

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Synagis 50 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 50 mg di palivizumab*, fornendo 100 mg/ml di palivizumab quando ricostituito come raccomandato.

*Palivizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante prodotto da tecnologia DNA nelle cellule ospiti del mieloma del topo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

La polvere è un liofilizzato da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Synagis è indicato nella prevenzione di gravi affezioni del tratto respiratorio inferiore, che richiedono ospedalizzazione, provocate dal virus respiratorio sinciziale (VRS) in bambini ad alto rischio di malattia VRS:

- Bambini nati con età gestazionale uguale o inferiore alle 35 settimane e con un'età inferiore ai 6 mesi al momento dell'inizio dell'epidemia stagionale da VRS.
- Bambini di età inferiore ai 2 anni che sono stati trattati per displasia broncopolmonare negli ultimi 6 mesi.
- Bambini di età inferiore ai 2 anni con malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di Palivizumab è 15 mg per chilo corporeo, da somministrare una volta al mese durante i periodi in cui si prevede rischio di VRS nella comunità.

Volume (espresso in ml) di palivizumab che deve essere somministrato ad intervalli di un mese = [peso del paziente in kg] moltiplicato per 0,15.

Quando possibile, la prima dose deve essere somministrata prima dell'inizio della stagione critica. Dosi successive devono essere somministrate una volta al mese durante il periodo di rischio. Non è stata stabilita l'efficacia di palivizumab a dosi diverse da 15 mg per kg, o a dosaggi differenti da una volta al mese durante la stagione del VRS.

La maggior parte delle esperienze, inclusi importanti studi clinici di fase III, con palivizumab sono state acquisite con 5 iniezioni durante una stagione (vedere paragrafo 5.1). Dati, seppure limitati, sono disponibili su più di 5 dosi (vedere paragrafi 4.8 e 5.1), pertanto non è stato stabilito il beneficio in termini di protezione al di sopra delle 5 dosi.

Per ridurre il rischio di ripetuti ricoveri ospedalieri, nei bambini che assumono palivizumab che sono stati ricoverati per VRS, si raccomanda di continuare la somministrazione di dosi mensili di palivizumab per la durata della stagione del virus.

Per i bambini sottoposti a by-pass cardiaco, si raccomanda di somministrare una iniezione di 15 mg/kg di peso corporeo di palivizumab non appena si sia stabilizzato dopo l'intervento per assicurare adeguati livelli sierici di palivizumab. Dosi successive devono riprendere mensilmente durante la restante stagione VRS per i bambini che continuano ad essere ad alto rischio di infezione VRS (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione

Palivizumab viene somministrato per via intramuscolare, preferibilmente nella parte anterolaterale della coscia. Il muscolo del gluteo non deve essere usato spesso come sito di iniezione poiché si rischia di danneggiare il nervo sciatico. L'iniezione dev'essere eseguita attraverso la tecnica asettica standard.

Le quantità di medicinale superiori ad 1 ml devono essere somministrate in dosi separate.

Per assicurare che sia ricostituito il corretto volume di Synagis, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o ad altri anticorpi monoclonali umanizzati.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sono state riportate reazioni allergiche inclusi casi molto rari di anafilassi e shock anafilattico in seguito a somministrazione di palivizumab. In alcuni casi, sono stati riportati decessi (vedere paragrafo 4.8).

Devono essere disponibili medicinali per il trattamento di gravi reazioni di ipersensibilità, inclusa l'anafilassi e lo shock anafilattico, da usarsi immediatamente dopo la somministrazione di palivizumab.

L'uso del palivizumab può essere rimandato in presenza di infezioni gravi o moderate o in presenza di affezioni febbrili, a meno che il medico non giudichi il ritardo nella somministrazione del palivizumab come un ulteriore fattore di rischio. Una sindrome febbrile moderata, come per esempio infezione lieve del tratto respiratorio superiore, non comporta solitamente il rinvio della somministrazione del palivizumab.

Palivizumab deve essere somministrato con cautela in pazienti con trombocitopenia o altri problemi di coagulazione.

L'efficacia del palivizumab quando somministrato a pazienti come secondo ciclo di profilassi nel corso di una nuova stagione epidemica VRS non è stata formalmente valutata in uno studio con questo obiettivo. Il possibile rischio di insorgenza di infezione VRS nella seconda stagione epidemica nella quale i pazienti sono stati trattati con palivizumab non è stato definitivamente escluso con studi atti a valutare questo particolare aspetto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi specifici di interazione con altri medicinali. Negli studi clinici di fase III sull'incidenza di VRS nella popolazione pediatrica nata prematura e con displasia broncopolmonare, i pazienti che ricevevano placebo e i pazienti che ricevevano palivizumab ai quali erano anche stati somministrati vaccini di routine per l'infanzia, vaccino dell'influenza, broncodilatatori o corticosteroidi, hanno presentato una distribuzione simile e non sono stati osservati aumenti delle reazioni avverse.

Poiché l'anticorpo monoclonale è specifico per il virus respiratorio sinciziale, il palivizumab non dovrebbe interferire con la risposta immunitaria ai vaccini.

Palivizumab può interferire con test diagnostici per il VRS a base immunitaria, come con alcuni test basati sull'individuazione dell'antigene. Inoltre, il palivizumab inibisce la replicazione del virus in coltura cellulare e, pertanto, può anche interferire con i test di coltura virale. Palivizumab non interferisce con i test basati sulla reazione della catena della polimerasi a trascrittasi inversa. L'interferenza sui test potrebbe portare a risultati dei test diagnostici al VRS falsi-negativi. Pertanto, i risultati dei test diagnostici, quando ottenuti, devono essere utilizzati in congiunzione con i risultati clinici per guidare le decisioni mediche.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non pertinente. Synagis non è indicato per l'uso negli adulti. Non sono disponibili dati sulla fertilità, sull'uso in gravidanza e durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Sommario del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più gravi che si verificano con palivizumab sono anafilassi e altre reazioni acute di ipersensibilità. Le reazioni avverse più comuni che si verificano con palivizumab sono febbre, eruzione cutanea e reazione al sito di iniezione.

Tabella delle reazioni avverse

Reazioni avverse sia cliniche che di laboratorio, verificatisi in studi condotti su pazienti pediatrici prematuri e con displasia broncopolmonare ed in pazienti con malattia cardiaca pediatrica congenita, sono elencati secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza (molto comune $\geq 1/10$; comune $\geq 1/100$ a $<1/10$; non comune $\geq 1/1000$ a $<1/100$; raro $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$).

Le reazioni avverse identificate tramite sorveglianza post-marketing sono segnalate volontariamente da una popolazione di dimensione incerta; non sempre è possibile stimare in modo attendibile la loro frequenza o stabilire una relazione causale con l'esposizione al palivizumab. La frequenza di queste reazioni avverse (RA), come riportato nella tabella sottostante è stata stimata utilizzando i dati di sicurezza dei due studi clinici di registrazione. L'incidenza di queste reazioni in questi studi non hanno mostrato alcuna differenza tra i gruppi palivizumab e placebo e le reazioni non erano correlate al farmaco.

| Segnalazioni degli effetti indesiderati negli studi clinici* e post-marketing in pazienti pediatrici | | |
|---|------------------|---|
| MedDRA classificazione per sistemi e organi | Frequenza | RA |
| Patologie del sistema emolinfatico | Non comune | Trombocitopenia [#] |
| Disturbi del sistema immunitario | Non nota | Anafilassi, shock anafilattico (in alcuni casi, sono stati riportati decessi.) [#] |
| Patologie del sistema nervoso | Non comune | Convulsioni [#] |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Comune | Apnea [#] |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Molto comune | Eruzione cutanea |
| | Non comune | Orticaria [#] |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Molto comune | Febbre |
| | Comune | Reazione al sito di iniezione |

*Per la descrizione completa dello studio, vedere il Paragrafo 5.1 Studi clinici

RA identificate dalla sorveglianza post-marketing

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Esperienza post-marketing

Sono state valutate reazioni avverse spontanee gravi post-marketing riportati durante il trattamento con palivizumab tra il 1998 ed il 2002 che hanno coperto quattro stagioni epidemiche VRS. E' stato ricevuto un totale di 1291 segnalazioni gravi in cui il palivizumab era stato somministrato come indicato e la durata della terapia era nell'arco di una stagione. La comparsa di reazioni avverse è avvenuta dopo la sesta dose o oltre, in solo 22 di queste segnalazioni (15 dopo la sesta dose, 6 dopo la settima ed 1 dopo l'ottava dose). Queste reazioni avverse hanno caratteristiche simili a quelle dopo le iniziali 5 dosi.

Il programma di trattamento con palivizumab e le reazioni avverse sono stati monitorate in un gruppo di circa 20000 bambini seguiti attraverso un programma di adesione dei pazienti al trattamento, tra il 1998 ed il 2000. Di questo gruppo, 1250 bambini arruolati hanno avuto 6 iniezioni, 183 ne hanno avute 7 e 27 ne hanno avute 8 o 9. Reazioni avverse osservate in pazienti dopo la sesta dose o oltre hanno presentato caratteristiche e frequenza simili a quelle dopo le iniziali 5 dosi.

In uno studio osservazionale post-marketing basato su database, è stato osservato un piccolo incremento della frequenza di asma tra i pazienti pretermine trattati con palivizumab; tuttavia, la relazione causale è incerta.

Segnalazione di sospette reazioni avverse

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In studi clinici, tre bambini sono stati sottoposti a dosi superiori a 15 mg/kg. Queste dosi sono state di 20,25 mg/kg, 21,1 mg/kg e 22,27 mg/kg. Non sono state evidenziate conseguenze cliniche in questi soggetti.

Dall'esperienza post-marketing, sono stati riportati sovradosaggi con dosi fino a 85 mg/kg e in alcuni casi, le reazioni avverse riportate non erano differenti da quelle osservate con la dose di 15 mg/kg (vedere paragrafo 4.8). In caso di sovradosaggio, si raccomanda che il paziente sia monitorato per eventuali segni o sintomi di reazioni o effetti avversi e istituito immediatamente trattamento sintomatico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunoglobuline siero immune, Immunoglobuline specifiche; codice ATC J06BB16

Il palivizumab è un anticorpo monoclonale IgG1K umanizzato diretto contro un epitopo nel sito antigenico A della proteina di fusione del virus respiratorio sinciziale (VRS). Questo anticorpo monoclonale umanizzato ha una sequenza anticorpale di natura umana (95%) e murina (5%). Ha una potente attività neutralizzante e inibitoria dei meccanismi di fusione nei confronti del VRS sia nei ceppi del sottotipo A che in quelli del sottotipo B.

Nei ratti del cotone, concentrazioni sieriche di palivizumab approssimativamente di 30 µg/ml hanno dimostrato di produrre una riduzione della replicazione del VRS del 99% a livello polmonare.

Studi *in vitro* dell'attività antivirale

L'attività antivirale di palivizumab è stata valutata in un test di microneutralizzazione in cui concentrazioni crescenti di anticorpo sono state incubate con VRS prima dell'aggiunta delle cellule epiteliali umane HEp-2. Dopo un periodo di incubazione di 4-5 giorni, l'antigene VRS è stato misurato in un saggio immunoenzimatico (ELISA). Il titolo di neutralizzazione (50% concentrazione efficace [EC₅₀]) è espresso come la concentrazione anticorpale in grado di ridurre il rilevamento dell'antigene VRS del 50% rispetto alle cellule infettate con il virus non trattate. Palivizumab mostra valori medi di EC₅₀ pari a 0,65 µg/ml (media [deviazione standard] = 0,75 [0,53] µg/ml, n = 69, intervallo 0,07-2,89 µg/ml) e di 0,28 µg/ml (media [deviazione standard] = 0,35 [0,23] µg/ml, n = 35, intervallo 0,03-0,88 µg/ml), rispettivamente nei VRS A e VRS B isolati clinici. La maggior parte degli isolati clinici VRS testati (n = 96) sono stati prelevati da soggetti negli Stati Uniti.

