

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RICIMED, ≥ 250 unités d'activité (UA)/mL, solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Fragments F(ab')₂ d'immunoglobuline équine anti-ricine ≥ 250 UA*/mL.

Chaque flacon contient au moins 3500 UA dans 14 mL.

* UA : Unité d'activité

Excipient à effet notoire : sodium et polysorbate 80.

Pour une liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

RICIMED est une solution limpide ou opalescente, incolore ou faiblement jaune, destinée à être diluée.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des intoxications aigües confirmées ou fortement suspectées à la ricine. RICIMED doit être administré immédiatement en tant que traitement d'urgence en association aux soins de support appropriés.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié le plus rapidement possible après l'exposition à la toxine afin de maximiser l'effet du traitement et supervisé par un médecin qualifié. Le traitement doit être administré dans des conditions où la prise en charge d'une réaction à la perfusion ou d'une réaction allergique est possible.

Posologie

Population adulte

La dose cible adulte minimale de RICIMED est **0,6 mL/kg** ce qui correspond à la dose nécessaire pour atteindre une activité minimale de 150 UA/kg

Population pédiatrique

La dose cible pédiatrique minimale de RICIMED est de :

- **0,8 mL/kg** pour les enfants de moins de 10 kg ce qui correspond à la dose nécessaire pour atteindre une activité minimale de 200 UA/kg,
- **0,7 mL/kg** pour les enfants à partir de 10 kg ce qui correspond à la dose nécessaire pour atteindre une activité minimale de 175 UA/kg.

Le traitement doit être commencé le plus rapidement possible dès les premières heures de l'intoxication avérée ou fortement suspectée et administré en combinaison avec des soins médicaux de soutien nécessaires.

Ré-administration

Les données issues d'études animales montrent que l'efficacité du traitement peut être renforcée par une seconde dose (administrée chez l'animal 14 heures après la première) en cas de réponse sous-

optimale. Toutefois, aucune donnée d'essai clinique sur l'administration répétée n'est disponible pour en déterminer les modalités adaptées (notamment en termes d'espacement).

La nécessité d'une ré-administration doit être soigneusement évaluée au cas par cas en collégialité, en tenant compte du rapport bénéfice-risque individuel, et réalisée sous étroite surveillance médicale, de préférence en unité de soins intensifs.

Selon l'évolution du patient, en fonction de son état clinique du patient et de son évolution, des intervalles de 4 à 6 heures entre les administrations sont recommandés, jusqu'à 24 à 36 heures après l'exposition à la toxine.

En cas de réaction aiguë à l'antitoxine :

- Arrêter la perfusion ;
- Traiter avec des doses standard d'adrénaline (IM ou IV, cette dernière voie uniquement en cas d'hypotension sévère), d'antihistaminiques (IV), et de glucocorticoïdes (IV) ;
- Une fois la réaction maîtrisée, reprendre l'administration de l'antitoxine dès que possible (à un débit de 5–10 mL/h, en augmentant progressivement selon la tolérance).

Populations particulières

Pédiatrie

Compte tenu du risque mortel d'intoxication à la ricine, un bénéfice/risque favorable peut être présumé dans tous les groupes d'âge. Malgré le manque de données cliniques de pharmacocinétique et de sécurité sur RICIMED chez les enfants (voir section 5.1), il n'est pas attendu que cette contre-mesure présente un risque supplémentaire dans la population pédiatrique par rapport à la population adulte.

Insuffisance rénale ou hépatique :

L'élimination de RICIMED pourrait être ralentie notamment en cas d'insuffisance rénale (voir section 5.2). Néanmoins, bien que RICIMED n'ait pas été étudié chez des sujets atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, RICIMED étant un traitement d'urgence administré dans des situations aiguës, menaçant le pronostic vital, aucun ajustement de la dose n'est requis chez ces patients.

