

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **CINQAIR^{MC}**

Reslizumab
Concentré pour solution pour perfusion intraveineuse

Flacon de 10 mg/mL

Classe thérapeutique
Inhibiteur de l'interleukine-5

Distribué par :
Teva Canada Limitée
Toronto (Ontario) M1B 2K9

Date de rédaction :
16 mars 2017

Fabriqué pour :
Teva Canada Innovation
Montréal (Québec) H2Z 1S8

Numéro de contrôle de la présentation : 202064

CINQAIR^{MC} est une marque de commerce de Cephalon Inc., membre du groupe Teva, utilisée sous licence.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	10
SURDOSAGE.....	12
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	12
CONSERVATION ET STABILITÉ	15
PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	15
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	16
ÉTUDES CLINIQUES	18
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	24
TOXICOLOGIE	24
RÉFÉRENCES	25
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	26

Pr CINQAIR^{MC}

Reslizumab

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Formes posologiques/Teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Intraveineuse (perfusion)	Concentré pour solution pour perfusion 100 mg par flacon de 10 mL	Saccharose, sodium <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

DESCRIPTION

CINQAIR^{MC} (reslizumab) est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG4 κ (immunoglobuline G) qui se lie à l'interleukine 5 (IL-5) humaine. Le poids moléculaire du reslizumab est d'environ 147 kDa. Le reslizumab est produit au moyen de la technique de recombinaison de l'ADN, par un système d'expression dans une lignée de cellules mammaliennes.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

CINQAIR (reslizumab) est indiqué comme appoint au traitement de l'asthme éosinophile sévère chez l'adulte :

- dont l'asthme n'est pas bien maîtrisé malgré l'administration de corticostéroïdes pour inhalation en doses intermédiaires ou élevées et d'un ou de plusieurs autres antiasthmatiques d'appoint (p. ex., bêta₂-agoniste à longue durée d'action [BALA]), et
- dont le sang contient ≥ 400 granulocytes éosinophiles par μL au début du traitement.

CINQAIR n'est pas indiqué pour traiter d'autres affections éosinophiles ni pour soulager le bronchospasme aigu ou l'état de mal asthmatique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

CINQAIR (reslizumab) doit être administré par un professionnel de la santé qualifié, expérimenté dans la surveillance des signes et des symptômes d'hypersensibilité aux agents biologiques et prêt à traiter l'anaphylaxie pouvant menacer la vie (voir MISES EN GARDE ET

PRÉCAUTIONS, encadré Mises en garde et précautions importantes, Anaphylaxie et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Enfants (< 18 ans)

CINQAIR n'est pas indiqué chez les patients âgés de moins de 18 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants).

Personnes âgées (> 65 ans)

Il existe peu de données sur l'emploi de CINQAIR chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées; Pharmacocinétique, Populations particulières).

CONTRE-INDICATIONS

CINQAIR (reslizumab) est contre-indiqué en présence d'une hypersensibilité connue au reslizumab ou à tout ingrédient entrant dans la composition de ce produit (voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Des cas d'anaphylaxie sont survenus durant l'emploi de CINQAIR dans le cadre d'études comparatives portant sur l'asthme. Ces réactions sont survenues dans certains cas dès l'administration de la deuxième dose de CINQAIR (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Anaphylaxie, et EFFETS INDÉSIRABLES).

Il faut mettre le patient en observation durant une période suffisante pendant et après la perfusion de CINQAIR; les professionnels de la santé doivent être prêts à intervenir en cas d'anaphylaxie pouvant menacer la vie. La perfusion de CINQAIR doit cesser immédiatement en présence de signes et de de symptômes d'anaphylaxie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Généralités

CINQAIR (reslizumab) n'est pas indiqué dans le traitement du bronchospasme aigu ou de l'état de mal asthmatique. Le patient doit consulter un médecin si son asthme n'est toujours pas bien maîtrisé ou s'aggrave après la mise en route du traitement par CINQAIR.

Anaphylaxie

Des cas d'anaphylaxie ont été rapportés chez 0,19 % (3/1611) des patients atteints d'asthme durant l'emploi de CINQAIR (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Ces réactions sont survenues pendant la perfusion ou moins de 20 minutes après celle-ci, et, dans certains cas, dès l'administration de la deuxième dose. Elles se sont manifestées notamment par de la dyspnée, une baisse de la saturation du sang en oxygène, une respiration sifflante, des vomissements et une atteinte des muqueuses incluant l'urticaire. Dans les trois cas rapportés, CINQAIR a été abandonné.

L'anaphylaxie peut menacer la vie. CINQAIR doit être administré par un professionnel de la santé prêt à intervenir en cas d'anaphylaxie. Il faut surveiller l'état du patient pendant la perfusion de CINQAIR et durant une période appropriée par la suite. En cas de réaction anaphylactique, cesser la perfusion immédiatement et prodiguer les soins médicaux appropriés.

En présence de réaction allergique grave au reslizumab ou à n'importe lequel des excipients entrant dans la composition de CINQAIR, il faut abandonner cet agent (voir CONTRE-INDICATIONS).

Teva a établi le programme de soutien Solutions partagées[®] afin de faciliter l'administration de CINQAIR. Ce programme est offert partout au Canada par des professionnels de la santé qualifiés spécialement formés pour administrer CINQAIR. On peut se renseigner sur ce programme en appelant Teva Canada Innovation, au 1-855-514-8382.

Réduction de la dose de corticostéroïde

Aucune étude clinique n'a visé à évaluer la réduction de la dose d'entretien de corticostéroïdes durant l'emploi de CINQAIR. Il ne faut pas abandonner subitement les corticostéroïdes pris par voie générale ou par inhalation à la mise en route du traitement par CINQAIR. S'il est approprié de réduire la dose de corticostéroïdes, il faut le faire graduellement et sous la supervision d'un médecin. La réduction de la dose de corticostéroïdes peut donner lieu à des symptômes de sevrage généraux et/ou révéler un état qui était supprimé par la corticothérapie générale.

Infection parasitaire (helminthose)

La réaction immunitaire à certains types d'infection parasitaire peut comporter la production de granulocytes éosinophiles. Aucun patient atteint d'infection parasitaire confirmée n'a été admis aux études cliniques. On ignore si CINQAIR influe sur la réponse immunitaire aux infections parasitaires. Il faut traiter toute helminthose préexistante avant d'entreprendre le traitement par CINQAIR. Si une infection parasitaire est acquise durant le traitement par CINQAIR et résiste au traitement antihelminthique, il faut suspendre la perfusion de CINQAIR jusqu'à la suppression de l'infection.

Populations particulières

Femmes enceintes

Aucune étude n'a porté sur l'emploi de CINQAIR chez la femme enceinte (voir TOXICOLOGIE). Les anticorps monoclonaux traversent la barrière placentaire de manière linéaire à mesure que la grossesse avance; il est donc probable que les effets éventuels sur le fœtus soient plus importants durant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse.

CINQAIR ne doit être administré à la femme enceinte que si les bienfaits attendus chez la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus. Il faut recommander aux patientes de consulter leur médecin si elles tombent enceintes ou prévoient le devenir pendant le traitement par CINQAIR et jusqu'à 5 mois après l'arrêt du traitement.

Femmes qui allaitent

On ignore si le reslizumab passe dans le lait maternel, et on n'en connaît pas les effets chez le nourrisson et sur la lactation (voir TOXICOLOGIE). Il faut peser, d'une part, les bienfaits de l'allaitement pour le développement et la santé de l'enfant et la nécessité clinique du traitement pour la mère et, d'autre part, tout éventuel effet indésirable que CINQAIR pourrait occasionner chez le nourrisson ou la mère qui allaite (voir TOXICOLOGIE).

Fertilité

On ne dispose d'aucune donnée sur l'effet de CINQAIR sur la fertilité humaine. Les données non cliniques existantes n'incitent pas à penser que le reslizumab nuise à la fécondité (voir TOXICOLOGIE).