Resistenza

Palivizumab si lega ad una regione altamente conservata nel dominio extracellulare della proteina F matura del VRS, indicato come sito antigenico II o sito antigenico A, che comprende gli amminoacidi 262-275. Un'analisi genotipica condotta su 126 isolati clinici da 123 bambini che hanno fallito l'immunoprofilassi, tutti i mutanti VRS che mostravano resistenza al palivizumab (n = 8) hanno evidenziato modifiche di amminoacidi in questa regione della proteina F. Non è stata mostrata nessuna variazione nella sequenza polimorfica o non polimorfica al di fuori del sito antigenico A della proteina F del VRS che renda VRS resistente alla neutralizzazione da palivizumab. In questi 8 isolati clinici VRS è stata identificata almeno una resistenza al palivizumab associata alle sostituzioni amminoacidiche N262D, K272E/Q o S275F/L con una conseguente frequenza di resistenza associata a mutazione del 6,3%. L'analisi dei dati clinici non ha evidenziato un'associazione tra le modifiche della sequenza del sito antigenico A e la gravità della malattia VRS nei bambini che ricevono l'immunoprofilassi con palivizumab e sviluppano la malattia VRS del tratto respiratorio inferiore. L'analisi di 254 isolati clinici VRS raccolti da soggetti naïve all'immunoprofilassi ha riscontrato una resistenza al palivizumab associata a 2 sostituzioni (1 con N262D e 1 con S275F), con una conseguente frequenza di resistenza associata a mutazione dello 0,79%.

Immunogenicità

Anticorpi anti-palivizumab sono stati riscontrati approssimativamente nell'1% dei pazienti nello studio Impact-RSV durante la prima fase della terapia. È stato un fenomeno transitorio di basso titolo, risolto nonostante l'uso continuato (prima e seconda stagione), e non è stato evidenziato su 55 dei 56 neonati durante la seconda stagione (inclusi 2 con titolazione durante la prima stagione). L'immunogenicità non è stata indagata nello studio sulla malattia cardiaca congenita.

Anticorpi verso il palivizumab sono stati valutati in quattro ulteriori studi in 4337 pazienti (bambini nati a 35 settimane di gestazione o meno e 6 mesi di età o meno, o 24 mesi di età o meno con displasia broncopolmonare, o con significativa malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa quando venivano inclusi in questi studi) e sono stati osservati in 0% - 1,5% di pazienti a differenti intervalli degli studi. Non è stata osservata nessuna associazione tra la presenza di anticorpi ed eventi avversi.

Pertanto, le risposte immunitarie all'anticorpo anti-farmaco (*anti-drug antibody*, ADA) sembrano essere non clinicamente rilevanti.

Studi clinici con palivizumab liofilizzato

In uno studio clinico controllato con placebo nella profilassi del VRS (studio Impact-RSV) effettuata su 1502 bambini ad alto rischio (1002 Synagis; 500 placebo), 5 dosi mensili di 15 mg/kg hanno ridotto l'incidenza dell'ospedalizzazione legata al VRS del 55 % ($p < 0,001$).

La percentuale di ospedalizzazione dovuta a virus respiratorio sinciziale nel gruppo placebo è stata del 10,6 %. Su questa base, la riduzione del rischio assoluto è pari al 5,8 % che significa che il numero di pazienti da trattare necessario per prevenire una ospedalizzazione è 17. La gravità della infezione da VRS in bambini ospedalizzati, nonostante la profilassi con palivizumab, non ha ridotto percentualmente né i giorni di degenza in terapia intensiva né i giorni di respirazione meccanica assistita.

Un totale di 222 bambini sono stati arruolati in due studi separati per esaminare la sicurezza del palivizumab quando somministrato per la seconda stagione VRS. Centotré (103) bambini hanno ricevuto mensilmente iniezioni di palivizumab per la prima volta, e 119 bambini hanno ricevuto palivizumab per due stagioni consecutive. Non è stata osservata differenza tra i gruppi per quanto riguarda l'immunogenicità in entrambi gli studi. Comunque, siccome l'efficacia del palivizumab quando somministrato a pazienti come secondo ciclo di trattamento durante l'insorgenza della stagione VRS non è stata formalmente investigata in uno studio condotto con questo obiettivo, è sconosciuta la rilevanza di questi dati in termini di efficacia.

In uno studio clinico prospettico in aperto disegnato per la valutazione della farmacocinetica, della sicurezza e dell'immunogenicità dopo la somministrazione di 7 dosi di palivizumab nell'arco di una singola stagione VRS, dati di farmacocinetica hanno indicato che adeguati livelli medi di palivizumab erano stati raggiunti in tutti i 18 bambini reclutati. Livelli anticorpali bassi e transitori di anticorpi anti-palivizumab sono stati osservati in un bambino dopo la seconda dose di palivizumab e tali anticorpi si sono ridotti ad un livello non misurabile alla quinta e settima dose.

In uno studio controllato con placebo su 1287 pazienti di età ≤ 24 mesi con malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa (639 Synagis; 648 placebo) 5 dosi mensili di 15 mg/kg di Synagis hanno ridotto l'incidenza di ospedalizzazione da VRS del 45% ($p = 0,003$) (studio sulla malattia cardiaca congenita). I gruppi erano equamente bilanciati tra pazienti cianotici e non cianotici. La percentuale di ospedalizzazione da VRS è stata del 9,7% nel gruppo placebo e del 5,3% nel gruppo Synagis. Il secondo obiettivo dello studio sull'efficacia su 100 bambini ha mostrato significative riduzioni nel gruppo Synagis rispetto a quello placebo sul totale dei giorni di ospedalizzazione per VRS (riduzione del 56%, $p = 0,003$) e sul totale dei giorni di VRS con l'aggiunta di un supplemento di ossigeno (riduzione del 73%, $p = 0,014$).

Uno studio osservazionale retrospettivo è stato condotto in bambini con disturbi cardiaci congeniti emodinamicamente significativi (hemodynamically significant congenital heart disease, HSCHD) per confrontare il verificarsi di gravi eventi avversi primari (infezione, aritmia e morte) tra coloro che hanno ricevuto la profilassi con Synagis (1009) e coloro che non l'hanno ricevuta (1009) combinati per età, tipo di lesione cardiaca e precedente chirurgia correttiva. L'incidenza di aritmia e di morte è stata simile sia nei bambini che hanno ricevuto la profilassi sia nei bambini che non l'hanno ricevuta. L'incidenza di infezione è stata inferiore nei bambini che hanno ricevuto la profilassi rispetto a quelli che non l'hanno ricevuta. I risultati dello studio indicano che il rischio di grave infezione, grave aritmia o morte nei bambini con disturbi cardiaci congeniti emodinamicamente significativi associati alla profilassi con Synagis non è aumentato rispetto ai bambini che non hanno ricevuto la profilassi.

Studi usando palivizumab liquido

Sono stati condotti due studi clinici per confrontare direttamente la formulazione liquida e quella liofilizzata di palivizumab. Nel primo studio, tutti i 153 neonati prematuri hanno ricevuto entrambe le formulazioni in sequenze diverse. Nel secondo studio, 211 e 202 neonati prematuri o bambini con una malattia polmonare cronica hanno ricevuto rispettivamente palivizumab liquido e liofilizzato. In due studi supplementari, palivizumab liquido è stato utilizzato come controllo attivo (3918 soggetti pediatrici) per valutare un anticorpo monoclonale in fase di sperimentazione per la profilassi della malattia da VRS grave nei neonati prematuri o in bambini con malattia polmonare cronica o con una malattia cardiaca emodinamicamente significativa (vedere di seguito per ulteriori dettagli su questi due studi). Il tasso globale e lo schema degli eventi avversi, l'analisi della sospensione del trattamento a causa degli eventi avversi, e il numero di decessi riportati in questi studi clinici sono stati coerenti con quelli osservati durante i programmi di sviluppo clinico per la formulazione liofilizzata. Nessun decesso è stato considerato correlato al palivizumab e non sono stati identificati nuovi eventi avversi in questi studi.

Neonati pretermine e bambini con malattia polmonare cronica di prematurità (BPD): in questo studio, condotto in 347 centri nel Nord America, Unione Europea e altri 10 paesi, hanno studiato i pazienti con un'età pari o inferiore a 24 mesi con BPD e pazienti con nascita prematura (inferiore o uguale a 35 settimane di gestazione), che avevano un'età pari o inferiore a 6 mesi all'inizio dello studio. I pazienti con malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa sono stati esclusi da questo studio e sono stati studiati in uno studio separato. In questo studio, i pazienti sono stati randomizzati per ricevere 5 iniezioni mensili di 15mg/kg di palivizumab liquido (N = 3306), utilizzato come controllo attivo di un anticorpo monoclonale in fase di sperimentazione (N = 3329). La sicurezza e l'efficacia sono state monitorate in questi soggetti per 150 giorni. Il novantotto per cento di tutti i pazienti che hanno ricevuto palivizumab hanno completato lo studio e il 97% ha ricevuto tutti e cinque le iniezioni. L'endpoint primario era l'incidenza di ospedalizzazione da VRS. Ricoveri per VRS si sono verificati tra il 62 del 3306 (1,9%) pazienti nel gruppo palivizumab. Il tasso di ospedalizzazione VRS osservato nei pazienti arruolati con una diagnosi di BPD era 28 su 723 (3,9%) e nei pazienti arruolati con una diagnosi di prematurità senza BPD era 34 su 2583 (1,3%).

Studio 2 CHD: questo studio, condotto in 162 centri in Nord America, Unione Europea e altri 4 paesi, per oltre due stagioni di VRS, ha studiato i pazienti con un'età pari o inferiore a 24 mesi con CHD emodinamicamente significativa. In questo studio, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere 5 iniezioni mensili di 15 mg/kg di palivizumab liquido (N = 612), utilizzato come controllo attivo di un anticorpo monoclonale in fase di sperimentazione (N = 624). I soggetti sono stati stratificati in base alla lesione cardiaca (cianotico vs altro) e la sicurezza e l'efficacia sono state monitorate per 150 giorni. Il novantasette per cento di tutti i pazienti che hanno ricevuto palivizumab hanno completato lo studio e il 95% ha ricevuto tutte e cinque le iniezioni. L'endpoint primario era una sintesi degli eventi avversi ed eventi avversi gravi, e l'endpoint secondario era l'incidenza di ospedalizzazione da VRS. L'incidenza di ospedalizzazione da VRS era di 16 su 612 (2,6%) nel gruppo palivizumab.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Formulazione liofilizzata di palivizumab

In studi su volontari adulti, il palivizumab ha mostrato un profilo farmacocinetico simile ad un anticorpo umano IgG1 in relazione al volume di distribuzione (in media 57 ml/kg) e all'emivita (in media 18 giorni). In studi di profilassi su popolazioni pediatriche di prematuri con displasia broncopolmonare, l'emivita media di palivizumab è stata di 20 giorni e dosi mensili intramuscolari di 15 mg/kg hanno raggiunto concentrazioni sieriche medie di principio attivo al giorno 30 di circa 40 µg/ml dopo la prima iniezione, circa 60 µg/ml dopo la seconda iniezione, circa 70 µg/ml dopo la terza e la quarta iniezione. In uno studio sulla malattia cardiaca congenita dosi mensili per via intramuscolare di 15 mg/kg hanno raggiunto mediamente in 30 giorni il valore minimo di concentrazioni sieriche di principio attivo che è approssimativamente di 55 µg/ml dopo la prima iniezione e approssimativamente di 90 µg/ml dopo la quarta iniezione.

Nello studio sulla malattia cardiaca congenita, dei circa 139 bambini che hanno ricevuto palivizumab, in quelli che avevano subito by-pass cardiopolmonare e per i quali erano disponibili campioni accoppiati di siero, la concentrazione sierica media di palivizumab è stata approssimativamente di 100 µg/ml prima del by-pass cardiaco e diminuita ad approssimativamente 40 µg/ml dopo il by-pass.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi tossicologici monodose condotti su scimmie (dose massima 30 mg/kg), conigli (dose massima 50 mg/kg) e ratti (dose massima 840 mg/kg), non sono stati rilevati dati significativi.

Studi eseguiti su roditori non hanno dimostrato un incremento della riproduzione di VRS, o patologie indotte dall'VRS o la generazione di virus mutanti in presenza di palivizumab nelle condizioni sperimentali adottate.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere:
Istidina
Glicina
Mannitolo (E421)

Solvente:
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali o diluenti, che non sia acqua per preparazioni iniettabili.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

Dopo la ricostituzione, il medicinale deve essere usato immediatamente. Ad ogni modo la stabilità in condizioni d'uso è stata dimostrata per 3 ore a 20-24 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare.
Conservare il flaconcino nella confezione esterna per proteggerlo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

50 mg di polvere in un flaconcino da 4 ml (vetro di tipo I) con un tappo (gomma butilica) e una ghiera (alluminio).