Mode d'administration

La solution pour perfusion de RICIMED doit être préparée dans des conditions aseptiques et de qualité garantie, dans un environnement approprié, comme suit :

- Calculer le volume de RICIMED à administrer (avant dilution) à l'aide de la posologie adulte ou pédiatrique :

Adultes :

Volumes de préparation d'anticorps à administrer (avant dilution)
= Poids du patient en kg x 0,6 mL/kg = **X mL**

Enfants ≥ 10 kg :

Volumes de préparation d'anticorps à administrer (avant dilution)
= Poids du patient en kg x 0,7 mL/kg = **X mL**

Enfants < 10 kg :

Volumes de préparation d'anticorps à administrer (avant dilution)

$$= \text{Poids du patient en kg} \times 0,8 \text{ mL/kg} = X \text{ mL}$$

- Le volume à administrer est ensuite arrondi à la hausse ou à la baisse au millilitre le plus proche : par exemple, 0,4 et moins est arrondi à 0 ; 0,5 et plus est arrondi à 1.
- Se munir d'une poche de perfusion (100 mL de NaCl à 0,9 %).
- Retirer du réfrigérateur le nombre requis de flacons de RICIMED et vérifier l'absence de particules ou d'une coloration.
 - La solution doit être limpide ou opalescente, incolore ou faiblement jaune.
- Diluer le volume calculé de RICIMED en suivant les étapes suivantes :
 - Prélever le volume de NaCl à 0,9 % correspondant au volume calculé de RICIMED à administrer à partir de la poche de perfusion de 100 mL de NaCl à 0,9 %.
 - Insérer le volume calculé de préparation d'anticorps (RICIMED) dans la poche de perfusion à l'aide d'une aiguille stérile.
 - Mélanger la solution diluée de RICIMED avec le NaCl à 0,9 % en retournant la poche de perfusion au moins 3 fois.
- Administrer la solution diluée de RICIMED à l'aide d'une pompe à perfusion ou d'un compte-gouttes, à la vitesse recommandée de 200 mL/h (100 mL en 30 minutes).
- Pour s'assurer que la dose complète a été administrée dans tous les cas, la ligne de perfusion doit être rincée à la fin de la perfusion avec du NaCl à 0,9 %.
- Les flacons de RICIMED non utilisées, mais déjà ouverts (bouchon percé par l'aiguille) ne doivent pas être réutilisés.
- À ce jour, aucune réaction liée à la perfusion n'a été observée après l'administration de RICIMED. Néanmoins, les patients doivent être surveillés pendant au moins 30 minutes après la perfusion, avec un équipement de réanimation disponible si nécessaire.

Ce produit ne contient aucun agent de conservation. Après préparation, la poche de perfusion doit être conservée au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C) ou à température ambiante, et administrée dans les 6 heures (y compris le temps de préparation). Si la poche de perfusion est conservée au réfrigérateur, elle doit être remise à température ambiante avant la perfusion.

4.3. Contre-indications

Le risque mortel lié à l'intoxication l'emporte sur toute contre-indication potentielle.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Hypersensibilité

Comme pour tout médicament injectable, il existe une possibilité de réaction d'hypersensibilité sévère, y compris d'anaphylaxie ainsi que des réactions "pseudo-allergiques" liées à une activation du complément. Des cas isolés d'activation limitée du complément ont été observées pendant l'étude clinique, sans toutefois donner lieu à des manifestations cliniques. Les patients doivent dès lors rester sous supervision médicale pendant et après le traitement. Si des signes et des symptômes d'une réaction d'hypersensibilité cliniquement significative apparaissent, il convient d'arrêter immédiatement

la perfusion et d'instaurer rapidement un traitement approprié. Le risque d'hypersensibilité est accru si le patient a des antécédents de réaction de contact avec des chevaux.

En cas d'administration à un patient ayant des antécédents d'allergie, le risque vital lié à l'intoxication justifie l'administration du traitement dans la majorité des situations, sous réserve que des moyens adaptés à la prise en charge rapide d'une éventuelle réaction anaphylactique soient immédiatement disponibles.

Réactions liées à la perfusion

À ce jour, aucune réaction liée à la perfusion n'a été observée avec l'administration de RICIMED. En cas de réaction liée à la perfusion, il convient de ralentir ou d'arrêter la perfusion et d'administrer un traitement symptomatique au besoin.