Enfants (< 18 ans)

CINQAIR n'est pas indiqué chez les patients âgés de moins de 18 ans. Il existe peu de données cliniques sur l'emploi de CINQAIR chez le jeune patient asthmatique ayant entre 12 et 18 ans, car seulement 39 patients de ce groupe d'âge ont participé aux études comparatives portant sur l'emploi du reslizumab en présence d'asthme.

L'innocuité et l'efficacité de CINQAIR n'ont pas été étudiées chez l'enfant de moins de 12 ans.

Personnes âgées (> 65 ans)

L'emploi de CINQAIR a été évalué chez 122 patients âgés d'au moins 65 ans et atteints d'asthme, dans le cadre de deux études d'une durée de 52 semaines axées sur les exacerbations et de deux études de 16 semaines axées sur la fonction respiratoire. D'après les données existantes, il n'est pas nécessaire de modifier la dose de CINQAIR chez le patient âgé (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières, Âge, sexe et race / ethnicité).

Insuffisance hépatique

L'emploi de CINQAIR n'a pas été étudié en présence d'insuffisance hépatique (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Insuffisance rénale

L'emploi de CINQAIR n'a pas été étudié de manière exhaustive en présence d'insuffisance rénale grave ou terminale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Dans l'ensemble, 2195 sujets ont reçu au moins 1 dose de CINQAIR. Les données exposées ci-dessous décrivent l'exposition à CINQAIR chez 1611 patients atteints d'asthme, dont 1120 ont été exposés à ce produit jusqu'à 16 semaines, 1006, pendant au moins 6 mois, 759, pendant au moins 1 an et 237, pendant plus de 2 ans.

Ces données sur l'innocuité de CINQAIR sont tirées d'essais contrôlés par placebo axés sur l'asthme d'une durée allant de 15 à 52 semaines (n = 1131) et d'un essai mené en mode ouvert chez 480 patients qui étaient exposés à CINQAIR pour la première fois après avoir reçu un placebo. La dose administrée à 1596 des 1611 patients était de 3 mg/kg, et 1028 de ces personnes participaient aux essais contrôlés par placebo. Les participants à ces essais avaient entre 12 et moins de 76 ans, 62 % d'entre eux étaient de sexe féminin et 73 % étaient de race blanche.

Durant les essais cliniques comparatifs, la fréquence d'abandon du traitement motivée par des effets indésirables a été de 5 % dans les groupes recevant CINQAIR (3 mg/kg) ou le placebo. Les réactions anaphylactiques ont été l'effet indésirable menant à l'abandon du traitement observé le plus souvent; elles ont touché 3 des 1028 sujets (< 1 %) qui recevaient CINQAIR à raison de 3 mg/kg.

Aucun effet indésirable n'a touché plus de 1 % des membres des groupes de traitement. Les effets indésirables survenus chez moins de 1 % des patients étaient l'anaphylaxie et la myalgie (voir **Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (< 1 %)**).

Effets indésirables observés au cours des études cliniques

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

Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (< 1 %)

Des cas de réaction anaphylactique constituant une réaction grave, jugée liée à l'emploi de CINQAIR, ont été rapportés chez 0,19 % (3/1611) des patients atteints d'asthme. Tous ces cas sont survenus durant les essais comparatifs axés sur l'asthme d'une durée atteignant 52 semaines. Ces réactions sont survenues pendant ou peu de temps après les deuxième et douzième perfusions de CINQAIR, et elles ont cédé complètement au traitement sans laisser de séquelle. Elles se sont manifestées notamment par une dyspnée, une baisse de la saturation du sang en oxygène, des vomissements et une atteinte cutanée ou muqueuse incluant l'urticaire. On n'a isolé aucun anticorps dirigé contre le reslizumab chez les sujets touchés. Comme les manifestations de l'anaphylaxie, d'autres réactions allergiques et des réactions à la perfusion se ressemblent, il n'a pas toujours été possible de distinguer ces diverses réactions les unes des autres (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

La myalgie a touché moins de 1 % (10/1028) des patients recevant CINQAIR à raison de 3 mg/kg et moins de 1 % (4/730) de ceux qui recevaient le placebo.

Effets indésirables observés au cours des études cliniques, quel que soit le lien de causalité

Le Tableau 1 résume les effets indésirables classés par système, appareil ou organe observés chez les patients atteints d'asthme recevant CINQAIR à raison de 3 mg/kg toutes les 4 semaines au cours des essais cliniques comparatifs, peu importe le lien de cause à effet.

Tableau 1 Effets indésirables (EI), par système, appareil ou organe et par groupes de traitement, peu importe le lien de causalité, survenus durant les études contrôlées par placebo axées sur l'asthme

Catégorie d'organe, de système ou d'appareil (terminologie MedDRA)	Nombre de patients (%)	
	Placebo (N = 730)	CINQAIR ^{MC} 3 mg/kg (N = 1028)
Nombre de patients ayant eu au moins 1 EI	589 (81)	690 (67)
Troubles sanguins et lymphatiques	17 (2)	14 (1)
Troubles cardiaques	37 (5)	18 (2)
Troubles congénitaux, familiaux et génétiques	1 (< 1)	1 (< 1)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	11 (2)	16 (2)
Troubles endocriniens	2 (< 1)	3 (< 1)
Troubles oculaires	25 (3)	19 (2)
Troubles gastro-intestinaux	108 (15)	109 (11)
Troubles généraux et réactions au point d'administration	80 (11)	77 (7)
Troubles hépatobiliaires	5 (< 1)	5 (< 1)
Troubles du système immunitaire	16 (2)	17 (2)
Infections et infestations	386 (53)	420 (41)
Lésion, intoxication et complications d'interventions	62 (8)	69 (7)
Anomalies des résultats d'examen	59 (8)	73 (7)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	33 (5)	37 (4)
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif	83 (11)	106 (10)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	4 (< 1)	13 (1)
Troubles du système nerveux	113 (15)	123 (12)
Troubles psychiatriques	21 (3)	21 (2)
Troubles du rein et des voies urinaires	13 (2)	12 (1)
Troubles de l'appareil génital et des seins	12 (2)	7 (< 1)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	352 (48)	320 (31)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	70 (10)	71 (7)
Troubles vasculaires	19 (3)	32 (3)

MedDRA= dictionnaire de terminologie médicale à l'intention des activités de réglementation

Les effets indésirables rapportés le plus souvent (> 5 %) durant l'ensemble des études cliniques menées par le promoteur (n = 2187, incluant des études portant sur d'autres affections que l'asthme et des études non comparatives) ont été les suivants : asthme, dorsalgie, bronchite, toux, céphalées, grippe, rhinopharyngite, douleur oropharyngée, rhinite allergique, sinusite et infection des voies respiratoires supérieures.

Durant les études contrôlées par placebo axées sur l'asthme, ces effets indésirables ont été moins fréquents dans les groupes recevant le placebo plutôt que CINQAIR ou de fréquence comparable.

Néoplasies

Pendant les essais contrôlés par placebo, au moins 1 tumeur maligne est apparue chez 6 (< 1 %) des 1028 patients recevant CINQAIR à raison de 3 mg/kg et 2 (< 1 %) des 730 sujets recevant le placebo. Au cours de l'étude ouverte de longue durée, au moins 1 tumeur maligne s'est formée chez 15 (1 %) des 1051 patients recevant CINQAIR à raison de 3 mg/kg. Dans l'ensemble, rien dans les données n'indique qu'il existe un lien entre l'emploi de CINQAIR et le risque de néoplasie.

Immunogénicité

Pendant les études contrôlées par placebo de phase III d'une durée allant de 16 à 52 semaines, on a détecté de faibles titres souvent transitoires d'anticorps anti-reslizumab chez 53 (5 %) des 983 patients atteints d'asthme qui recevaient CINQAIR à raison de 3 mg/kg (voir Pharmacologie clinique). Au cours d'un volet de prolongation ouvert de phase III, on a détecté de faibles titres souvent transitoires d'anticorps anti-reslizumab chez 49 (5 %) des 1014 patients atteints d'asthme qui avaient reçu CINQAIR à raison de 3 mg/kg durant une période atteignant 36 mois. Les anticorps anti-reslizumab ne semblent pas avoir d'effet sur l'exposition générale au reslizumab. Ces anticorps n'ont pas eu d'effet sur les propriétés pharmacodynamiques, l'efficacité ou l'innocuité cliniques du reslizumab.