1 ml di acqua per preparazioni iniettabili in una fiala (vetro di tipo I).

Confezione da 1 pezzo.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il flaconcino da 50 mg di polvere contiene una quota in più che permette il prelievo di 50 mg quando ricostituito se si seguono le istruzioni sotto riportate.

Per la ricostituzione, rimuovere l'aletta di alluminio dal cappuccio del flaconcino e pulire il tappo con etanolo al 70% o equivalente.

Aggiungere lentamente 0,6 ml di acqua per preparazioni iniettabili lungo la parete interna del flaconcino per evitare la formazione di schiuma. Dopo l'aggiunta dell'acqua, inclinare il flaconcino leggermente e ruotarlo delicatamente per 30 secondi. Non agitare il flaconcino. La soluzione di palivizumab deve riposare a temperatura ambiente per un minimo di 20 minuti fino a che non diventa limpida. La soluzione di palivizumab non contiene conservanti e deve essere somministrata entro 3 ore dalla preparazione.

Una volta ricostituito secondo le istruzioni, la concentrazione finale è 100 mg/ml. L'aspetto della soluzione ricostituita è da limpido a leggermente opalescente.

Flaconcino monouso. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Regno Unito

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/117/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 Agosto 1999
Data del rinnovo più recente: 13 Agosto 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Synagis 100 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 100 mg di palivizumab*, fornendo 100 mg/ml di palivizumab quando ricostituito come raccomandato.

* Palivizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante prodotto da tecnologia DNA nelle cellule ospiti del mieloma del topo.

Per l'elenco degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

La polvere è un liofilizzato da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Synagis è indicato nella prevenzione di gravi affezioni del tratto respiratorio inferiore, che richiedono ospedalizzazione, provocate dal virus respiratorio sinciziale (VRS) in bambini ad alto rischio di malattia VRS:

- Bambini nati con età gestazionale uguale o inferiore alle 35 settimane e con un'età inferiore ai 6 mesi al momento dell'inizio dell'epidemia stagionale da VRS.
- Bambini di età inferiore ai 2 anni che sono stati trattati per displasia broncopolmonare negli ultimi 6 mesi.
- Bambini di età inferiore ai 2 anni con malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di Palivizumab è 15 mg per chilo corporeo, da somministrare una volta al mese durante i periodi in cui si prevede il rischio di VRS nella comunità.

Volume (espresso in ml) di palivizumab che deve essere somministrato ad intervalli di un mese = [peso del paziente in kg] moltiplicato per 0,15.

Quando possibile, la prima dose deve essere somministrata prima dell'inizio della stagione critica. Dosi successive devono essere somministrate una volta al mese durante il periodo di rischio. Non è stata stabilita l'efficacia di palivizumab a dosi diverse da 15 mg per kg, o a dosaggi differenti da una volta al mese durante la stagione del VRS.

La maggior parte delle esperienze, inclusi importanti studi clinici di fase III, con palivizumab sono state acquisite con 5 iniezioni durante una stagione (vedere paragrafo 5.1). Dati, seppure limitati, sono disponibili su più di 5 dosi (vedere paragrafi 4.8 e 5.1), pertanto non è stato stabilito il beneficio in termini di protezione al di sopra delle 5 dosi.

Per ridurre il rischio di ripetuti ricoveri ospedalieri, nei bambini che assumono palivizumab che sono stati ricoverati per VRS, si raccomanda di continuare la somministrazione di dosi mensili di palivizumab per la durata della stagione del virus.

Per i bambini sottoposti a by-pass cardiaco, si raccomanda di somministrare una iniezione di 15 mg/kg di peso corporeo di palivizumab non appena si sia stabilizzato dopo l'intervento per assicurare adeguati livelli sierici di palivizumab. Dosi successive devono riprendere mensilmente durante la restante stagione VRS per i bambini che continuano ad essere ad alto rischio di infezione VRS (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione

Palivizumab viene somministrato per via intramuscolare, preferibilmente nella parte anterolaterale della coscia. Il muscolo del gluteo non deve essere usato spesso come sito di iniezione poiché si rischia di danneggiare il nervo sciatico. L'iniezione dev'essere eseguita attraverso la tecnica asettica standard.

Le quantità di medicinale superiori ad 1 ml devono essere somministrate in dosi separate.

Per assicurare che sia ricostituito il corretto volume di Synagis, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o ad altri anticorpi monoclonali umanizzati.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sono state riportate reazioni allergiche inclusi casi molto rari di anafilassi e shock anafilattico in seguito a somministrazione di palivizumab. In alcuni casi, sono stati riportati decessi (vedere paragrafo 4.8).

Devono essere disponibili prodotti medicinali per il trattamento di gravi reazioni di ipersensibilità, inclusa l'anafilassi e lo shock anafilattico, da usarsi immediatamente dopo la somministrazione di palivizumab.

L'uso del palivizumab può essere rimandato in presenza di infezioni gravi o moderate o in presenza di affezioni febbrili, a meno che il medico non giudichi il ritardo nella somministrazione del palivizumab come un ulteriore fattore di rischio. Una sindrome febbrile moderata, come per esempio infezione lieve del tratto respiratorio superiore, non comporta solitamente il rinvio della somministrazione del palivizumab.

Palivizumab deve essere somministrato con cautela in pazienti con trombocitopenia o altri problemi di coagulazione.

L'efficacia del palivizumab quando somministrato a pazienti come secondo ciclo di profilassi nel corso di una nuova stagione epidemica VRS non è stata formalmente valutata in uno studio con questo obiettivo. Il possibile rischio di insorgenza di infezione VRS nella seconda stagione epidemica nella quale i pazienti sono stati trattati con palivizumab non è stato definitivamente escluso con studi atti a valutare questo particolare aspetto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi specifici di interazione con altri medicinali. Negli studi clinici di fase III sull'incidenza di VRS nella popolazione pediatrica nata prematura e con displasia broncopolmonare, i pazienti che ricevevano placebo e i pazienti che ricevevano palivizumab ai quali erano anche stati somministrati vaccini di routine per l'infanzia, vaccino dell'influenza, broncodilatatori o corticosteroidi, hanno presentato una distribuzione simile e non sono stati osservati aumenti delle reazioni avverse.

Poiché l'anticorpo monoclonale è specifico per il virus respiratorio sinciziale, il palivizumab non dovrebbe interferire con la risposta immunitaria ai vaccini.

Palivizumab può interferire con test diagnostici per il VRS a base immunitaria, come con alcuni test basati sull'individuazione dell'antigene. Inoltre, il palivizumab inibisce la replicazione del virus in coltura cellulare e, pertanto, può anche interferire con i test di coltura virale. Palivizumab non interferisce con i test basati sulla reazione della catena della polimerasi a trascrittasi inversa. L'interferenza sui test potrebbe portare a risultati dei test diagnostici al VRS falsi-negativi. Pertanto, i risultati dei test diagnostici, quando ottenuti, devono essere utilizzati in congiunzione con i risultati clinici per guidare le decisioni mediche.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non pertinente. Synagis non è indicato per l'uso negli adulti. Non sono disponibili dati sulla fertilità, sull'uso in gravidanza e durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Sommario del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più gravi che si verificano con palivizumab sono anafilassi e altre reazioni acute di ipersensibilità. Le reazioni avverse più comuni che si verificano con palivizumab sono febbre, eruzione cutanea e reazione al sito di iniezione.

Tabella delle reazioni avverse

Reazioni avverse sia cliniche che di laboratorio, verificatisi in studi condotti su pazienti pediatrici prematuri e con displasia broncopolmonare ed in pazienti con malattia cardiaca pediatrica congenita, sono elencati secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza (molto comune $\geq 1/10$; comune $\geq 1/100$ a $< 1/10$; non comune $\geq 1/1000$, $< 1/100$; rare $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Le reazioni avverse identificate tramite sorveglianza post-marketing sono segnalate volontariamente da una popolazione di dimensione incerta; non sempre è possibile stimare in modo attendibile la loro frequenza o stabilire una relazione causale con l'esposizione al palivizumab. La frequenza di queste reazioni avverse (RA), come riportato nella tabella sottostante è stata stimata utilizzando i dati di sicurezza dei due studi clinici di registrazione. L'incidenza di queste reazioni in questi studi non hanno mostrato alcuna differenza tra i gruppi palivizumab e placebo e le reazioni non erano correlate al farmaco.

| Segnalazioni degli effetti indesiderati negli studi clinici* e post-marketing in pazienti pediatrici | | |
|---|------------------|---|
| MedDRA classificazione per sistemi e organi | Frequenza | RA |
| Patologie del sistema emolinfatico | Non comune | Trombocitopenia [#] |
| Disturbi del sistema immunitario | Non nota | Anafilassi, shock anafilattico (in alcuni casi, sono stati riportati decessi.) [#] |
| Patologie del sistema nervoso | Non comune | Convulsioni [#] |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Comune | Apnea [#] |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Molto comune | Eruzione cutanea |
| | Non comune | Orticaria [#] |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Molto comune | Febbre |
| | Comune | Reazione al sito di iniezione |

*Per la descrizione completa dello studio, vedere il Paragrafo 5.1 Studi clinici

RA identificate dalla sorveglianza post-marketing

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Esperienza post-marketing

Sono state valutate reazioni avverse spontanee gravi post-marketing riportati durante il trattamento con palivizumab tra il 1998 ed il 2002 che hanno coperto quattro stagioni epidemiche VRS. E' stato ricevuto un totale di 1291 segnalazioni gravi in cui il palivizumab era stato somministrato come indicato e la durata della terapia era nell'arco di una stagione. La comparsa di reazioni avverse è avvenuta dopo la sesta dose o oltre in solo 22 di queste segnalazioni (15 dopo la sesta dose, 6 dopo la settimana ed 1 dopo l'ottava dose). Queste reazioni avverse hanno caratteristiche simili a quelle dopo le iniziali 5 dosi.

Il programma di trattamento con palivizumab e le reazioni avverse sono stati monitorate in un gruppo di circa 20000 bambini seguiti attraverso un programma di adesione dei pazienti al trattamento, tra il 1998 ed il 2000. Di questo gruppo, 1250 bambini arruolati hanno avuto 6 iniezioni, 183 ne hanno avute 7 e 27 ne hanno avute 8 o 9. Reazioni avverse osservate in pazienti dopo la sesta dose o oltre hanno presentato caratteristiche e frequenza simili a quelle dopo le iniziali 5 dosi.

In uno studio osservazionale postmarketing basato su database è stato osservato un piccolo incremento della frequenza di asma tra i pazienti pretermine trattati con palivizumab; tuttavia, la relazione causale è incerta.

Segnalazione di sospette reazioni avverse

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In studi clinici, tre bambini sono stati sottoposti a dosi superiori a 15 mg/kg. Queste dosi sono state di 20,25 mg/kg, 21,1 mg/kg e 22,27 mg/kg. Non sono state evidenziate conseguenze cliniche in questi soggetti.

Dall'esperienza post-marketing, sono stati riportati sovradosaggi con dosi fino a 85 mg/kg e in alcuni casi, le reazioni avverse riportate non erano differenti da quelle osservate con la dose di 15 mg/kg (vedere paragrafo 4.8). In caso di sovradosaggio, si raccomanda che il paziente sia monitorato per eventuali segni o sintomi di reazioni o effetti avversi e istituito immediatamente trattamento sintomatico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunoglobuline siero immune, Immunoglobuline specifiche; codice ATC J06BB16

Il palivizumab è un anticorpo monoclonale IgG1K umanizzato diretto contro un epitopo nel sito antigenico A della proteina di fusione del virus respiratorio sinciziale (VRS). Questo anticorpo monoclonale umanizzato ha una sequenza anticorpale di natura umana (95%) e murina (5%). Ha una potente attività neutralizzante e inibitoria dei meccanismi di fusione nei confronti del VRS sia nei ceppi del sottotipo A che in quelli del sottotipo B.