Réactions de type maladie sérieuse

Bien qu'aucune réaction de type maladie sérieuse n'ait été observée à ce jour avec l'administration de RICIMED, cette éventualité reste possible, comme pour tout produit d'immunothérapie passive. À moins que les patients ne soient encore sous étroite surveillance médicale à ce moment-là, ils doivent être informés de consulter rapidement leur médecin en cas de fièvre, d'urticaire ou de polyarthralgies survenant 7 à 10 jours après le traitement dans le cas d'une exposition primaire, ou 2 à 4 jours dans le cas d'une sensibilisation préexistante (exposition secondaire).

Excipients ayant un effet notoire connu

Ce médicament contient environ 49 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à environ 2,45 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Ce médicament contient 700 µg de polysorbate 80 (E 433) par flacon, ce qui équivaut à 50 µg/mL. Les polysorbate peuvent provoquer des réactions allergiques.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune donnée suggérant des interactions médicamenteuses avec RICIMED n'est disponible à ce jour. En tant qu'agent immunothérapeutique, ni l'indication ni la composition ou les propriétés pharmacologiques de RICIMED donnent lieu à s'attendre à des interactions médicamenteuses ou autres formes d'interactions.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

L'innocuité du produit au cours de la grossesse n'a pas été établie lors d'essais cliniques chez l'Homme. De par la nature du produit, le risque d'effets délétères sur la reproduction ou le développement est estimé faible (voir section 5.3). Compte tenu du risque mortel lié à l'intoxication, la grossesse n'est pas une contre-indication à l'instauration du traitement.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Compte tenu des risques liés à l'intoxication à la ricine et du faible nombre de cas, il n'est pas justifié de mener un essai clinique de phase 2 ou 3 pour évaluer RICIMED chez les sujets intoxiqués.

L'innocuité de RICIMED a été évaluée dans le cadre d'une étude clinique menée auprès de 24 volontaires sains, hommes et femmes, âgés de 19 à 44 ans, ayant reçu une seule perfusion intraveineuse de RICIMED.

Aucun événement clinique considéré comme lié au produit n'a été signalé.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté selon les modalités définies dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (cf. PUT RD)

4.9. Surdosage

Dans le cadre de l'essai clinique de phase 1, RICIMED a été testé à une dose allant jusqu'à 30 mg/kg, et aucune toxicité limitant la dose n'a été signalée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunoglobulines spécifiques, code ATC : J06BB

Mécanisme d'action

Le principe actif de RICIMED est constitué de fragments polyclonaux de gamma-immunoglobuline (IgG) F(ab')₂ dirigés contre la sous-unité B de la ricine.

Le mécanisme d'action de RICIMED est basé sur l'immunité passive conférée par les fragments F(ab')₂. Ces derniers se lient à la sous-unité B de la ricine, empêchant son interaction avec le galactose à la surface de la cellule et ainsi l'internalisation de la sous-unité A catalytique de la ricine dans le cytoplasme. Cela empêche l'inhibition irréversible de la synthèse des protéines par la ricine au niveau des ribosomes et la mort cellulaire.

Effets pharmacodynamiques

RICIMED a démontré sa capacité neutralisante indirectement chez deux modèles animaux en améliorant leur état clinique et leur survie. Cette amélioration est concomitante avec l'absence de détection de toxine dans le sang. En effet, les animaux traités par Ricimed ne présentent pas de toxine circulante détectable contrairement aux animaux traités avec un placebo.

Par ailleurs, la capacité du Ricimed à neutraliser la toxine a été observée directement *in vitro*, grâce à un test de neutralisation cellulaire. Ce test a permis de démontrer l'effet protecteur du RICIMED sur les cellules contre six cultivars différents de ricine provenant de différentes régions du monde.

Efficacité (données issues d'études noncliniques)

L'efficacité du produit a été évaluée dans deux modèles animaux.