Ces données illustrent le pourcentage de patients chez qui la formation d'anticorps dirigés contre le reslizumab a été confirmée grâce à des épreuves spécifiques. La fréquence observée de positivité pour ces anticorps dépend beaucoup de plusieurs facteurs, notamment la sensibilité, la spécificité et les caractéristiques méthodologiques de l'épreuve, la manipulation et le moment du prélèvement de l'échantillon, les autres traitements médicamenteux en cours et l'état sous-jacent du patient. C'est pourquoi la comparaison des fréquences de formation des anticorps anti-reslizumab et d'anticorps dirigés contre d'autres produits n'aurait pas de sens et pourrait mener à des conclusions erronées.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude n'a formellement porté sur les interactions mettant CINQAIR (reslizumab) en jeu avec d'autres médicaments (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

L'emploi de CINQAIR n'a pas été étudié chez des patients qui avaient reçu des vaccins vivants. Éviter d'administrer des vaccins vivants à tout patient qui reçoit CINQAIR.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

CINQAIR (reslizumab) s'administre uniquement par perfusion (voie i.v.). **Ne pas administrer en injection rapide ou en bolus i.v.**

Généralités

CINQAIR doit être administré par un professionnel de la santé qualifié, expérimenté dans la surveillance des signes et des symptômes d'hypersensibilité aux agents biologiques et prêt à traiter l'anaphylaxie pouvant menacer la vie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie recommandée s'établit à 3 mg/kg de CINQAIR toutes les 4 semaines. CINQAIR doit être administré par perfusion de 20 à 50 minutes. En présence de réaction allergique grave, il faut cesser la perfusion immédiatement (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Enfants (< 18 ans)

CINQAIR n'est pas indiqué chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Personnes âgées (> 65 ans)

Il n'est pas nécessaire de modifier la dose de CINQAIR chez le patient âgé (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières).

Insuffisance hépatique

L'emploi de CINQAIR n'a pas été étudié en présence d'insuffisance hépatique. Par conséquent, aucune posologie précise ne peut être recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie en présence d'insuffisance rénale légère ou modérée. L'emploi de CINQAIR n'a pas été étudié de manière exhaustive en présence d'insuffisance rénale grave ou terminale. Par conséquent, aucune posologie précise ne peut être recommandée chez le patient atteint d'insuffisance rénale grave ou terminale (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Dose oubliée

Si une perfusion de CINQAIR n'est pas réalisée à la date prévue, elle doit être administrée dès que possible, à la dose et suivant la fréquence d'administration indiquées. Il ne faut pas doubler la dose pour compenser la dose oubliée.

Administration

CINQAIR est une solution pour perfusion offerte en flacon à usage unique qui doit être préparée par un professionnel de la santé dans des conditions d'asepsie, comme suit :

Préparation de la perfusion

1. Retirer CINQAIR du réfrigérateur. Ne pas agiter pour éviter la formation de mousse.
2. Avant l'administration, il faut examiner les produits pour usage parentéral pour déceler la présence de particules ou une altération de la couleur. La solution CINQAIR est un liquide transparent, légèrement trouble ou opalescent, incolore, jaune pâle ou jaune. Comme le reslizumab est une protéine, la solution peut contenir des particules protéiques amorphes d'aspect translucide ou blanc, dont certaines peuvent être de nature fibreuse. Il n'est pas inhabituel que les solutions protéiques aient un tel aspect. Ne jamais administrer de solution dont la couleur est altérée ou qui contient des particules étrangères.
3. Prélever le volume approprié de CINQAIR du ou des flacons pour obtenir la dose recommandée compte tenu du poids du patient. CINQAIR ne contient aucun agent de conservation. Jeter toute portion inutilisée.
4. Injecter le contenu de la seringue lentement dans un sac pour perfusion contenant 50 mL de soluté physiologique stérile à 0,9 %. Important : injecter lentement le contenu de la seringue pour réduire au minimum la formation de mousse. Retourner délicatement le sac pour mélanger la solution. Ne pas mélanger ni diluer avec d'autres médicaments.
5. Il est recommandé d'administrer la solution immédiatement après sa préparation. Si elle n'est pas administrée immédiatement, la solution CINQAIR peut être conservée au réfrigérateur, à une température se situant entre 2 et 8 °C, ou à la température ambiante, à une température ne dépassant pas 25 °C, à l'abri de la lumière, jusqu'à concurrence de 16 heures. **La solution CINQAIR doit être administrée dans les 16 heures suivant sa préparation.**
6. CINQAIR est compatible avec les sacs pour perfusion en polychlorure de vinyle (PVC) ou en polyoléfine.

Instructions d'administration

1. Si elle a été réfrigérée, laisser la solution CINQAIR diluée atteindre la température ambiante avant de l'administrer.
2. La solution CINQAIR diluée doit être administrée par perfusion sur une période de 20 à 50 minutes. La durée de la perfusion peut varier avec le volume total à administrer, qui dépend du poids du patient. Utiliser un dispositif pour perfusion pourvu d'un filtre intégré stérile, apyrogène et à faible liaison aux protéines (pores de 0,22 µm).
3. CINQAIR doit être administré par un professionnel de la santé prêt à intervenir en cas d'anaphylaxie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Il faut informer le patient sur les manifestations de réaction allergique grave.
4. Ne jamais administrer CINQAIR en même temps et dans la même tubulure que d'autres médicaments. La compatibilité physique ou biochimique de CINQAIR et d'autres agents n'a pas été évaluée.
5. Tenir le patient en observation pendant toute la durée de la perfusion et durant une période appropriée après celle-ci.

6. À la fin de la perfusion, rincer la tubulure avec du soluté physiologique stérile à 0,9 % pour assurer l'administration de la dose entière.
7. CINQAIR est compatible avec les filtres intégrés et à faible liaison aux protéines en polyéthersulfone (PES), en polyfluorure de vinylidène (PVDF), en nylon ou en acétate de cellulose.

SURDOSAGE

La plus forte dose de CINQAIR étudiée durant les essais cliniques était de 3 mg/kg. La dose maximale tolérée n'a pas été établie. D'après les rapports, la plus forte dose unique administrée par voie i.v. est de 12,1 mg/kg et n'a pas suscité d'inquiétude sur le plan de l'innocuité. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller l'état du patient pour détecter tout signe ou symptôme d'effet indésirable, et de traiter les symptômes de manière appropriée.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le reslizumab est un antagoniste (immunoglobuline G4 à chaîne kappa) de l'interleukine 5 (IL-5). En se liant à l'IL-5 (constante de dissociation K_d de 81 pM), le reslizumab empêche cette glycoprotéine de se fixer à la chaîne alpha de son récepteur exprimé à la surface des granulocytes éosinophiles; il s'ensuit une baisse de la production et de la survie des granulocytes éosinophiles. L'inflammation, qui met en jeu plusieurs types de cellules (p. ex., mastocytes, granulocytes éosinophiles et neutrophiles, macrophages et lymphocytes) et de médiateurs (p. ex., histamine, éicosanoïdes, leucotriènes, cytokines) jouerait un rôle important dans la pathogenèse de l'asthme. La réduction de l'inflammation éosinophile pourrait contribuer grandement à l'effet thérapeutique du reslizumab sur l'asthme éosinophile sévère; toutefois, le mode d'action précis du reslizumab n'a pas été catégoriquement établi en présence d'asthme.