Nei ratti del cotone, concentrazioni sieriche di palivizumab approssimativamente di 30 µg/ml hanno dimostrato di produrre una riduzione della replicazione del VRS del 99% a livello polmonare.

Studi *in vitro* dell'attività antivirale

L'attività antivirale di palivizumab è stata valutata in un test di microneutralizzazione in cui concentrazioni crescenti di anticorpo sono state incubate con VRS prima dell'aggiunta delle cellule epiteliali umane HEp-2. Dopo un periodo di incubazione di 4-5 giorni, l'antigene VRS è stato misurato in un saggio immunoenzimatico (ELISA). Il titolo di neutralizzazione (50% concentrazione efficace [EC₅₀]) è espresso come la concentrazione anticorpale in grado di ridurre il rilevamento dell'antigene VRS del 50% rispetto alle cellule infettate con il virus non trattate. Palivizumab mostra valori medi di EC₅₀ pari a 0,65 µg/ml (media [deviazione standard] = 0,75 [0,53] µg/ml, n = 69, intervallo 0,07-2,89 µg/ml) e di 0,28 µg/ml (media [deviazione standard] = 0,35 [0,23] µg/ml, n = 35, intervallo 0,03-0,88 µg/ml), rispettivamente nei VRS A e VRS B isolati clinici. La maggior parte degli isolati clinici VRS testati (n = 96) sono stati prelevati da soggetti negli Stati Uniti.

Resistenza

Palivizumab si lega ad una regione altamente conservata nel dominio extracellulare della proteina F matura del VRS, indicato come sito antigenico II o sito antigenico A, che comprende gli amminoacidi 262-275. Un'analisi genotipica condotta su 126 isolati clinici da 123 bambini che hanno fallito l'immunoprofilassi, tutti i mutanti VRS che mostravano resistenza al palivizumab (n = 8) hanno evidenziato modifiche di amminoacidi in questa regione della proteina F. Non è stata mostrata nessuna variazione di sequenza polimorfica o non polimorfica al di fuori del sito antigenico A della proteina F del VRS che renda VRS resistente alla neutralizzazione da palivizumab. In questi 8 isolati clinici VRS è stata identificata almeno una resistenza al palivizumab associata alle sostituzioni amminoacidiche N262D, K272E/Q o S275F/L con una conseguente frequenza di resistenza associata a mutazione del 6,3%. L'analisi dei dati clinici non ha evidenziato un'associazione tra le modifiche della sequenza del sito antigenico A e la gravità della malattia VRS nei bambini che ricevono l'immunoprofilassi con palivizumab, sviluppano la malattia VRS del tratto respiratorio inferiore. L'analisi di 254 isolati clinici VRS raccolti da soggetti naïve all'immunoprofilassi ha rivelato una resistenza al palivizumab associata a 2 sostituzioni (1 con N262D e 1 con S275F), con una conseguente frequenza di resistenza associata a mutazione dello 0,79%.

Immunogenicità

Anticorpi anti-palivizumab sono stati riscontrati approssimativamente nell'1% dei pazienti nello studio Impact-RSV durante la prima fase della terapia. È stato un fenomeno transitorio di basso titolo, risolto nonostante l'uso continuato (prima e seconda stagione), e non è stato evidenziato su 55 dei 56 neonati durante la seconda stagione (inclusi 2 con titolazione durante la prima stagione). L'immunogenicità non è stata indagata nello studio sulla malattia cardiaca congenita. Anticorpi verso il palivizumab sono stati valutati in quattro ulteriori studi in 4337 pazienti (bambini nati a 35 settimane di gestazione o meno e 6 mesi di età o meno, o 24 mesi di età o meno con displasia broncopolmonare, o con significativa malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa quando venivano inclusi in questi studi) e sono stati osservati in 0% - 1,5% di pazienti a differenti

intervalli degli studi. Non è stata osservata nessuna associazione tra la presenza di anticorpi ed eventi avversi.

Pertanto, le risposte immunitarie all'anticorpo anti-farmaco (anti-drug antibody, ADA) sembrano essere non clinicamente rilevanti.

Studi clinici con palivizumab liofilizzato

In uno studio clinico controllato con placebo nella profilassi del VRS (studio Impact-RSV) effettuata su 1502 bambini ad alto rischio (1002 Synagis; 500 placebo), 5 dosi mensili di 15 mg/kg hanno ridotto l'incidenza dell'ospedalizzazione legata al VRS del 55 % ($p < 0,001$). La percentuale di ospedalizzazione dovuta a virus respiratorio sinciziale nel gruppo placebo è stata del 10,6 %. Su questa base, la riduzione del rischio assoluto è pari al 5,8 % che significa che il numero di pazienti da trattare necessario per prevenire una ospedalizzazione è 17. La gravità della infezione da VRS in bambini ospedalizzati, nonostante la profilassi con palivizumab, non ha ridotto percentualmente né i giorni di degenza in terapia intensiva né i giorni di respirazione meccanica assistita.

Un totale di 222 bambini sono stati arruolati in due studi separati per esaminare la sicurezza del palivizumab quando somministrato per la seconda stagione VRS. Centotré (103) bambini hanno ricevuto mensilmente iniezioni di palivizumab per la prima volta, e 119 bambini hanno ricevuto palivizumab per due stagioni consecutive. Non è stata osservata differenza tra i gruppi per quanto riguarda l'immunogenicità in entrambi gli studi. Comunque, siccome l'efficacia del palivizumab quando somministrato a pazienti come secondo ciclo di trattamento durante l'insorgenza della stagione VRS non è stata formalmente investigata in uno studio condotto con questo obiettivo, è sconosciuta la rilevanza di questi dati in termini di efficacia.

In uno studio clinico prospettico in aperto disegnato per la valutazione della farmacocinetica, della sicurezza e dell'immunogenicità dopo la somministrazione di 7 dosi di palivizumab nell'arco di una singola stagione VRS, dati di farmacocinetica hanno indicato che adeguati livelli medi di palivizumab erano stati raggiunti in tutti i 18 bambini reclutati. Livelli anticorpali bassi e transitori di anticorpi anti-palivizumab sono stati osservati in un bambino dopo la seconda dose di palivizumab e tali anticorpi si sono ridotti ad un livello non misurabile alla quinta e settima dose.

In uno studio controllato con placebo su 1287 pazienti di età ≤ 24 mesi con malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa (639 Synagis; 648 placebo) 5 dosi mensili di 15 mg/kg di Synagis hanno ridotto l'incidenza di ospedalizzazione da VRS del 45% ($p = 0,003$) (studio sulla malattia cardiaca congenita). I gruppi erano equamente bilanciati tra pazienti cianotici e non cianotici. La percentuale di ospedalizzazione da VRS è stata del 9,7% nel gruppo placebo e del 5,3% nel gruppo Synagis. Il secondo obiettivo dello studio sull'efficacia su 100 bambini ha mostrato significative riduzioni nel gruppo Synagis rispetto a quello placebo sul totale dei giorni di ospedalizzazione per VRS (riduzione del 56%, $p = 0,003$) e sul totale dei giorni di VRS con l'aggiunta di un supplemento di ossigeno (riduzione del 73%, $p = 0,014$).

Uno studio osservazionale retrospettivo è stato condotto in bambini con disturbi cardiaci congeniti emodinamicamente significativi (HSCHD) per confrontare il verificarsi di gravi eventi avversi primari (infezione, aritmia e morte) tra coloro che hanno ricevuto la profilassi con Synagis (1009) e coloro che non l'hanno ricevuta (1009) combinati per età, tipo di lesione cardiaca e precedente chirurgia correttiva. L'incidenza di aritmia e di morte è stata simile sia nei bambini che hanno ricevuto la profilassi sia nei bambini che non l'hanno ricevuta. L'incidenza di infezione è stata inferiore nei bambini che hanno ricevuto la profilassi rispetto a quelli che non l'hanno ricevuta. I risultati dello studio indicano che il rischio di grave infezione, grave aritmia o morte nei bambini con disturbi cardiaci congeniti emodinamicamente significativi associati alla profilassi con Synagis non è aumentato rispetto ai bambini che non hanno ricevuto la profilassi.

Studi usando palivizumab liquido

Sono stati condotti due studi clinici per confrontare direttamente la formulazione liquida e quella liofilizzata di palivizumab. Nel primo studio, tutti i 153 neonati prematuri hanno ricevuto entrambe le formulazioni in sequenze diverse. Nel secondo studio, 211 e 202 neonati prematuri o bambini con una malattia polmonare cronica hanno ricevuto rispettivamente palivizumab liquido e liofilizzato. In due studi supplementari, palivizumab liquido è stato utilizzato come controllo attivo (3918 soggetti pediatrici) per valutare un anticorpo monoclonale in fase di sperimentazione per la profilassi della malattia da VRS grave nei neonati prematuri o in bambini con malattia polmonare cronica o con una malattia cardiaca emodinamicamente significativa (vedere di seguito per ulteriori dettagli su questi due studi). Il tasso globale e lo schema degli eventi avversi, l'analisi della sospensione del trattamento a causa degli eventi avversi, e il numero di decessi riportati in questi studi clinici sono stati coerenti con quelli osservati durante i programmi di sviluppo clinico per la formulazione liofilizzata. Nessun decesso è stato considerato correlato al palivizumab e non sono stati identificati nuovi eventi avversi in questi studi.

Neonati pretermine e bambini con Malattia Polmonare Cronica di Prematurità (BPD): in questo studio, condotto in 347 centri nel Nord America, Unione Europea e altri 10 paesi, hanno studiato i pazienti con un'età pari o inferiore a 24 mesi con BPD e pazienti con nascita prematura (inferiore o uguale a 35 settimane di gestazione), che avevano un'età pari o inferiore a 6 mesi all'inizio dello studio. I pazienti con malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa sono stati esclusi da questo studio e sono stati studiati in uno studio separato. In questo studio, i pazienti sono stati randomizzati per ricevere 5 iniezioni mensili di 15mg/kg di palivizumab liquido (N = 3306), utilizzato come controllo attivo di un anticorpo monoclonale in fase di sperimentazione (N = 3329). La sicurezza e l'efficacia sono state monitorate in questi soggetti per 150 giorni. Il novantotto per cento di tutti i pazienti che hanno ricevuto palivizumab hanno completato lo studio e il 97% ha ricevuto tutti e cinque le iniezioni. L'endpoint primario era l'incidenza di ospedalizzazione da VRS. Ricoveri per VRS si sono verificati tra il 62 del 3306 (1,9%) pazienti nel gruppo palivizumab. Il tasso di ospedalizzazione VRS osservato nei pazienti arruolati con una diagnosi di BPD era 28 su 723 (3,9%) e nei pazienti arruolati con una diagnosi di prematurità senza BPD era 34 su 2583 (1,3%).

Studio 2 CHD: questo studio, condotto in 162 centri in Nord America, Unione Europea e altri 4 paesi, per oltre due stagioni di VRS, ha studiato i pazienti con un'età pari o inferiore a 24 mesi con CHD emodinamicamente significativa. In questo studio, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere 5 iniezioni mensili di 15 mg/kg di palivizumab liquido (N = 612), utilizzato come controllo attivo di un anticorpo monoclonale in fase di sperimentazione (N = 624). I soggetti sono stati stratificati in base alla lesione cardiaca (cianotico vs altro) e la sicurezza e l'efficacia sono state monitorate per 150 giorni. Il novantasette per cento di tutti i pazienti che hanno ricevuto palivizumab hanno completato lo studio e il 95% ha ricevuto tutte e cinque le iniezioni. L'endpoint primario era una sintesi degli eventi avversi ed eventi avversi gravi, e l'endpoint secondario era l'incidenza di ospedalizzazione da VRS. L'incidenza di ospedalizzazione da VRS era di 16 su 612 (2,6%) nel gruppo palivizumab.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Formulazione liofilizzata di palivizumab

In studi su volontari adulti, il palivizumab ha mostrato un profilo farmacocinetico simile ad un anticorpo umano IgG1 in relazione al volume di distribuzione (in media 57 ml/kg) e all'emivita (in media 18 giorni). In studi di profilassi su popolazioni pediatriche di prematuri con displasia broncopolmonare, l'emivita media di palivizumab è stata di 20 giorni e dosi mensili intramuscolari di 15 mg/kg hanno raggiunto concentrazioni sieriche medie di principio attivo al giorno 30 di circa 40 µg/ml dopo la prima iniezione, circa 60 µg/ml dopo la seconda iniezione, circa 70 µg/ml dopo la terza e la quarta iniezione. In uno studio sulla malattia cardiaca congenita dosi mensili per via intramuscolare di 15 mg/kg hanno raggiunto mediamente in 30 giorni il valore minimo di concentrazioni sieriche di principio attivo che è approssimativamente di 55 µg/ml dopo la prima iniezione e approssimativamente di 90 µg/ml dopo la quarta iniezione.