Le premier était un modèle de souris intoxiquées par voie intranasale, dans lequel les animaux étaient intoxiqués avec cinq fois la dose létale médiane (5DL50). Ce modèle a montré un taux de survie des souris de 100 % dans le groupe traité par RICIMED, à la dose équivalente humaine visée (HED_20mg/kg), administrée 4 heures après l'intoxication, comparativement à 0 % de survie des souris dans le groupe ayant reçu un placebo (*tableau 1*).

Un décalage dans le traitement par RICIMED a également été évalué dans ce modèle murin et a montré qu'un traitement 10 heures et 24 heures après l'intoxication permettait jusqu'à 50% de survie des souris intoxiquées à une HED de 24 mg/kg

De plus, il a été démontré qu'une double administration de RICIMED 4 et 18 heures après l'intoxication de ce modèle de souris pouvait optimiser l'efficacité du traitement au moins 4 fois

Le deuxième modèle animal était un primate non humain intoxiqué par voie intratrachéale, dans lequel les animaux étaient intoxiqués avec trois fois la dose létale médiane (3DL50). Cette étude d'efficacité a montré un taux de survie de 100 % (8/8 animaux) dans le groupe traité par RICIMED, dose équivalente

humaine ciblée (20mg/kg), administré 4 heures après l'intoxication, contre 12,5 % de survie (1/8 animaux) dans le groupe ayant reçu un placebo (*Tableau 2*).

Tableau 1 : Efficacité de l'immunothérapie passive avec RICIMED dans un modèle murin après empoisonnement intranasal (5DL50) et injection intraveineuse de RICIMED.

Groupes	Toxine	Nombre d'animaux	Lot RICIMED	Dose par injection (mg/kg)	Dose équivalente humaine (HED) (mg/kg)	Adm.	Survie jusqu'au jour 21 (%)	Valeur p	Significativité
1	Oui	10	Placebo	0	0	4h	0	NA	NA
2	Oui	10	23-PV-01	258	21	4h	100	<0,0001	****

Tableau 2 : Efficacité de l'immunothérapie passive par RICIMED chez le macaque cynomolgus (*Macaca fascicularis*) après intoxication intratrachéale (3DL50) et injection intraveineuse de RICIMED.

Groupes	Toxine	Nombre d'animaux	Lot RICIMED	Dose par injection (mg/Kg)	Dose équivalente humaine (HED) (mg/kg)	Adm.	Survie jusqu' au jour 21 (%)	Valeur p	Significativité
1	Oui	8	Placebo	0	0	4h	12,5%	NA	NA
2	Oui	8	24-PR-01	60	20	4h	100	Réf<0.0 01	***

La dose cible déterminée en mg/kg chez l'animal a été transposée en UA/kg en clinique.

Population pédiatrique

Aucune donnée clinique sur la sécurité ou l'efficacité n'est disponible chez la population pédiatrique. Les doses recommandées en section 4.2 sont étayées par une modélisation pharmacocinétique/pharmacodynamique fondée sur les données animales et les résultats de l'étude clinique de phase 1 menée chez des volontaires adultes sains.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après l'administration intraveineuse unique de RICIMED à 20 mg/kg chez des sujets humains masculins en bonne santé, la Cmax et l'AUCinf étaient de 372.76 µg/mL (moyenne) et 5251 h·µg/mL (moyenne), respectivement.

La demi-vie de RICIMED était d'environ 35.5 heures (moyenne).

Distribution

Le volume moyen de distribution de RICIMED après une administration unique de RICIMED à 20 mg/kg était de 199 mL/kg (moyenne) et supérieur au volume plasmatique, ce qui suggère une certaine distribution tissulaire.

Biotransformation

Aucune étude métabolique formelle n'a été menée avec RICIMED. Cependant, la disposition des anticorps implique généralement une distribution au-delà de l'espace vasculaire avec une absorption potentielle dans les tissus et un catabolisme par protéases en petits peptides et acides aminés, qui sont ensuite absorbés ou excrétés dans le pool endogène.

Élimination

La clairance moyenne est similaire pour toutes les doses administrées dans l'essai clinique de phase 1, avec une valeur moyenne de 4,7 mL/h/kg.

En général, les petits fragments d'anticorps et les anticorps qui ne sont pas complexés avec des antigènes peuvent être filtrés par les reins et excrétés dans l'urine. Les cellules hépatiques jouent également un rôle dans l'élimination et la dégradation des anticorps.