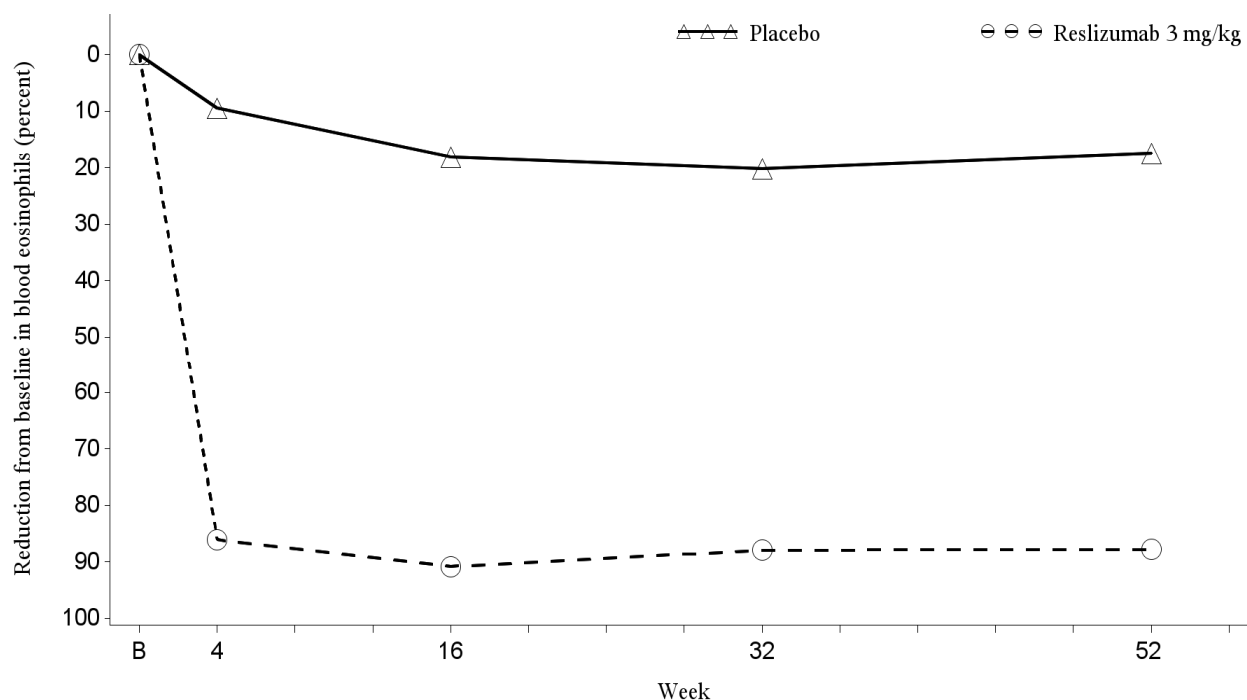
Pharmacodynamie

Durant les études cliniques portant sur CINQAIR (3 mg/kg), la perfusion de la première dose a entraîné une baisse du nombre de granulocytes éosinophiles sanguins qui a été soutenue durant les 52 semaines de traitement sans que l'on n'observe de signe de tachyphylaxie. La Figure 1 illustre l'effet thérapeutique du reslizumab administré à raison de 3 mg/kg à des patients atteints d'asthme dans le cadre de l'étude I. Le nombre moyen de granulocytes éosinophiles, qui s'établissait respectivement à 624 et 696 cellules par μL de sang chez les 244 sujets témoins et les 245 sujets traités au début du traitement, avait baissé de 21 % et 92 % pour passer à 496 ($n = 211$) et 55 cellules par μL ($n = 212$) à la 52^e semaine. À l'évaluation menée 90 jours après la fin du traitement chez 35 sujets qui avaient reçu CINQAIR, le nombre de granulocytes éosinophiles avait commencé à remonter pour s'établir à 480 cellules/ μL .

La baisse du nombre de granulocytes éosinophiles sanguins était liée à la concentration sérique de reslizumab. Plus la concentration sérique du reslizumab était élevée, plus le nombre de granulocytes éosinophiles baissait.

La formation d'anticorps anti-reslizumab durant le traitement n'a pas eu d'effet sur la réduction de l'éosinophilie sanguine attribuée au reslizumab (voir EFFETS INDÉSIRABLES, *Immunogénicité*).

Figure 1. Réduction procentuelle du nombre de granulocytes éosinophiles sanguins depuis le début de l'étude I, par groupe de traitement – Patients répartis de façon aléatoire



Reduction from baseline in Blood Eosinophil (percent) : Réduction procentuelle du nombre initial de granulocytes éosinophiles sanguins
Week : Semaines écoulées

Pharmacocinétique

Le comportement pharmacocinétique du reslizumab a été caractérisé chez 130 adultes sains, 438 adultes atteints d'asthme et 206 patients atteints d'autres affections. Les caractéristiques pharmacocinétiques du reslizumab étaient comparables dans tous ces groupes de sujets. L'exposition maximale et globale variait d'environ 20 à 30 % entre sujets.

En règle générale, la concentration sérique maximale a été atteinte à la fin de la perfusion. Le déclin de la concentration sérique du reslizumab a été généralement biphasique. La perfusion de plusieurs doses entraîne une accumulation de reslizumab, comme en témoignait la concentration sérique plus élevée d'environ 1,5 à 1,9 fois.

La formation d'anticorps anti-reslizumab durant le traitement n'a pas semblé avoir d'effet sur l'exposition générale au reslizumab.

Distribution

Le volume de distribution du reslizumab, d'environ 5 L, incite à penser que cet agent se distribue très peu dans les tissus extravasculaires.

Métabolisme

Comme c'est le cas pour d'autres anticorps monoclonaux, le reslizumab serait transformé en petits peptides et acides aminés par protéolyse enzymatique. Puisque le reslizumab se fixe à une cible soluble, il devrait être éliminé de façon linéaire par un processus sans lien avec sa cible.

Élimination

Le reslizumab est éliminé à raison d'environ 7 mL/h. La demi-vie du reslizumab est d'environ 24 jours.

Populations particulières

Aucune étude n'a porté formellement sur l'effet de l'âge, du sexe, de la race ou du poids des patients, ni sur l'effet de l'insuffisance rénale ou hépatique, sur le comportement pharmacocinétique du reslizumab. L'effet de ces facteurs a été évalué dans le cadre des analyses pharmacocinétiques menées dans des populations de patients.

Âge, sexe et race / ethnicité

D'après les résultats des analyses pharmacocinétiques menées dans des populations de patients, l'âge, le sexe et l'origine raciale ou ethnique des patients n'ont pas d'effet notable sur le comportement pharmacocinétique du reslizumab.

Insuffisance hépatique

L'emploi de CINQAIR n'a pas été étudié en présence d'insuffisance hépatique. Dans le cadre des analyses pharmacocinétiques de populations, les taux des enzymes hépatiques de la plupart (n = 766; environ 95 %) des sujets étaient normaux ou légèrement élevés (bilirubinémie totale comprise entre la limite supérieure de la normale [LSN] et 1,5 fois la LSN, OU taux d'ASAT supérieur à la LSN et bilirubinémie totale égale ou inférieure à la LSN; n = 35; environ 4 %). Le comportement pharmacocinétique du reslizumab est demeuré sensiblement le même dans ces groupes de sujets.

Insuffisance rénale

L'emploi de CINQAIR n'a pas été étudié de manière exhaustive en présence d'insuffisance rénale grave ou terminale. Au cours des analyses pharmacocinétiques de populations, le comportement pharmacocinétique du reslizumab est demeuré sensiblement le même chez les sujets qui avaient une fonction rénale normale (débit de filtration glomérulaire estimatif (DFGe) égal ou supérieur à 90 mL/min/1,73 m²; n = 294; environ 37 %) et ceux qui étaient atteints d'insuffisance rénale légère (DFGe de 60 à 89 mL/min/1,73 m²; n = 446; environ 56 %) ou d'insuffisance rénale modérée (DFGe de 30 à 59 mL/min/1,73 m²; n = 63; environ 8 %).

Interactions médicamenteuses

Aucune étude n'a formellement porté sur les interactions mettant le reslizumab en jeu avec d'autres médicaments. D'après les résultats d'analyses pharmacocinétiques axées sur des populations, l'emploi concomitant d'un agoniste des leucotriènes (montélukast) ou de corticostéroïdes n'a pas d'incidence sur le comportement pharmacocinétique du reslizumab.