Nello studio sulla malattia cardiaca congenita, dei circa 139 bambini che hanno ricevuto palivizumab, in quelli che avevano subito by-pass cardiopolmonare e per i quali erano disponibili campioni accoppiati di siero, la concentrazione sierica media di palivizumab è stata approssimativamente di 100 µg/ml prima del by-pass cardiaco e diminuita ad approssimativamente 40 µg/ml dopo il by-pass.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi tossicologici monodose condotti su scimmie (dose massima 30 mg/kg), conigli (dose massima 50 mg/kg) e ratti (dose massima 840 mg/kg), non sono stati rilevati dati significativi.

Studi eseguiti su roditori non hanno dimostrato un incremento della riproduzione di VRS, o patologie indotte dall'VRS o la generazione di virus mutanti in presenza di palivizumab nelle condizioni sperimentali adottate.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere:
Istidina
Glicina
Mannitolo (E421)

Solvente:
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali o diluenti, che non sia acqua per preparazioni iniettabili.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

Dopo la ricostituzione, il medicinale deve essere usato immediatamente. Ad ogni modo la stabilità in condizioni d'uso è stata dimostrata per 3 ore a 20-24 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare.
Conservare il flaconcino nella confezione esterna per proteggerlo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

100 mg di polvere in un flaconcino da 10 ml (vetro di tipo I) con un tappo (gomma butilica) e una ghiera (alluminio).
1 ml di acqua per preparazioni iniettabili in una fiala (vetro di tipo I).

Confezione da 1 pezzo.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il flaconcino da 100 mg di polvere contiene una quota in più che permette il prelievo di 100 mg quando ricostituito se si seguono le istruzioni sotto riportate.

Per la ricostituzione, rimuovere l'aletta di alluminio dal cappuccio del flaconcino e pulire il tappo con etanolo al 70% o equivalente.

Aggiungere lentamente 1,0 ml di acqua per soluzione iniettabile lungo la parete interna del flaconcino per evitare la formazione di schiuma. Dopo l'aggiunta dell'acqua, inclinare il flaconcino leggermente e ruotarlo delicatamente per 30 secondi. Non agitare il flaconcino. La soluzione di palivizumab deve riposare a temperatura ambiente per un minimo di 20 minuti fino a che non diventa limpida. La soluzione di palivizumab non contiene conservanti e deve essere somministrato entro 3 ore dalla preparazione.

Una volta ricostituito secondo le istruzioni, la concentrazione finale è 100 mg/ml. L'aspetto della soluzione ricostituita è da limpido a leggermente opalescente.

Flaconcino monouso. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Regno Unito

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/117/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 Agosto 1999
Data del rinnovo più recente: 13 Agosto 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Synagis 100 mg/ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di Synagis contiene 100 mg di palivizumab*.

Ciascun flaconcino da 0,5 ml contiene 50 mg di palivizumab.

Ciascun flaconcino da 1 ml contiene 100 mg di palivizumab.

*Palivizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante prodotto da tecnologia DNA nelle cellule ospiti del mieloma del topo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

La soluzione è limpida o leggermente opalescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Synagis è indicato nella prevenzione di gravi affezioni del tratto respiratorio inferiore, che richiedono ospedalizzazione, provocate dal virus respiratorio sinciziale (VRS) in bambini ad alto rischio di malattia VRS:

- Bambini nati con età gestazionale uguale o inferiore alle 35 settimane e con un'età inferiore ai 6 mesi all'esordio dell'epidemia stagionale da VRS.
- Bambini di età inferiore ai 2 anni che sono stati trattati per displasia broncopolmonare negli ultimi 6 mesi.
- Bambini di età inferiore ai 2 anni con malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di Palivizumab è 15 mg per chilo di peso corporeo, da somministrare una volta al mese durante i periodi in cui si prevede il rischio di VRS nella comunità.

Il volume (espresso in ml) di // Palivizumab // deve essere somministrato una volta al mese ad intervalli = [peso del paziente in kg] moltiplicato per 0,15.

Quando possibile, la prima dose deve essere somministrata prima dell'inizio della stagione critica. Dosi successive devono essere somministrate una volta al mese durante il periodo di rischio. Non è stata stabilita l'efficacia di palivizumab a dosi diverse da 15 mg per kg, o a dosaggi differenti da una volta al mese durante la stagione del VRS.

La maggior parte delle esperienze, inclusi importanti studi clinici di fase III, con palivizumab sono state acquisite con 5 iniezioni durante una stagione (vedere paragrafo 5.1). Dati, seppure limitati, sono disponibili su più di 5 dosi (vedere paragrafi 4.8 e 5.1), pertanto non è stato stabilito il beneficio in termini di protezione al di sopra delle 5 dosi.

Per ridurre il rischio di ripetuti ricoveri ospedalieri, nei bambini che assumono palivizumab che sono stati ricoverati per VRS, si raccomanda di continuare la somministrazione di dosi mensili di palivizumab per la durata della stagione del VRS.

Per i bambini sottoposti a by-pass cardiaco, si raccomanda di somministrare una iniezione di 15 mg/kg di peso corporeo di palivizumab non appena si sia stabilizzato dopo l'intervento per assicurare adeguati livelli sierici di palivizumab. Dosi successive devono riprendere mensilmente durante la restante stagione VRS per i bambini che continuano ad esser ad alto rischio di infezione VRS (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione

Palivizumab viene somministrato per via intramuscolare, preferibilmente nella parte anterolaterale della coscia. Il muscolo del gluteo non deve essere usato spesso come sito di iniezione poiché si rischia di danneggiare il nervo sciatico. L'iniezione dev'essere eseguita attraverso la tecnica asettica standard.

Le quantità di medicinale superiori ad 1 ml devono essere somministrate in dosi separate.

Synagis soluzione iniettabile è una formulazione pronta per l'uso. Per le istruzioni su particolari esigenze di trattamento, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o verso altri anticorpi monoclonali umanizzati.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sono state riportate reazioni allergiche inclusi casi molto rari di anafilassi e shock anafilattico in seguito a somministrazione di palivizumab. In alcuni casi, sono stati riportati decessi (vedere paragrafo 4.8).

Devono essere disponibili prodotti medicinali per il trattamento di gravi reazioni di ipersensibilità, inclusa l'anafilassi e lo shock anafilattico, da usarsi immediatamente dopo la somministrazione di palivizumab.

L'uso del palivizumab può essere rimandato in presenza di infezioni gravi o moderate o in presenza di affezioni febbrili, a meno che il medico non giudichi il ritardo nella somministrazione del palivizumab come un ulteriore fattore di rischio. Una sindrome febbrile moderata, come per esempio infezione lieve del tratto respiratorio superiore, non comporta solitamente il rinvio della somministrazione del palivizumab.

Palivizumab deve essere somministrato con cautela in pazienti con trombocitopenia o altri problemi di coagulazione.

L'efficacia del palivizumab quando somministrato a pazienti come secondo ciclo di trattamento nel corso di una nuova stagione epidemica VRS non è stata formalmente valutata in uno studio con questo obiettivo. Il possibile rischio di insorgenza di infezione VRS nella seconda stagione epidemica nella quale i pazienti sono stati trattati con palivizumab non è stato definitivamente escluso con studi atti a valutare questo particolare aspetto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi specifici di interazione con altri medicinali. Negli studi clinici di fase III sull'incidenza di VRS nella popolazione pediatrica nata prematura e con displasia broncopolmonare, i pazienti che ricevevano placebo e i pazienti che ricevevano palivizumab ai quali erano anche stati somministrati vaccini di routine per l'infanzia, vaccino dell'influenza, broncodilatatori o corticosteroidi, hanno presentato una distribuzione simile e non sono stati osservati aumenti delle reazioni avverse tra i pazienti trattati con questi farmaci.

Poiché l'anticorpo monoclonale è specifico per il virus respiratorio sinciziale, il palivizumab non dovrebbe interferire con la risposta immunitaria ai vaccini.

Palivizumab può interferire con test diagnostici per il VRS a base immunitaria, come con alcuni test basati sull'individuazione dell'antigene. Inoltre, il palivizumab inibisce la replicazione del virus in coltura cellulare e, pertanto, può anche interferire con i test di coltura virale. Palivizumab non interferisce con i test basati sulla reazione della catena della polimerasi a trascrittasi inversa. L'interferenza sui test potrebbe portare a risultati dei test diagnostici al VRS falsi-negativi. Pertanto, i risultati dei test diagnostici, quando ottenuti, devono essere utilizzati in congiunzione con i risultati clinici per guidare le decisioni mediche.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non pertinente. Synagis non è indicato per l'uso negli adulti. Non sono disponibili dati sull'uso in fertilità, gravidanza e durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Sommario del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più gravi che si verificano con palivizumab sono l'anafilassi e altre reazioni acute di ipersensibilità. Le reazioni avverse più comuni che si verificano con palivizumab sono febbre, eruzione cutanea e reazioni al sito di iniezione.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sia cliniche che di laboratorio, verificatisi in studi condotti su pazienti pediatrici prematuri e con displasia broncopolmonare ed in pazienti con malattia cardiaca pediatrica congenita, sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza (molto comune $\geq 1/10$; comune $\geq 1/100$ a $< 1/10$; non comune $\geq 1/1000$, $< 1/100$; raro $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)

Le reazioni avverse identificate tramite sorveglianza post-marketing sono segnalate volontariamente da una popolazione di dimensione incerta; non sempre è possibile stimare in modo attendibile la loro frequenza o stabilire una relazione causale con l'esposizione al palivizumab. La frequenza di queste reazioni avverse (RA), come riportato nella tabella sottostante è stata stimata utilizzando i dati di sicurezza dei due studi clinici di registrazione. L'incidenza di queste reazioni in questi studi non hanno mostrato alcuna differenza tra i gruppi palivizumab e placebo e le reazioni non erano correlate al farmaco.

| Segnalazioni degli effetti indesiderati negli studi clinici* e post-marketing in pazienti pediatrici | | |
|---|------------------|---|
| MedDRA classificazione per sistemi e organi | Frequenza | RA |
| Patologie del sistema emolinfatico | Non comune | Trombocitopenia# |
| Disturbi del sistema immunitario | Non nota | Anafilassi, shock anafilattico (in alcuni casi, sono stati riportati decessi.)# |
| Patologie del sistema nervoso | Non comune | Convulsioni# |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Comune | Apnea# |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Molto comune | Eruzione cutanea |
| | Non comune | Orticaria# |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Molto comune | Febbre |
| | Comune | Reazione nel sito di iniezione |

* Per la descrizione completa dello studio, vedere il paragrafo 5.1 Studi clinici

RA identificate dalla sorveglianza post-marketing

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Esperienza post-marketing

Sono state valutate reazioni avverse spontanee gravi post-marketing riportate durante il trattamento con palivizumab tra il 1998 ed il 2002 che hanno coperto quattro stagioni epidemiche VRS. E' stato ricevuto un totale di 1291 segnalazioni gravi in cui il palivizumab era stato somministrato come indicato e la durata della terapia era nell'arco di una stagione. La comparsa di reazioni avverse è avvenuta dopo la sesta dose o oltre, in solo 22 di queste segnalazioni (15 dopo la sesta dose, 6 dopo la settima ed 1 dopo l'ottava dose). Queste reazioni avverse hanno caratteristiche simili a quelli dopo le iniziali 5 dosi.

Il programma di trattamento con palivizumab e le reazioni avverse sono state monitorate in un gruppo di circa 20000 bambini seguiti attraverso un programma di adesione dei pazienti al trattamento, tra il 1998 ed il 2000. Di questo gruppo, 1250 bambini arruolati hanno avuto 6 iniezioni, 183 ne hanno avute 7 e 27 ne hanno avute 8 o 9. Reazioni avverse osservate in pazienti dopo la sesta dose o oltre hanno presentato caratteristiche e frequenza simili a quelle dopo le iniziali 5 dosi.