Linéarité/non-linéarité

Le petit nombre de volontaires sains inclus dans l'essai clinique de phase 1 ne permet pas de tirer des conclusions statistiquement significatives sur la linéarité du produit. Cependant, les résultats pharmacocinétiques montrent une tendance à la linéarité du produit.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Sans objet.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de RICIMED n'a pas été évaluée chez les enfants. Les recommandations posologiques de la section 4.2 sont dérivées de simulations utilisant une approche « population PK » conçue pour correspondre à l'exposition observée des adultes à RICIMED à une dose de :

- 175 UA/kg pour les enfants \geq 10 kg ;
- 200 UA/kg pour les enfants $<$ 10 kg.

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité générale

RICIMED est un médicament d'origine sérique constitué par des fragments $F(ab')_2$ (sans fragments Fc) dirigés spécifiquement contre un antigène exogène ciblé, la ricine. Aussi comme admis pour ce type de produit l'évaluation toxicologique est limitée. Les seuls effets observés durant les études de toxicité et de pharmacologie étaient une élévation transitoire des paramètres hépatiques et biliaires qui pourrait être consécutive à un stress hépatique et une réponse inflammatoire aiguë bien que la causalité directe avec RICIMED ne puisse être totalement exclue.

Toxicité non clinique pour la reproduction et le développement

Aucune étude animale n'a été menée pour évaluer les effets potentiels sur la fertilité ou la toxicité pour le développement. RICIMED est un fragment $F(ab')_2$ dirigé spécifiquement contre un antigène exogène ciblé, la ricine. En raison de l'absence du fragment Fc, de la spécificité élevée pour l'antigène exogène et des études *in vitro* de réactivité tissulaire croisée (négatives), une distribution sélective vers les tissus reproducteurs humains ou une translocation fœtale substantielle n'est pas attendue. Compte tenu de la courte durée d'exposition prévue chez l'homme et des éléments de non-réactivité vis-à-vis des tissus humains, le risque d'effets délétères sur la reproduction ou le développement est estimé faible.

Génotoxicité/Cancérogénicité

Aucune étude animale n'a été menée pour évaluer la génotoxicité ou la cancérogénicité avec RICIMED.

Pour ce type de produit (fragments F(ab')₂) ces études ne sont généralement pas requises. Ceci est justifié par les éléments suivants :

- RICIMED neutralise un antigène exogène spécifique et n'a pas d'activité enzymatique capable d'endommager l'ADN ou d'interférer avec les processus de réparation de l'ADN ;
- l'absence du fragment Fc réduit les mécanismes d'interaction prolongée avec les tissus et les cellules effectrices ;
- les évaluations de réactivité tissulaire croisée n'ont pas montré d'affinité notable pour les antigènes protéiques des tissus humains testés ;
- l'analyse du profil d'impuretés ne met pas en évidence de substances connues pour induire une génotoxicité ou une cancérogénicité.

Évaluation du risque environnemental

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres produits et/ou médicaments.

6.3. Durée de conservation

Flacon avant ouverture :

18 mois.

Solution diluée dans une poche de perfusion :

Le produit ne contient pas de conservateurs et doit être utilisé immédiatement ou dès que possible après l'ouverture du flacon et la dilution dans la poche de perfusion. La stabilité physico-chimique du produit dilué dans une poche de perfusion a été démontrée pendant 6 heures à +2°C à +8°C ou à +15°C à +25°C.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

À conserver dans son emballage extérieur d'origine.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

14 mL de solution en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon bromobutyle scellé par une capsule - boîte de 1.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Un volume de solution (voir rubrique 4.2, Mode d'administration) doit être dilué dans 100 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 pour cent avant administration.

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Fabentech

24 rue Jean Baldassini

69007 Lyon

France

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

- CIP 34009 589 044 9 3

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

<Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}>

<Date de dernier renouvellement:{JJ mois AAAA}>

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

<{JJ mois AAAA}>

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

- Médicament réservé à l'usage hospitalier