CONSERVATION ET STABILITÉ

CINQAIR doit être réfrigéré à une température allant de 2 à 8 °C. Ne pas congeler. Conserver les flacons à l'abri de la lumière dans leur emballage d'origine jusqu'au moment de leur utilisation. Ne pas utiliser après la date de péremption imprimée sur l'emballage.

Produit médicinal dilué

La solution CINQAIR diluée dans du soluté physiologique stérile à 0,9 % (conservée à une température se situant entre 2 et 8 °C ou ne dépassant pas 25 °C) doit être administrée par perfusion dans un délai maximal de 16 heures après sa préparation. L'utilisation d'un dispositif pour perfusion pourvu d'un filtre intégré est recommandée.

PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

CINQAIR (reslizumab) est une solution stérile pour perfusion exempte d'agent de conservation, offerte en flacons à usage unique (10 mg/mL).

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

CINQAIR (reslizumab) est une solution aqueuse stérile pour perfusion exempte d'agent de conservation, offerte en flacons de verre à usage unique contenant 100 mg de reslizumab dans 10 mL de solution. Chaque mL de solution de saccharose à 7 % contient 10 mg de reslizumab et 20 mM d'acétate de sodium; le pH de la solution est de 5,5; la solution CINQAIR doit être diluée dans du soluté physiologique stérile à 0,9 % avant la perfusion.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : reslizumab

Nom chimique : Immunoglobuline G4; anti-interleukine 5 humaine; dimère (chaîne γ 4 monoclonale humain-rat SCH 55700 et chaîne légère κ monoclonale humain-rat SCH 55700 réunies par des ponts disulfures)

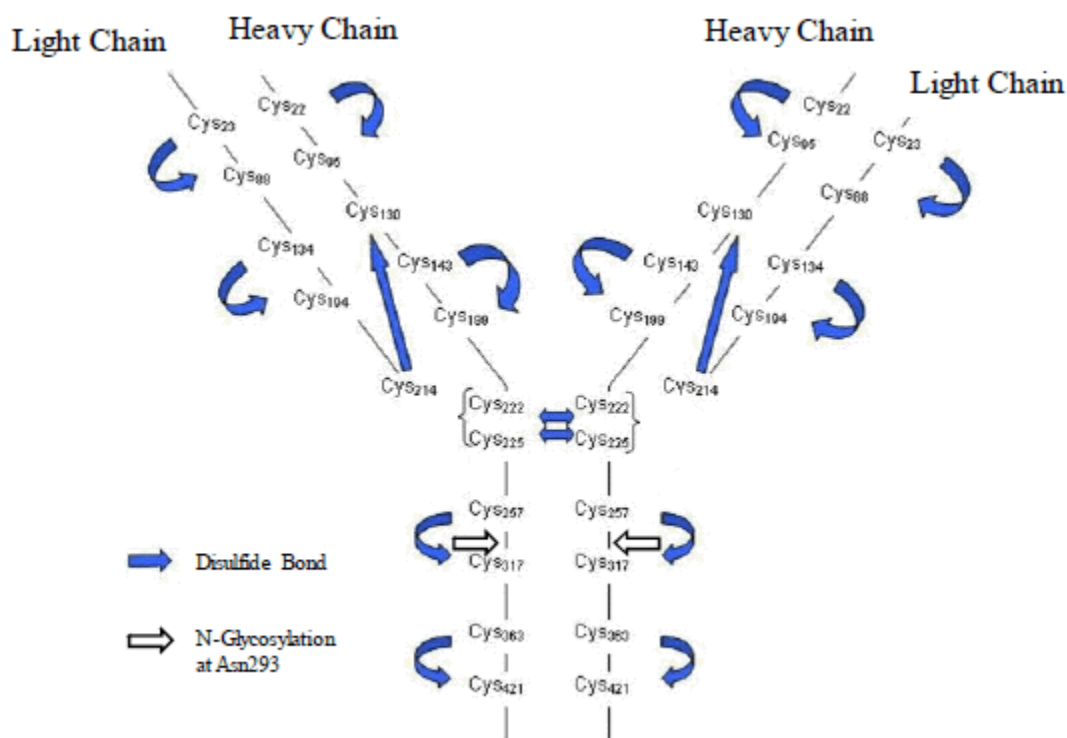
Formule moléculaire et masse moléculaire :

Masse moléculaire théorique de 146,776 Da; le reslizumab comprend deux résidus lysine C-terminaux clivés et deux glycanes G1F.

Formule développée :

La structure du reslizumab est caractéristique des IgG4, qui comprennent deux chaînes lourdes identiques et deux chaînes légères identiques liées entre elles par 16 ponts disulfures (4 ponts intercaténaux et 12 ponts intracaténaux). La Figure 2 illustre la structure générale et les ponts disulfures confirmés.

Figure 2. Structure schématique du reslizumab et des liaisons disulfures



Heavy chain : Chaîne lourde; Light chain : Chaîne légère; Disulfide Bond : Pont disulfure; N-Glycosylation at Asn293 : N-glycosylation en Asn293

Propriétés physicochimiques :

Le reslizumab est une solution transparente, légèrement trouble ou opalescente, dont la teneur en protéines se situe entre 10,8 et 14,0 mg/mL, et l'osmolalité, entre 230 et 290 mOsm/kg, dans une préparation tampon à pH de $5,5 \pm 0,4$.

Caractéristiques du produit

CINQAIR (reslizumab) est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG4κ (immunoglobuline G) qui se lie à l'interleukine 5 (IL-5) humaine. Le poids moléculaire du reslizumab est d'environ 147 kDa. Le reslizumab est produit au moyen de la technique de recombinaison de l'ADN, par un système d'expression dans une lignée de cellules mammaliennes.

La solution CINQAIR pour perfusion est un produit stérile sans agent de conservation, offert en flacon à usage unique réfrigéré. La solution CINQAIR est un liquide transparent, légèrement trouble ou opalescent, incolore, jaune pâle ou jaune. Comme le reslizumab est une protéine, la solution peut contenir des particules protéiques amorphes d'aspect translucide ou blanc, dont certaines peuvent être de nature fibreuse. Chaque flacon de verre de 10 mL contient 100 mg de reslizumab. Chaque mL de solution aqueuse CINQAIR contient 10 mg de reslizumab, 2,45 mg/mL d'acétate de sodium trihydraté, 0,12 mg/mL d'acide acétique glacial et 70 mg/mL de saccharose; le pH de la solution est de 5,5.

ÉTUDES CLINIQUES

L'innocuité et l'efficacité de CINQAIR (reslizumab) en présence d'asthme éosinophile sévère repose sur les résultats de deux études contrôlées par placebo menées à double insu avec répartition aléatoire (études I et II) d'une durée de 52 semaines, réunissant 953 patients âgés d'au moins 12 ans (Tableau 2). Des patients ayant entre 12 et 17 ans ont également participé à ces essais, mais CINQAIR n'est pas indiqué chez les sujets de ce groupe d'âge (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE, Populations particulières, Enfants).

Ces études pivots axées sur les exacerbations de l'asthme (études I et II) visaient à évaluer l'efficacité et l'innocuité du reslizumab administré par perfusion à raison de 3 mg/kg toutes 4 semaines, chez des patients atteints d'asthme modéré ou sévère, mal maîtrisé malgré l'inhalation de corticostéroïdes en dose intermédiaire ou élevée, associés ou non à d'autres médicaments; les antécédents d'immunothérapie antiallergénique à dose stable étaient permis.