In uno studio osservazionale postmarketing basato su database è stato osservato un piccolo incremento della frequenza di asma tra i pazienti pretermine trattati con palivizumab; tuttavia, la relazione causale è incerta.

Segnalazione di sospette reazioni avverse

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In studi clinici, tre bambini sono stati sottoposti a dosi superiori a 15 mg/kg. Queste dosi sono state di 20,25 mg/kg, 21,1 mg/kg e 22,27 mg/kg. Non sono state evidenziate conseguenze cliniche in questi soggetti.

Dall'esperienza post-marketing, sono stati riportati sovradosaggi con dosi fino a 85 mg/kg e in alcuni casi, le reazioni avverse riportate non erano differenti da quelle osservate con la dose di 15 mg/kg (vedere paragrafo 4.8). In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare il paziente per eventuali segni o sintomi di reazioni o effetti avversi e di istituire immediatamente un appropriato trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunoglobuline siero immune, Immunoglobuline specifiche; codice ATC: J06BB16.

Il palivizumab è un anticorpo monoclonale IgG_{1K} umanizzato diretto contro un epitopo nel sito antigenico A della proteina di fusione del virus respiratorio sinciziale (VRS). Questo anticorpo monoclonale umanizzato ha una sequenza anticorpale di natura umana (95%) e murina (5%). Ha una potente attività neutralizzante e inibitoria dei meccanismi di fusione nei confronti del VRS sia nei ceppi del sottotipo A che in quelli del sottotipo B.

Nei ratti del cotone, concentrazioni sieriche di palivizumab approssimativamente di 30 µg/ml hanno dimostrato di produrre una riduzione della replicazione del VRS del 99% a livello polmonare.

Studi *in vitro* dell'attività antivirale

L'attività antivirale di palivizumab è stata valutata in un test di microneutralizzazione in cui concentrazioni crescenti di anticorpo sono state incubate con VRS prima dell'aggiunta delle cellule epiteliali umane HEp-2. Dopo un periodo di incubazione di 4-5 giorni, l'antigene VRS è stato misurato in un saggio immunoenzimatico (ELISA). Il titolo di neutralizzazione (50% concentrazione efficace [EC₅₀]) è espresso come la concentrazione anticorpale in grado di ridurre il rilevamento dell'antigene VRS del 50% rispetto alle cellule infettate con il virus non trattate. Palivizumab mostra valori medi di EC₅₀ pari a 0,65 µg/ml (media [deviazione standard] = 0,75 [0,53] µg/ml, n = 69, intervallo 0,07-2,89 µg/ml) e di 0,28 µg/ml (media [deviazione standard] = 0,35 [0,23] µg/ml, n = 35, intervallo 0,03-0,88 µg/ml), rispettivamente nei VRS A e VRS B isolati clinici. La maggior parte degli isolati clinici VRS testati (n = 96) sono stati prelevati da soggetti negli Stati Uniti.

Resistenza

Palivizumab si lega ad una regione altamente conservata nel dominio extracellulare della proteina F matura del VRS, indicato come sito antigenico II o sito antigenico A, che comprende gli amminoacidi 262-275. Un'analisi genotipica condotta su 126 isolati clinici da 123 bambini che hanno fallito l'immunoprofilassi, tutti i mutanti VRS che mostravano resistenza al palivizumab (n = 8) hanno evidenziato modifiche di amminoacidi in questa regione della proteina F. Non è stata mostrata nessuna variazione nella sequenza polimorfica o non polimorfica al di fuori del sito antigenico A della proteina F del VRS che renda VRS resistente alla neutralizzazione da palivizumab. In questi 8 isolati clinici VRS è stata identificata almeno una resistenza al palivizumab associata alle sostituzioni amminoacidiche N262D, K272E/Q o S275F/L con una conseguente frequenza di resistenza associata a mutazione del 6,3%. L'analisi dei dati clinici non ha evidenziato un'associazione tra le modifiche della sequenza del sito antigenico A e la gravità della malattia VRS nei bambini che ricevono l'immunoprofilassi con palivizumab e sviluppano la malattia VRS del tratto respiratorio inferiore. L'analisi di 254 isolati clinici VRS raccolti da soggetti naïve all'immunoprofilassi ha riscontrato una resistenza al palivizumab associata a 2 sostituzioni (1 con N262D e 1 con S275F), con una conseguente frequenza di resistenza associata a mutazione dello 0,79%.

Immunogenicità

Anticorpi anti-palivizumab sono stati riscontrati approssimativamente nell'1 % dei pazienti nello studio IMPact-RSV durante la prima fase della terapia. E' stato un fenomeno transitorio di basso titolo, risolto nonostante l'uso continuato (prima e seconda stagione), e non è stato evidenziato su 55 dei 56 neonati durante la seconda stagione (inclusi 2 con titolazione durante la prima stagione).

L'immunogenicità non è stata indagata nello studio sulla malattia cardiaca congenita.

Anticorpi verso il palivizumab sono stati valutati in quattro ulteriori studi in 4337 pazienti (bambini nati a 35 settimane di gestazione o meno e 6 mesi di età o meno, o 24 mesi di età o meno con displasia broncopolmonare, o con significativa malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa quando venivano inclusi in questi studi) e sono stati osservati in 0% - 1,5% di pazienti a differenti intervalli degli studi. Non è stata osservata nessuna associazione tra la presenza di anticorpi ed eventi avversi.

Pertanto, le risposte immunitarie all'anticorpo anti-farmaco (*anti-drug antibody*, ADA) sembrano essere non clinicamente rilevanti.

Studi clinici con palivizumab liofilizzato

In uno studio clinico controllato con placebo nella profilassi del VRS (studio Impact-RSV) effettuata su 1502 bambini ad alto rischio (1002 Synagis; 500 placebo), 5 dosi mensili di 15 mg/kg hanno ridotto l'incidenza dell'ospedalizzazione legata al VRS del 55% ($p < 0,001$).

La percentuale di ospedalizzazione dovuta a virus respiratorio sinciziale nel gruppo placebo è stata del 10,6%. Su questa base, la riduzione del rischio assoluto è pari al 5,8% che significa che il numero di pazienti da trattare necessario per prevenire una ospedalizzazione è 17. La gravità della infezione da VRS in bambini ospedalizzati, nonostante la profilassi con palivizumab, non ha ridotto percentualmente né i giorni di degenza in terapia intensiva né i giorni di respirazione meccanica assistita.

Un totale di 222 bambini sono stati arruolati in due studi separati per esaminare la sicurezza del palivizumab quando somministrato per la seconda stagione VRS. Centotré (103) bambini hanno ricevuto mensilmente iniezioni di palivizumab per la prima volta, e 119 bambini hanno ricevuto palivizumab per due stagioni consecutive. Non è stata osservata differenza tra i gruppi per quanto riguarda l'immunogenicità in entrambi gli studi. Comunque, siccome l'efficacia del palivizumab quando somministrato a pazienti come secondo ciclo di trattamento durante l'insorgenza della stagione VRS non è stata formalmente investigata in uno studio condotto con questo obiettivo, è sconosciuta la rilevanza di questi dati in termini di efficacia.

In uno studio clinico prospettico in aperto disegnato per la valutazione della farmacocinetica, della sicurezza e dell'immunogenicità dopo la somministrazione di 7 dosi di palivizumab nell'arco di una singola stagione VRS, dati di farmacocinetica hanno indicato che adeguati livelli medi di palivizumab erano stati raggiunti in tutti i 18 bambini reclutati. Livelli anticorpali bassi e transitori di anticorpi anti-palivizumab sono stati osservati in un bambino dopo la seconda dose di palivizumab e tali anticorpi si sono ridotti ad un livello non misurabile alla quinta e settima dose.

In uno studio controllato con placebo su 1287 pazienti di età ≤ 24 mesi con malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa (639 Synagis; 648 placebo) 5 dosi mensili di 15 mg/kg di Synagis hanno ridotto l'incidenza di ospedalizzazione da VRS del 45% ($p = 0,003$) (studio sulla malattia cardiaca congenita). I gruppi erano equamente bilanciati tra pazienti cianotici e non cianotici. La percentuale di ospedalizzazione da VRS è stata del 9,7% nel gruppo placebo e del 5,3% nel gruppo Synagis. Il secondo obiettivo dello studio sull'efficacia su 100 bambini ha mostrato significative riduzioni nel gruppo Synagis rispetto a quello placebo sul totale dei giorni di ospedalizzazione per VRS (riduzione del 56%, $p = 0,003$) e sul totale dei giorni di VRS con l'aggiunta di un supplemento di ossigeno (riduzione del 73%, $p = 0,014$).

Uno studio osservazionale retrospettivo è stato condotto in bambini con disturbi cardiaci congeniti emodinamicamente significativi (HSCHD) per confrontare il verificarsi di gravi eventi avversi primari (infezione, aritmia e morte) tra coloro che hanno ricevuto la profilassi con Synagis (1009) e coloro che non l'hanno ricevuta (1009) combinati per età, tipo di lesione cardiaca e precedente chirurgia correttiva. L'incidenza di aritmia e di morte è stata simile sia nei bambini che hanno ricevuto la

profilassi sia nei bambini che non l'hanno ricevuta. L'incidenza di infezione è stata inferiore nei bambini che hanno ricevuto la profilassi rispetto a quelli che non l'hanno ricevuta. I risultati dello studio indicano che il rischio di grave infezione, grave aritmia o morte nei bambini con disturbi cardiaci congeniti emodinamicamente significativi associati alla profilassi con Synagis non è aumentato rispetto ai bambini che non hanno ricevuto la profilassi

Studi usando palivizumab liquido

Sono stati condotti due studi clinici per confrontare direttamente la formulazione liquida e quella liofilizzata di palivizumab. Nel primo studio, tutti i 153 neonati prematuri hanno ricevuto entrambe le formulazioni in sequenze diverse. Nel secondo studio, 211 e 202 neonati prematuri o bambini con una malattia polmonare cronica hanno ricevuto rispettivamente palivizumab liquido e liofilizzato. In due studi supplementari, palivizumab liquido è stato utilizzato come controllo attivo (3918 soggetti pediatrici) per valutare un anticorpo monoclonale in fase di sperimentazione per la profilassi della malattia da VRS grave nei neonati prematuri o in bambini con malattia polmonare cronica o con una malattia cardiaca emodinamicamente significativa (vedere di seguito per ulteriori dettagli su questi due studi). Il tasso globale e lo schema degli eventi avversi, l'analisi della sospensione del trattamento a causa degli eventi avversi, e il numero di decessi riportati in questi studi clinici sono stati coerenti con quelli osservati durante i programmi di sviluppo clinico per la formulazione liofilizzata. Nessun decesso è stato considerato correlato al palivizumab e non sono stati identificati nuovi eventi avversi in questi studi.

Neonati pretermine e bambini con Malattia Polmonare Cronica di Prematurità (BPD): in questo studio, condotto in 347 centri nel Nord America, Unione Europea e altri 10 paesi, hanno studiato i pazienti con un'età pari o inferiore a 24 mesi con BPD e pazienti con nascita prematura (inferiore o uguale a 35 settimane di gestazione), che avevano un'età pari o inferiore a 6 mesi all'inizio dello studio. I pazienti con malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa sono stati esclusi da questo studio e sono stati studiati in uno studio separato. In questo studio, i pazienti sono stati randomizzati per ricevere 5 iniezioni mensili di 15mg/kg di palivizumab liquido (N = 3306), utilizzato come controllo attivo di un anticorpo monoclonale in fase di sperimentazione (N = 3329). La sicurezza e l'efficacia sono state monitorate in questi soggetti per 150 giorni. Il novantotto per cento di tutti i pazienti che hanno ricevuto palivizumab hanno completato lo studio e il 97% ha ricevuto tutti e cinque le iniezioni. L'endpoint primario era l'incidenza di ospedalizzazione da VRS. Ricoveri per RSV si sono verificati tra il 62 del 3306 (1,9%) pazienti nel gruppo palivizumab. Il tasso di ospedalizzazione RSV osservato nei pazienti arruolati con una diagnosi di BPD era 28 su 723 (3,9%) e nei pazienti arruolati con una diagnosi di prematurità senza BPD era 34 su 2583 (1,3%).

