enfant ne doit pas recevoir Synagis

S'il est allergique au palivizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Les signes et les symptômes d'une réaction allergique peuvent inclure :

- une éruption cutanée sévère, urticaire, démangeaisons de la peau
- un gonflement des lèvres, de la langue, ou du visage
- un rétrécissement de la gorge, de la difficulté à avaler
- une respiration difficile, rapide ou irrégulière
- une couleur bleutée de la peau, des lèvres ou sous les ongles des doigts
- une faiblesse musculaire ou une hypotonie
- une baisse de la pression artérielle
- une insensibilité

Avertissements et précautions

Faites attention avec Synagis

- si votre enfant est souffrant. Parlez-en à votre médecin, car il peut être nécessaire d'ajourner l'administration de Synagis.
- si votre enfant présente des troubles de la coagulation car Synagis est habituellement injecté dans la cuisse.

Autres médicaments et Synagis

On ne connaît pas d'interactions de Synagis avec d'autres médicaments. Toutefois, avant de débiter le traitement par Synagis, informez votre médecin de tous les médicaments que prend votre enfant.

3. Comment Synagis sera-t-il administré à votre enfant

Avec quelle fréquence Synagis sera-t-il administré à votre enfant ?

Synagis doit être administré à votre enfant à la posologie de 15 mg/kg de poids corporel une fois par mois aussi longtemps que durera le risque d'infection à VRS. Pour une meilleure protection de votre enfant, il est nécessaire de demander l'avis de votre médecin pour savoir quand revenir en consultation pour l'administration des doses suivantes de Synagis.

Si votre enfant doit être opéré du cœur (chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle), il peut recevoir une dose supplémentaire de Synagis après l'opération. Votre enfant peut ensuite revenir aux injections initialement prévues.

Sous quelle forme votre enfant recevra-t-il Synagis ?

Synagis est administré à votre enfant par une injection pratiquée dans un muscle, généralement à la face antéro-externe de la cuisse.

Que devez-vous faire en cas d'omission d'une injection de Synagis ?

En cas d'omission d'une injection, vous devez contacter votre médecin le plus rapidement possible. Chaque injection de Synagis ne protège votre enfant que pendant un mois environ, au-delà d'un mois une nouvelle injection est nécessaire.

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Synagis peut causer des effets indésirables graves qui peuvent être :

- des réactions allergiques sévères, ces réactions peuvent engager le pronostic vital ou être fatales (voir « Votre enfant ne doit pas recevoir de Synagis » selon une liste de signes et de symptômes).
- des ecchymoses inhabituelles ou des groupes de minuscules taches rouges sur la peau.

Appelez votre médecin ou demandez de l'aide médicale immédiatement si votre enfant présente l'un des effets secondaires graves énumérés ci-dessus après avoir reçu une dose de Synagis.

Effets indésirables supplémentaires

Très fréquents (concernent au moins 1 utilisateur sur 10) :

- éruption cutanée

- fièvre

Fréquents (concernent 1 à 10 utilisateurs sur 100) :

- douleur, rougeur ou gonflement au niveau du site d'injection
- pause respiratoire ou d'autres difficultés respiratoires

Peu fréquents (concernent moins d'1 utilisateur sur 100) :

- convulsions
- urticaire

Déclaration des effets secondaires

Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Synagis

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans le carton afin de le protéger de la lumière.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Synagis

- La substance active est le palivizumab. 1 ml de Synagis solution injectable contient 100 mg de palivizumab.
- Chaque flacon de 0,5 ml contient 50 mg de palivizumab.
- Chaque flacon de 1 ml contient 100 mg de palivizumab.
- Les autres composants sont : histidine, glycine et eau pour préparations injectables.

Qu'est ce que Synagis et contenu de l'emballage extérieur

Synagis solution injectable est une solution claire à légèrement opalescente et est disponible en flacons de 0,5 ml ou de 1 ml.

Boîte de 1.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Royaume Uni

Fabricant

AbbVie S.r.l.
04011 Campoverde di Aprilia (LT)
Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 9 1 384 09 10

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige

AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

United Kingdom

AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>

Pour écouter ou demander une copie de cette notice en < braille >, < gros caractère > ou < audio >, veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché.

Les informations suivantes concernent uniquement les professionnels de santé :

Instructions pour les administrateurs

Le palivizumab ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou d'autres solvants.

Les flacons de 0,5 ml et de 1 ml contiennent un surplus de produit afin de permettre le prélèvement de 50 mg ou 100 mg respectivement.

Ne pas diluer le produit.

Ne pas agiter le flacon.

Pour l'administration, retirer la languette du bouchon du flacon et nettoyer le bouchon avec de l'alcool à 70° ou un produit équivalent. Insérer l'aiguille dans le flacon et prélever dans la seringue un volume approprié de solution. La solution injectable de palivizumab ne contient pas de conservateur, est à usage unique et doit être administrée immédiatement après avoir prélevé la dose avec la seringue. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Le palivizumab est administré à raison d'une fois par mois par voie intramusculaire, de préférence à la face antéro-externe de la cuisse. Le muscle fessier ne doit pas être utilisé systématiquement comme site d'injection en raison du risque de lésion du nerf sciatique. L'injection doit être pratiquée selon les conditions habituelles d'asepsie. Les volumes à injecter supérieurs à 1 ml doivent être fractionnés en doses divisées.

Lors de l'utilisation de Palivizumab 100 mg/ml, le volume (exprimé en ml) de Palivizumab à administrer à des intervalles d'un mois = [poids du patient en kg] multiplié par 0,15.

Par exemple, pour un bébé de 3 kg, le calcul de la dose mensuelle de palivizumab correspond à :

$(3 \times 0,15) \text{ ml} = 0,45 \text{ ml}$ de palivizumab par mois.