Tableau 2. Plan des études cliniques de phase III axées sur l'asthme

Étude	Plan	Posologie, voie d'administration et durée	N ^{bre} de sujets	Âge moyen, ans (extrêmes)	Sexe n (%)
Étude I (3082)	Comparaison multicentrique de phase III avec un placebo, à double insu, avec répartition aléatoire et groupes parallèles; patients ≥ 12 ans atteints d'asthme et d'éosinophilie (≥ 400 cell./μL)	CINQAIR Placebo 3 mg/kg par perfusion (i.v.) toutes les 4 semaines 52 semaines	n = 245 n = 244	46,6 (12 et 76)	303 femmes (62) 186 hommes (38)
Étude II (3083)	Comparaison multicentrique de phase III avec un placebo, à double insu, avec répartition aléatoire et groupes parallèles; patients ≥ 12 ans atteints d'asthme et d'éosinophilie (≥ 400 cell./μL)	CINQAIR Placebo 3 mg/kg par perfusion toutes les 4 semaines 52 semaines	n = 232 n = 232	46,7 (12 et 74)	294 femmes (63) 170 hommes (37)

Remarque : 25 patients ayant entre 12 et 17 ans ont participé aux essais cliniques pivots portant sur le reslizumab.
i.v. : intraveineux

Plan des études

Les études I et II visant à comparer le reslizumab à un placebo comportaient une répartition aléatoire et ont duré 52 semaines; elles ont réuni 953 patients atteints d'asthme mal maîtrisé, ayant au moins 400 granulocytes éosinophiles par μL de sang au moment de la sélection, et ayant eu au moins une exacerbation d'asthme exigeant une corticothérapie générale au cours des 12 mois précédents. La corticothérapie orale d'entretien (jusqu'à concurrence de 10 mg par jour de prednisone ou d'un agent équivalent) et l'immunothérapie antiallergénique étaient autorisées. Le reslizumab administré par perfusion à raison de 3 mg/kg toutes les 4 semaines à 13 reprises a été comparé au placebo.

Le paramètre d'efficacité principal considéré durant ces deux études était la variation de la fréquence des exacerbations d'asthme chez chaque patient pendant le traitement de 52 semaines. Les exacerbations d'asthme étaient définies comme une aggravation de l'asthme exigeant une des interventions suivantes : 1) corticothérapie générale ou intensification de la corticothérapie par inhalation durant au moins 3 jours, et/ou 2) traitement d'urgence de l'asthme incluant au moins une des mesures suivantes : consultation sans rendez-vous du médecin personnel pour recevoir un traitement par nébulisation ou une autre forme de traitement urgent visant à éviter

l'aggravation des symptômes d'asthme; visite aux urgences d'un hôpital pour recevoir un traitement ciblant l'asthme; ou hospitalisation motivée par l'asthme. Les soins médicaux devaient être corroborés par au moins une des manifestations suivantes : 1) baisse d'au moins 20 % du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) mesuré au début de l'étude, 2) baisse d'au moins 30 % et durant 2 jours successifs du débit expiratoire de pointe (DEP) mesuré au début de l'étude, ou 3) aggravation des symptômes ou d'autres signes cliniques, constatée par le médecin au moment des faits.

La fréquence d'abandon du traitement à l'étude s'est chiffrée à 11 et 12 % respectivement dans les groupes recevant CINQAIR et le placebo au cours de l'étude I, et à 13 et 14 % pendant l'étude II. Le retrait du consentement a été le principal motif d'abandon du traitement (5 % dans l'ensemble).

Caractéristiques démographiques et cliniques initiales

Les caractéristiques démographiques et cliniques initiales étaient comparables dans les groupes de traitement (Tableau 3).

Au début des études I et II, la majorité des participants traités et témoins recevaient des corticostéroïdes par inhalation en dose intermédiaire ou élevée et un BALA (Tableau 3). La corticothérapie orale était autorisée au début des études. Tous les participants ont continué de suivre leur traitement de fond contre l'asthme pendant toute la durée des études.

Tableau 3 – Caractéristiques démographiques et cliniques initiales

Caractéristique	Étude I (3082) N = 489		Étude II (3083) N = 464	
	Placebo n = 244	CINQAIR ^a n = 245	Placebo n = 232	CINQAIR ^a n = 232
Âge moyen, en ans (extrêmes)	46,7 (12 et 75)	46,6 (12 et 76)	47,5 (12 et 75)	46,4 (12 et 74)
N ^{bre} de femmes (%)	161 (66)	142 (58)	150 (65)	144 (62)
N ^{bre} de sujets de race blanche (%)	182 (75)	173 (71)	169 (73)	168 (72)
N ^{bre} de sujets prenant un BALA (%)	207 (85)	214 (87)	192 (83)	190 (82)
N ^{bre} de sujets prenant un CSO au début (%)	40 (16)	24 (10)	18 (8)	24 (10)

^a Perfusion de CINQAIR à raison de 3 mg/kg toutes les 4 semaines durant 52 semaines
BALA : bêta₂-agoniste à longue durée d'action; CSO : corticostéroïde oral

Résultats

La fréquence des exacerbations d'asthme cliniquement notables a baissé significativement plus ($p < 0,0001$) chez les patients qui recevaient CINQAIR que chez les sujets qui recevaient le placebo (Tableau 4).

Tableau 3. Fréquence des exacerbations d'asthme au cours du traitement de 52 semaines (patients répartis de façon aléatoire) – Études I et II

	Groupes de traitement (n)	Fréquence annuelle des exacerbations	% de réduction vs le placebo	Rapport (IC à 95 %)	Valeur de <i>p</i>
Toutes les exacerbations					
Étude I	CINQAIR 3 mg/kg (245)	0,90	50 %	0,5 (0,37 à 0,67)	< 0,0001
	Placebo (244)	1,80			
Étude II	CINQAIR 3 mg/kg (232)	0,86	59 %	0,41 (0,28 à 0,59)	< 0,0001
	Placebo (232)	2,11			
Exacerbations exigeant une corticothérapie générale					
Étude I	CINQAIR 3 mg/kg (245)	0,72	55 %	0,45 (0,33 à 0,62)	< 0,0001
	Placebo (244)	1,60			
Étude II	CINQAIR 3 mg/kg (232)	0,65	61 %	0,39 (0,27 à 0,58)	< 0,0001
	Placebo (232)	1,66			

Remarques : Le jeu de données sur les patients répartis au hasard inclut tous les patients qui ont fait l'objet de la répartition aléatoire au début de l'étude, qu'ils aient ou non reçu les médicaments à l'étude.

Fréquences corrigées des exacerbations de l'asthme et intervalles de confiance connexes, rapports entre les fréquences d'exacerbation, intervalles de confiance connexes et valeurs de p fondés sur un modèle de régression binomiale négative avec correction pour les facteurs de stratification (prise orale de corticostéroïdes au début [ou non] et région géographique [États-Unis ou autre]).
IC : intervalle de confiance

Les exacerbations de l'asthme ont obligé peu de patients à se rendre aux urgences et/ou à être hospitalisés durant cette étude. D'après les rapports corrigés entre les fréquences des exacerbations exigeant ce type d'intervention médicale (0,66 et 0,69 respectivement durant les études I et II), les sujets recevant le reslizumab ont eu moins d'exacerbations exigeant une intervention médicale, mais l'écart entre groupes traité et placebo ne franchissait pas le seuil de signification statistique.

L'effet de CINQAIR, administré par perfusion toutes les 4 semaines à raison de 3 mg/kg, sur la fonction respiratoire (VEMS) contribue à étayer la supériorité de CINQAIR (3 mg/kg) sur le placebo (Tableau 5).