Studio 2 CHD: questo studio, condotto in 162 centri in Nord America, Unione Europea e altri 4 paesi, per oltre due stagioni di VRS, ha studiato i pazienti con un'età pari o inferiore a 24 mesi con CHD emodinamicamente significativa. In questo studio, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere 5 iniezioni mensili di 15mg/kg di palivizumab liquido (N = 612), utilizzato come controllo attivo di un anticorpo monoclonale in fase di sperimentazione (N = 624). I soggetti sono stati stratificati in base alla lesione cardiaca (cianotico vs altro) e la sicurezza e l'efficacia sono state monitorate per 150 giorni. Il novantasette per cento di tutti i pazienti che hanno ricevuto palivizumab hanno completato lo studio e il 95% ha ricevuto tutte e cinque le iniezioni. L'endpoint primario era una sintesi degli eventi avversi ed eventi avversi gravi, e l'endpoint secondario era l'incidenza di ospedalizzazione da VRS. L'incidenza di ospedalizzazione da VRS era di 16 su 612 (2,6%) nel gruppo palivizumab.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Formulazione liofilizzata di palivizumab

In studi su volontari adulti, il palivizumab ha mostrato un profilo farmacocinetico simile ad un anticorpo umano IgG₁ in relazione al volume di distribuzione (in media 57 ml/kg) e all'emivita (in media 18 giorni). In studi di profilassi su popolazioni pediatriche di prematuri con displasia broncopolmonare, l'emivita media di palivizumab è stata di 20 giorni e dosi mensili intramuscolari di 15 mg/kg hanno raggiunto concentrazioni sieriche medie di principio attivo al giorno 30 di circa 40 µg/ml dopo la prima iniezione, circa 60 µg/ml dopo la seconda iniezione, circa 70 µg/ml dopo la terza e la quarta iniezione. In uno studio sulla malattia cardiaca congenita dosi mensili per via intramuscolare di 15 mg/kg hanno raggiunto mediamente in 30 giorni il valore minimo di concentrazioni sieriche di principio attivo che è approssimativamente di 55 µg/ml dopo la prima iniezione e approssimativamente di 90 µg/ml dopo la quarta iniezione.

Nello studio sulla malattia cardiaca congenita, dei circa 139 bambini che hanno ricevuto palivizumab, in quelli che avevano subito by-pass cardiopolmonare e per i quali erano disponibili campioni accoppiati di siero, la concentrazione sierica media di palivizumab è stata approssimativamente di 100 µg/ml prima del by-pass cardiaco e diminuita ad approssimativamente 40 µg/ml dopo il by-pass.

Formulazione liquida di palivizumab

La farmacocinetica e la sicurezza della formulazione liquida di palivizumab e della formulazione liofilizzata, dopo una somministrazione per via intramuscolare di 15 mg/kg, sono stati confrontati in uno studio cross-over di 153 bambini di età inferiore o uguale a 6 mesi con una storia di prematurità (inferiore o pari a 35 settimane di età gestazionale). I risultati di questo studio indicano che le concentrazioni sieriche di palivizumab erano simili tra la formulazione liquida e la formulazione liofilizzata dimostrando la bioequivalenza tra la formulazione liquida e la formulazione liofilizzata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi tossicologici monodose condotti su scimmie (dose massima 30 mg/kg), conigli (dose massima 50 mg/kg) e ratti (dose massima 840 mg/kg), non sono stati rilevati dati significativi.

Studi eseguiti su roditori non hanno dimostrato un incremento della riproduzione di VRS, o patologie indotte dall'VRS o la generazione di virus mutanti in presenza di palivizumab nelle condizioni sperimentali adottate.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Istidina

Glicina

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Conservare il flaconcino nella confezione esterna per proteggerlo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini monouso: capacità di 3 ml, trasparente, flaconcino di vetro di tipo I incolore con un tappo di clorobutile e sigillo flip-off contenente 0,5 ml o 1 ml di soluzione iniettabile.

Confezione da 1 pezzo.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non miscelare la formulazione liquida di palivizumab con quella liofilizzata.

Non diluire il prodotto.

Non agitare il flaconcino.

Sia il flaconcino da 0,5 ml che da 1 ml contengono una quota in più che permette il prelievo di 50 mg o di 100 mg, rispettivamente.

Per la somministrazione, rimuovere l'aletta di alluminio dal cappuccio del flaconcino e pulire il tappo con etanolo al 70% o equivalente. Inserire l'ago nel flaconcino e prelevare dalla siringa il volume appropriato di soluzione.

La soluzione iniettabile di palivizumab non contiene conservanti, è monouso e deve essere somministrata immediatamente dopo aver prelevato la dose nella siringa.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Regno Unito

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 Agosto 1999
Data del rinnovo più recente: 13 Agosto 2009

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE (I) DEL (I) PRINCIPIO (I) ATTIVO (I) BIOLOGICO (I) E
PRODUTTORE (I) RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore (i) del principio attivo biologico

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

MedImmune, LLC
660 MedImmune Court / 633 Research Court, Frederick, Maryland,
USA

Nome ed indirizzo del produttore (i) responsabile del rilascio dei lotti

AbbVie S.r.l.
04011 Campoverde di Aprilia
(Latina)
Italia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione Europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della Direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel Modulo 1.8.2 dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo rischio/beneficio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentate allo stesso tempo.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

50 mg Astuccio

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Synagis 50 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile
Palivizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni flaconcino contiene 50 mg di palivizumab, fornendo 100 mg/ml di palivizumab quando ricostituito come raccomandato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche istidina, glicina e mannitolo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Contiene:

1 flaconcino di Synagis da 50 mg.

1 fiala da 1 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Ricostituire lentamente con 0,6 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

Miscelare delicatamente. Non agitare. Lasciar riposare per 20 minuti.

Usare entro 3 ore dalla ricostituzione.

Uso intramuscolare.

Flaconcino monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare il flaconcino nella confezione per proteggerlo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Regno Unito

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/117/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Synagis 50 mg etichetta flaconcino

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Synagis 50 mg polvere per soluzione iniettabile
Palivizumab
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

50 mg

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

100 mg Astuccio

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Synagis 100 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile
Palivizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni flaconcino contiene: 100 mg di palivizumab, fornendo 100 mg/ml di palivizumab quando ricostituito come raccomandato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: istidina, glicina e mannitolo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Contiene:

1 flaconcino di Synagis da 100 mg

1 fiala da 1 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Ricostituire lentamente con 1,0 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

Miscelare delicatamente. Non agitare. Lasciar riposare per 20 minuti.

Usare entro 3 ore dalla ricostituzione.

Uso intramuscolare.

Flaconcino monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare il flaconcino nella confezione per proteggerlo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Regno Unito

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/117/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Synagis 100 mg etichetta flaconcino

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Synagis 100 mg polvere per soluzione iniettabile
Palivizumab
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

100 mg

6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Synagis acqua per preparazioni iniettabili Etichetta Fiala

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per Synagis

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

1 ml di acqua per preparazioni iniettabili

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO

Flaconcino da 0,5 ml astuccio
Flaconcino da 1,0 ml astuccio

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Synagis 100 mg/ml soluzione iniettabile
Palivizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni flaconcino da 0,5 ml contiene 50 mg di palivizumab.
Ogni flaconcino da 1 ml contiene 100 mg di palivizumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: istidina, glicina e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
50 mg/0,5 ml.
100 mg/1 ml.

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Non agitare.

Uso intramuscolare.

Flaconcino monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare il flaconcino nella confezione per proteggerlo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
United Kingdom

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/117/003

EU/1/99/117/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Synagis 100 mg/ml soluzione per iniezioni flaconcino da 0,5 ml
Synagis 100 mg/ml soluzione per iniezioni flaconcino da 1,0 ml

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Synagis 100 mg/ml soluzione iniettabile
Palivizumab
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

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

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio Illustrativo: informazioni per l'utente

Synagis 50 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile Palivizumab

Legga attentamente questo foglio prima di dare questo medicinale al bambino perché contiene importanti informazioni per lei e per il bambino.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota nel bambino la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista. Vedere paragrafo 4

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Synagis e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Synagis
3. Come usare Synagis
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Synagis
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Synagis e a cosa serve

Synagis contiene un principio attivo chiamato palivizumab, un anticorpo che agisce specificatamente contro un virus chiamato virus respiratorio sinciziale, VRS.

Il bambino è ad alto rischio di prendere la malattia causata da un virus chiamato virus respiratorio sinciziale (VRS).

I bambini che hanno maggiori probabilità di avere una malattia grave da VRS (bambini ad alto rischio) sono i bambini nati prematuramente (35 settimane o meno) o i bambini nati con alcuni problemi cardiaci o polmonari.

Synagis è un medicinale che aiuta a proteggere il bambino dall'aver una malattia grave da VRS.

2. Cosa deve sapere prima di usare Synagis

Non usi Synagis nel bambino

Se è allergico a palivizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale elencati al paragrafo 6.

Segni e sintomi di una reazione allergica grave possono comprendere:

- grave eruzione cutanea, orticaria, prurito della pelle
- gonfiore delle labbra, della lingua, o del volto
- ostruzione della gola, difficoltà a deglutire
- respirazione difficile, rapida o irregolare
- colore bluastrò della pelle, delle labbra, o sotto le unghie
- debolezza muscolare o flaccidità
- un calo della pressione del sangue
- mancanza di reattività

Avvertenze e precauzioni

Faccia particolare attenzione con Synagis

- se il bambino non si sente bene. Per favore informi il medico se il bambino non si sente bene, poichè potrebbe essere necessario ritardare la somministrazione del Synagis.
- se il bambino presenta manifestazioni emorragiche poichè Synagis viene abitualmente iniettato nella coscia.

Altri medicinali e Synagis

Non si conoscono interazioni di Synagis con altri medicinali. Tuttavia, prima di iniziare la terapia con Synagis deve informare il medico su tutti i medicinali che il bambino prende al momento.

3. Come usare Synagis

Con che frequenza deve essere somministrato Synagis al bambino?

Synagis deve essere somministrato al bambino alla dose di 15 mg/kg di peso corporeo una volta al mese fin tanto che permane il rischio di infezione da VRS.

Per una migliore protezione del bambino, è necessario seguire le istruzioni del medico su quando tornare per le ulteriori dosi di Synagis.

Se il bambino è stato sottoposto ad operazione al cuore (intervento di by-pass cardiaco), può necessitare di una dose aggiuntiva di Synagis dopo l'intervento. In seguito, il bambino può riprendere l'originale programma di iniezioni.

In che modo il bambino riceve Synagis?

Synagis sarà somministrato al bambino tramite iniezione intramuscolare, generalmente nella parte esterna della coscia.

Che succede quando il bambino salta un'iniezione di Synagis?

Se il bambino salta un'iniezione, deve contattare il medico al più presto. Ogni iniezione di Synagis protegge il bambino per circa un mese prima che sia necessaria un'altra iniezione.

Usi sempre questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Synagis può causare gravi effetti collaterali tra cui:

- reazioni allergiche gravi, tali reazioni possono essere pericolose per la vita o fatali (vedere "Non usi Synagis nel bambino" per l'elenco di segni e sintomi).
- lividi inusuali o gruppi di piccole macchie rosse sulla pelle.

Informi il medico o richieda assistenza medica immediatamente se il bambino presenta uno dei gravi effetti indesiderati sopra elencati dopo aver ricevuto una dose di Synagis.

Altri effetti indesiderati

Molto comuni (colpiscono almeno 1 soggetto su 10):

- eruzione cutanea
- febbre

Comuni (colpiscono da 1 a 10 soggetti su 100):

- dolore, arrossamento o gonfiore al sito di iniezione
- una pausa nella respirazione o altre difficoltà respiratorie

Non comuni (colpiscono meno di 1 soggetto su 100) :

- convulsioni
- orticaria

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato si rivolga al medico. Ciò include qualsiasi possibile effetto indesiderato non elencato in questo foglio. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Synagis

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Usare entro 3 ore dalla ricostituzione.

Non congelare.