Tableau 5. VEMS au début, à la 16^e et à la 52^e semaines des études I et II, par groupe de traitement

		Étude I	Étude II
Variation du VEMS (L) sur 16 semaines			
Placebo	Moyenne initiale	1,928	2,004
	Moyenne à la 16 ^e semaine	2,053	2,140
	Variation moyenne des MC	0,110	0,094
Reslizumab	Moyenne initiale	1,894	2,129
	Moyenne à la 16 ^e semaine	2,117	2,364
	Variation moyenne des MC	0,248	0,187
Écart entre placebo et reslizumab	Écart de variation moyenne des MC	0,137	0,093
	IC à 95 %	0,076 à 0,198	0,030 à 0,155
	Valeur de <i>p</i>	< 0,0001	0,0037
	Variation du VEMS (L) sur 52 semaines		
Placebo	Moyenne initiale	1,928	2,004
	Moyenne à la 52 ^e semaine	2,016	2,104
	Variation moyenne des MC	0,109	0,111
Reslizumab	Moyenne initiale	1,894	2,129
	Moyenne à la 52 ^e semaine	2,131	2,359
	Variation moyenne des MC	0,235	0,201
Écart entre placebo et reslizumab	Écart de variation moyenne des MC	0,126	0,090
	IC à 95 %	0,064 et 0,188	0,026 et 0,153
	Valeur de <i>p</i>	< 0,0001	0,0057

Remarques : Pour ce qui est de la variation globale, les données statistiques déductives proviennent d'un modèle mixte à mesures répétées où les facteurs à effet fixe étaient les suivants : traitement, consultations, interaction traitement par consultation, région géographique, corticothérapie orale au début de l'étude et sexe des sujets; et où les covariables à effet aléatoire étaient les suivantes : taille des sujets, valeur initiale et patient. On a mené l'analyse statistique des variables principales et secondaires suivant une séquence fixe préétablie afin de réduire la fréquence des erreurs de type I imputables au grand nombre de comparaisons et de variables. La variation du VEMS sur 16 semaines faisait partie des paramètres secondaires, mais pas la variation sur 52 semaines.

IC : intervalle de confiance; MC : moindres carrés; VEMS : volume expiratoire maximale par seconde

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'affinité de liaison du reslizumab à l'IL-5 est comparable chez l'humain, le singe et la souris (constante de dissociation K_D de 24, 20 et 31 pM, respectivement) comme en témoignent les résultats de l'analyse de résonance plasmonique de surface (sur appareil BIAcore).

Les résultats des études pharmacologiques non cliniques indiquent que le reslizumab permet d'éviter l'éosinophilie pulmonaire provoquée par des allergènes chez la souris, le lapin, le cobaye et le macaque de Buffon, même après l'administration d'une seule dose de cet agent. Administré par diverses voies, le reslizumab a entraîné l'inhibition de l'éosinophilie pulmonaire. Administré en doses comprises entre 0,03 et 10 mg/kg, le reslizumab a eu une activité inhibitrice chez toutes les espèces étudiées.

Les données pharmacologiques sur l'innocuité indiquent que, administré par voie i.v. à raison de 25 mg/kg au macaque de Buffon, le reslizumab n'a pas d'effet sur les paramètres fonctionnels organiques (fonctions cardiovasculaire [ECG], respiratoire, neurologique, oculaire, rénale et gastro-intestinale).

TOXICOLOGIE

Aucun effet indésirable important n'a été observé chez des souris CD-1 et des macaques de Buffon qui avaient reçu le reslizumab par voie i.v. en doses atteignant 25 mg/kg tous les mois durant 6 mois.

Carcinogénèse mutagénèse et altération de la fertilité

Aucun effet cancérogène n'a été observé chez des souris hémizygotés transgéniques RasH2 qui avaient reçu le reslizumab par voie i.v. en doses atteignant 516 mg/kg toutes les 2 semaines durant 6 mois. Le reslizumab s'est révélé dépourvu de pouvoir mutagène dans le cadre des tests de mutagenèse sur *Salmonella* et *Escherichia coli*, et n'a pas causé d'aberration chromosomique in vitro dans les lymphocytes du sang périphérique humain avec ou sans activation métabolique.

Chez des souris CD-1 et des lapines, l'administration de reslizumab en dose unique atteignant 50 mg/mg les 6^e et 18^e jours de la gestation (organogénèse) et 14 jours après la mise-bas n'a pas eu d'effet sur le développement embryofœtal des souriceaux et des lapereaux, ni sur le développement prénatal et postnatal des souriceaux. Administré à des souris durant la gestation, le reslizumab traverse la barrière placentaire et passe dans le lait des mères. La concentration de reslizumab retrouvée dans le sérum des souriceaux (14 jours après la mise-bas) et le lait maternel correspondait à environ 6 à 8 % et 5 à 7 % respectivement de la concentration sérique mesurée chez les mères.

L'administration de reslizumab par voie i.v. à des souris CD-1 en doses atteignant 50 mg/kg toutes les 2 semaines (28 et 14 jours avant l'accouplement, le premier jour d'accouplement et 14 jours plus tard) n'a pas eu d'effet sur l'accouplement ou la fécondité.

RÉFÉRENCES

- 1 BJERMER, L., LEMIERE, C., MASPERO, J., CIESIELSKA, M., O'BRIEN, C., et ZANGRILLI, J. A randomized phase 3 study of the efficacy and safety of reslizumab in subjects with asthma with elevated eosinophils. *European Respiratory Journal* 2014;44(Suppl. 58):299.
- 2 CASTRO, M., MATHUR, S., HARGREAVE, F., BOULET, L.P., XIE, F., YOUNG, J., WILKINS, H.J., HENKEL, T., et NAIR, P. Reslizumab for Poorly Controlled, Eosinophilic Asthma. A Randomized, Placebo-controlled Study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2011;184(10):1125-1132.
- 3 CASTRO, M., ZANGRILLI, J., WECHSLER, M.E., BATEMAN, E.D., BRUSSELLE, G.G., BARDIN, P., MURPHY, K., MASPERO, J.F., O'BRIEN, C., et KORN, S. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *The Lancet Respiratory Medicine* 2015.
- 4 CORREN, J., WEINSTEIN, S., JANKA, L., O'BRIEN, C., et ZANGRILLI, J. A randomized phase 3 study of reslizumab efficacy in relation to blood eosinophil levels in patients with moderate to severe asthma. *European Respiratory Journal* 2014;44(Suppl 58):4673.
- 5 KIPS, J.C., O'CONNOR, B.J., LANGLEY, S.J., WOODCOCK, A., KERSTJENS, H.A., POSTMA, D.S., DANZIG, M., CUSS, F., et PAUWELS, R.A. Effect of SCH55700, a humanized anti-human interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma: a pilot study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2003;167(12):1655-1659.
- 6 KIM, YJ, PRUSSIN, C., MARTIN, B., LAW, A. M., *et al.* Rebound eosinophilia after treatment of hypereosinophilic syndrome and eosinophilic gastroenteritis with monoclonal anti-IL-5 antibody SCH55700. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1449-1455.
- 7 KLION, D.A., LAW, A.M., NOEL, P., KIM, Y.J., *et al.* Safety and efficacy of the monoclonal anti-interleukin-5 antibody SCH55700 in the treatment of patients with hypereosinophilic syndrome. *The American Society of Hematology* 2004;103:2939-2941.
- 8 GARLISI, C.G., KUNG, T.T., WANG, P., *et al.* Effects of chronic anti-interleukin-5 monoclonal antibody treatment in a murine model of pulmonary inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;20(2):248-255.
- 9 ZHANG J., KUVELKAR R., MURGOLO J. N., *et al.* Mapping and characterization of the epitope(s) of Sch 55700, a humanized mAb, that inhibits human IL-5. *International Immunology* 1999;11(12):1935-1943.
- 10 GREENFEDER S., UMLAND P. S., CUSS S. F., *et al.* Th2 cytokines and asthma. The role of interleukin-5 in allergic eosinophilic disease. *Respiratory Research* 2001; 2:71-79.
- 11 EGAN W.R., ATHWAL D., BODMER W.M., CARTER M. J., *et al.* Effect of Sch 55700, a humanized monoclonal antibody to human interleukin-5, on eosinophilic responses and bronchial hyperreactivity. *Arzneim.-Forsch/Drug Res* 1999; 49(II):779-790.

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

CINQAIR^{MC}
(reslizumab)

10 mg/mL
Concentré pour solution pour perfusion

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir CINQAIR et chaque fois que vous recevez une perfusion de ce produit. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur CINQAIR sont disponibles.

Une réaction allergique grave (anaphylaxie) peut survenir immédiatement après la perfusion de CINQAIR. Ce genre de réaction peut menacer la vie. Les réactions allergiques ne sont pas toujours immédiates. Pendant et après la perfusion de CINQAIR, votre professionnel de la santé surveillera votre état afin de déceler toute réaction indésirable. Si vous remarquez l'apparition de n'importe quel des symptômes suivants, dites-le immédiatement au professionnel de la santé, car ces symptômes peuvent être le signe d'une réaction allergique : éruption cutanée, rougeur, démangeaisons ou enflure de la peau, fièvre, frissons, mal de tête, difficulté à respirer, respiration sifflante, variation de la pression sanguine, nausées, vomissements et malaise abdominal (voir la rubrique **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à CINQAIR?**)

Pourquoi utilise-t-on CINQAIR?

CINQAIR est un médicament d'ordonnance que l'on ajoute à d'autres médicaments contre l'asthme pour traiter l'asthme éosinophile sévère chez les adultes dont les symptômes persistent malgré l'administration de médicaments comme les corticostéroïdes pour inhalation pris en dose intermédiaire ou élevée.

L'asthme éosinophile sévère est une forme d'asthme caractérisée par la présence de granulocytes éosinophiles (un type de globule blanc) en grand nombre. Ajouté à d'autres médicaments contre l'asthme, CINQAIR permet de réduire la fréquence des crises d'asthme.

CINQAIR ne doit pas servir à traiter d'autres problèmes causés par les granulocytes éosinophiles. CINQAIR ne doit pas servir à traiter la difficulté à respirer d'apparition subite.

Comment CINQAIR agit-il?

L'ingrédient actif de CINQAIR, le reslizumab, est un anticorps monoclonal qui bloque l'action d'une protéine appelée *interleukine-5*. En bloquant l'action de cette protéine, CINQAIR freine la production des granulocytes éosinophiles dans la moelle osseuse et fait baisser le nombre de granulocytes éosinophiles dans le sang et les poumons.

Quels sont les ingrédients de CINQAIR?

Ingrédient médicinal : reslizumab

Ingrédients non médicinaux : acétate de sodium, acide acétique, eau et saccharose.

Sous quelles formes se présente CINQAIR?

Flacons à usage unique (10 mg de reslizumab par mL) pour administration par voie intraveineuse (perfusion).

CINQAIR ne doit pas être utilisé si :

Vous êtes allergique au reslizumab ou à n'importe lequel des ingrédients qui entrent dans la composition de CINQAIR. Consultez votre médecin pour savoir si vous êtes allergique à ce produit.

Pour essayer d'éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de recevoir CINQAIR.

Informez-le de toutes vos maladies ou de tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous êtes allergique à d'autres médicaments ou avez d'autres types d'allergies (p. ex., allergies alimentaires ou saisonnières).
- si vous avez déjà eu une réaction semblable à des médicaments de ce type (anticorps monoclonaux), car ces produits peuvent causer des réactions allergiques intenses quand ils sont administrés par injection (voir la rubrique Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à CINQAIR?). Certains patients qui recevaient CINQAIR ont eu des réactions allergiques graves.
- si vous prenez des corticostéroïdes par voie orale ou par inhalation. **Ne cessez pas de prendre ces produits d'un coup** quand vous commencez à recevoir CINQAIR. Il faut abandonner les corticostéroïdes graduellement, sous la supervision d'un médecin.
- si vous êtes atteint d'une infection parasitaire, vivez dans une région où ce type d'infection est répandu ou si vous devez vous rendre dans une telle région, vous devez le dire à votre médecin avant de recevoir CINQAIR. En effet, CINQAIR pourrait affaiblir votre résistance à ce type d'infection. Toute infection parasitaire doit être traitée avant le début du traitement par CINQAIR.
- si vous pensez que vos symptômes d'asthme s'aggravent pendant le traitement par CINQAIR.
- si vous avez récemment reçu des vaccins ou pensez avoir besoin d'un vaccin.

- si vous recevez d'autres médicaments qui agissent sur votre système immunitaire.
- si vous êtes atteint d'autres maladies.

Femmes enceintes et mères qui allaitent

- Si vous êtes enceinte, pensez l'être ou avez l'intention de le devenir, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament. Vous ne devez pas recevoir CINQAIR si vous êtes enceinte, sauf si votre médecin juge que cela est nécessaire.
- Si vous tombez enceinte alors que vous recevez CINQAIR ou moins de 5 mois après avoir cessé de recevoir ce médicament, dites-le immédiatement à votre médecin.

On ignore si CINQAIR passe dans le lait maternel. Si vous allaitez ou avez l'intention de le faire, vous devez consulter votre médecin à ce sujet avant de recevoir ce médicament.

Autres mises en garde

CINQAIR ne doit pas être administré aux enfants et aux adolescents (patients âgés de moins de 18 ans).

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec CINQAIR :

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.

Renseignez-vous sur les médicaments que vous prenez. Gardez sur vous la liste des médicaments que vous prenez pour la montrer à votre professionnel de la santé et à votre pharmacien quand vous vous procurez un nouveau médicament.

Vous devriez discuter avec votre professionnel de la santé pour savoir si CINQAIR est un produit qui vous convient.

Comment prendre CINQAIR?

- CINQAIR vous sera administré par un professionnel de la santé au moyen d'une aiguille dans une de vos veines (par perfusion). L'administration de la dose entière de CINQAIR prend entre 20 et 50 minutes environ.
- Vous recevrez CINQAIR environ toutes les 4 semaines. Vous devrez peut-être recevoir plus d'une dose avant de remarquer une diminution de vos symptômes d'asthme.
- Pendant et après la perfusion de CINQAIR, votre professionnel de la santé surveillera étroitement votre état afin de déceler toute réaction indésirable.
- Votre professionnel de la santé pourrait vous dire de continuer de prendre certains médicaments pour traiter l'asthme.

Dose habituelle

CINQAIR ne s'administre que par voie intraveineuse (perfusion). La posologie recommandée est de 3 mg/kg toutes les 4 semaines.

Si vous pensez avoir reçu une trop grande quantité de CINQAIR, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptôme.

Dose oubliée

- Si vous oubliez de vous présenter à la date prévue pour recevoir votre perfusion de CINQAIR, demandez à votre professionnel de la santé de vous fixer un rendez-vous pour recevoir la prochaine perfusion.

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

Lorsque vous recevez CINQAIR, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

Réactions allergiques et réactions liées à la perfusion.

De graves réactions allergiques ou réactions liées à la perfusion peuvent survenir le jour même de la perfusion de CINQAIR. Pendant et après la perfusion de CINQAIR, votre professionnel de la santé surveillera étroitement votre état afin de déceler toute réaction indésirable. Si vous avez une réaction allergique ou n'importe lequel des symptômes suivants, dites-le immédiatement à votre professionnel de la santé :

- Éruption cutanée, rougeur, démangeaisons ou enflure de la peau
- Difficulté à respirer, respiration sifflante
- Fièvre, frissons
- Variation de la pression sanguine
- Maux de tête
- Nausées, vomissements, malaise abdominal
- Douleurs musculaires

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

La déclaration de tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada peut contribuer à améliorer l'utilisation sécuritaire des produits de santé par les Canadiens. Votre déclaration peut permettre d'identifier d'autres effets secondaires et de faire changer les renseignements relatifs à la sécurité du produit.

Trois façons de déclarer :

- Aller sur le site Web de MedEffet^{MC};
- Composer le 1-866-234-2345 (sans frais); ou
- Remplir un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et le faire parvenir :
 - par télécopieur : 1-866-678-6789 (sans frais)
 - par la poste : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies et le formulaire sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC}, à l'adresse <http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>.

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

Conservation

Conserver les flacons de CINQAIR au réfrigérateur à une température se situant entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler.

Conserver les flacons à l'abri de la lumière dans leur emballage d'origine jusqu'au moment de leur utilisation.

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

Pour en savoir plus sur CINQAIR :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada, sur le site de Teva Canada Innovation à l'adresse <http://www.tevacanadainnovation.ca>, ou encore en composant le numéro sans frais du programme de soutien Solutions partagées[®] : 1-855-514-8382.

Le présent feuillet a été rédigé par Teva Canada Innovation.

Dernière révision : 16 mars 2017

CINQAIR^{MC} est une marque de commerce de Cephalon Inc., membre du groupe Teva, utilisée sous licence.