Conservare il flaconcino nella confezione esterna per proteggerlo dalla luce.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Synagis

- Il principio attivo è il palivizumab. 50 mg per flaconcino, che fornisce 100 mg/ml di palivizumab quando è ricostituito secondo le istruzioni.
- Gli altri componenti sono: - per la polvere: istidina, glicina e mannitolo.
- per il solvente: acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Synagis e contenuto della confezione

Synagis si presenta sotto forma di polvere e solvente per soluzione iniettabile (50 mg di polvere in flaconcino) + 1 ml di solvente in fiala – Confezione da 1.

Synagis è un liofilizzato da bianco a biancastro.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Regno Unito

Produttore

AbbVie S.r.l.
04011 Campoverde di Aprilia
(Latina) Italia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВИ ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 53038305

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

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

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 9 1 337-5200

Polska

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente al medico o agli operatori sanitari:

Istruzioni per il medico

Il flaconcino da 50 mg di polvere contiene una quota in più che permette il prelievo di 50 mg quando ricostituito se si seguono le istruzioni sotto riportate.

Per la ricostituzione, rimuovere l'aletta di alluminio dal cappuccio del flaconcino e pulire il tappo con etanolo al 70% o equivalente.

Aggiungere lentamente 0,6 ml di acqua per preparazioni iniettabili lungo la parete interna del flaconcino per evitare la formazione di schiuma. Dopo l'aggiunta dell'acqua, inclinare il flaconcino gentilmente e ruotarlo delicatamente per 30 secondi.

Non agitare il flaconcino.

La soluzione di palivizumab deve riposare a temperatura ambiente per un minimo di 20 minuti fino a che non diventa limpida. La soluzione di palivizumab non contiene conservanti e deve essere somministrata entro 3 ore dalla preparazione. Flaconcino monouso. Gettare il medicinale non utilizzato.

Una volta ricostituito secondo le istruzioni, la concentrazione finale è 100 mg/ml.

Palivizumab non deve essere miscelato ad altri medicinali o diluenti che non sia acqua per preparazioni iniettabili.

Palivizumab viene somministrato una volta al mese per uso intramuscolare, preferibilmente nella parte anterolaterale della coscia. Il muscolo del gluteo non dovrebbe essere usato abitualmente come sito di iniezione poichè si rischia di danneggiare il nervo sciatico. L'iniezione deve essere eseguita attraverso la tecnica asettica standard. Le quantità di medicinale superiori ad 1 ml devono essere somministrate in dosi separate.

Quando si usa palivizumab 100 mg/ml, il volume (espresso in ml) di palivizumab che deve essere somministrato ad intervalli di un mese = [peso del paziente in kg] moltiplicato per 0,15

Per esempio, per un bambino con un peso corporeo di 3 kg, il calcolo diventa:

$(3 \times 0,15) \text{ ml} = 0,45 \text{ ml}$ di palivizumab al mese

Foglio Illustrativo: informazioni per l'utente

Synagis 100 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile Palivizumab

Legga attentamente questo foglio prima di dare questo medicinale al bambino perché contiene importanti informazioni per lei e per il bambino.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota nel bambino la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista. Vedere paragrafo 4

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Synagis e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Synagis
3. Come usare Synagis
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Synagis
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Synagis e a cosa serve

Synagis contiene un principio attivo chiamato palivizumab, un anticorpo che agisce specificatamente contro un virus chiamato virus respiratorio sinciziale, VRS.

Il bambino è ad alto rischio di prendere la malattia causata da un virus chiamato virus respiratorio sinciziale (VRS).

I bambini che hanno maggiori probabilità di avere una malattia grave da VRS (bambini ad alto rischio) sono i bambini nati prematuramente (35 settimane o meno) o di bambini nati con alcuni problemi cardiaci o polmonari.

Synagis è un medicinale che aiuta a proteggere il bambino dall'aver una malattia grave da VRS.

2. Cosa deve sapere prima di usare Synagis

Non usi Synagis nel bambino

- Se è allergico a palivizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale elencati al paragrafo 6.
- Segni e sintomi di una reazione allergica grave possono comprendere:
 - grave eruzione cutanea, orticaria, prurito della pelle
 - gonfiore delle labbra, della lingua, o del volto
 - ostruzione della gola, difficoltà a deglutire
 - respirazione difficile, rapida o irregolare
 - colore blaugastro della pelle, delle labbra, o sotto le unghie
 - debolezza muscolare o flaccidità
 - un calo della pressione del sangue
 - mancanza di reattività

Avvertenze e precauzioni

Faccia particolare attenzione con Synagis

- se il bambino non si sente bene. Per favore informi il medico se il bambino non si sente bene, poichè potrebbe essere necessario ritardare la somministrazione del Synagis.
- se il bambino presenta manifestazioni emorragiche, poichè Synagis viene abitualmente iniettato nella coscia.

Altri medicinali e Synagis

Non si conoscono interazioni di Synagis con altri medicinali. Tuttavia, prima di iniziare la terapia con Synagis deve informare il medico su tutti i medicinali che il bambino prende al momento.

3. Come usare Synagis

Con che frequenza deve essere somministrato Synagis al bambino?

Synagis deve essere somministrato al bambino alla dose di 15 mg/kg di peso corporeo una volta al mese fin tanto che permane il rischio di infezione da VRS. Per una migliore protezione del bambino, è necessario seguire le istruzioni del medico su quando tornare per le ulteriori dosi di Synagis.

Se il bambino è stato sottoposto ad operazione al cuore (intervento di by-pass cardiaco), può necessitare di una dose aggiuntiva di Synagis dopo l'intervento. In seguito, il bambino può riprendere l'originale programma di iniezioni.

In che modo il bambino riceve Synagis?

Synagis sarà somministrato al bambino tramite iniezione intramuscolare, generalmente nella parte esterna della coscia.

Che succede quando il bambino salta un'iniezione di Synagis?

Se il bambino salta un'iniezione, deve contattare il medico al più presto. Ogni iniezione di Synagis protegge il bambino per circa un mese prima che sia necessaria un'altra iniezione.

Usi sempre questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Synagis può causare gravi effetti collaterali, tra cui:

- reazioni allergiche gravi, tali reazioni possono essere pericolose per la vita o fatali. (vedere "Non usi Synagis nel bambino" per l'elenco di segni e sintomi).
- lividi inusuali o gruppi di piccole macchie rosse sulla pelle.

Informi il medico o richieda assistenza medica immediatamente se il bambino presenta uno dei gravi effetti indesiderati sopra elencati dopo aver ricevuto una dose di Synagis.

Altri effetti indesiderati

Molto Comuni (colpiscono almeno 1 soggetto su 10):

- eruzione cutanea
- febbre

Comuni (colpiscono da 1 a 10 soggetti su 100):

- dolore, arrossamento o gonfiore al sito di iniezione
- una pausa nella respirazione o altre difficoltà respiratorie

Non comuni (colpiscono meno di 1 soggetto su 100) :

- convulsioni;
- orticaria

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato si rivolga al medico. Ciò include qualsiasi possibile effetto indesiderato non elencato in questo foglio. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Synagis

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Usare entro 3 ore dalla ricostituzione.

Non congelare.

Conservare il flaconcino nella confezione esterna per proteggerlo dalla luce.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Synagis

- Il principio attivo è il palivizumab. 100 mg per flaconcino, che fornisce 100 mg/ml di palivizumab quando è ricostituito secondo le istruzioni.
- Gli altri componenti sono: - per la polvere: istidina, glicina e mannitolo.
- per il solvente: acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Synagis e contenuto della confezione

Synagis si presenta sotto forma di polvere e solvente per soluzione iniettabile (100 mg di polvere in flaconcino) + 1 ml di solvente in fiala – Confezione da 1.

Synagis è un liofilizzato da bianco a biancastro.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Regno Unito

Produttore

AbbVie S.r.l.
04011 Campoverde di Aprilia
(Latina) Italia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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 53038305

Ελλάδα

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

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 9 1 337-5200

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

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente al medico o agli operatori sanitari:

Istruzioni per il medico

Il flaconcino da 100 mg di polvere contiene una quota in più che permette il prelievo di 100 mg quando ricostituito se si seguono le istruzioni sotto riportate.

Per la ricostituzione, rimuovere l'aletta di alluminio dal cappuccio del flaconcino e pulire il tappo con etanolo al 70% o equivalente.

Aggiungere lentamente 1,0 ml di acqua per preparazioni iniettabili lungo la parete interna del flaconcino per evitare la formazione di schiuma. Dopo l'aggiunta dell'acqua, inclinare il flaconcino gentilmente e ruotarlo delicatamente per 30 secondi.

Non agitare il flaconcino.

La soluzione di palivizumab deve riposare a temperatura ambiente per un minimo di 20 minuti fino a che non diventa limpida. La soluzione di palivizumab non contiene conservanti e deve essere somministrata entro 3 ore dalla preparazione. Flaconcino monouso. Gettare il medicinale non utilizzato.

Una volta ricostituito secondo le istruzioni, la concentrazione finale è 100 mg/ml.

Palivizumab non deve essere miscelato ad altri medicinali o diluenti che non sia acqua per preparazioni iniettabili.

Palivizumab viene somministrato una volta al mese per uso intramuscolare, preferibilmente nella parte anterolaterale della coscia. Il muscolo del gluteo non dovrebbe essere usato abitualmente come sito di iniezione poiché si rischia di danneggiare il nervo sciatico. L'iniezione deve essere eseguita attraverso la tecnica asettica standard. Le quantità di medicinale superiori ad 1 ml devono essere somministrate in dosi separate.

Quando si usa palivizumab 100 mg/ml, il volume (espresso in ml) di palivizumab che deve essere somministrato ad intervalli di un mese = [peso del paziente in kg] moltiplicato per 0,15

Per esempio, per un bambino con un peso corporeo di 3 kg, il calcolo diventa:

$(3 \times 0,15) \text{ ml} = 0,45 \text{ ml}$ di palivizumab al mese

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Synagis 100 mg/ml per soluzione iniettabile

Palivizumab

Legga attentamente questo foglio prima di dare questo medicinale al bambino perché contiene importanti informazioni per lei e per il bambino.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota nel bambino la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Synagis e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Synagis
3. Come usare Synagis
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Synagis
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Synagis e a cosa serve

Synagis contiene un principio attivo chiamato palivizumab che è un anticorpo che agisce specificatamente contro un virus chiamato virus respiratorio sinciziale, VRS.

Il bambino è ad alto rischio di prendere una malattia causata dal virus chiamato virus respiratorio sinciziale (VRS).

I bambini che hanno maggiori probabilità di avere una malattia grave da VRS (bambini ad alto rischio) sono i bambini nati prematuramente (35 settimane o meno) o i bambini nati con alcuni problemi cardiaci o polmonari.

Synagis è un medicinale che aiuta a proteggere il bambino dall'aver una malattia grave da VRS.

2. Cosa deve sapere prima di usare Synagis

Non usi Synagis nel bambino

Se è allergico a palivizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale elencati al paragrafo 6.

Segni e sintomi di una reazione allergica grave possono comprendere:

- grave eruzione cutanea, orticaria, prurito della pelle
- gonfiore delle labbra, della lingua, o del volto
- ostruzione della gola, difficoltà a deglutire
- respirazione difficile, rapida o irregolare
- colore bluastro della pelle, delle labbra, o sotto le unghie
- debolezza muscolare o flaccidità
- un calo della pressione del sangue
- mancanza di reattività

Avvertenze e precauzioni

Faccia particolare attenzione con Synagis

- se il bambino non si sente bene. Per favore informi il medico se il bambino non si sente bene, poichè potrebbe essere necessario ritardare la somministrazione del Synagis.
- se il bambino presenta manifestazioni emorragiche poichè Synagis viene abitualmente iniettato nella coscia.

Altri medicinali e Synagis

Non si conoscono interazioni di Synagis con altri medicinali. Tuttavia, prima di iniziare la terapia con Synagis deve informare il medico su tutti i medicinali che il bambino prende al momento.

3. Come usare Synagis

Con che frequenza deve essere somministrato Synagis al bambino?

Synagis deve essere somministrato al bambino alla dose di 15 mg/kg di peso corporeo una volta al mese fin tanto che permane il rischio di infezione da VRS.

Per una migliore protezione del bambino, è necessario seguire le istruzioni del medico su quando tornare per le ulteriori dosi di Synagis.

Se il bambino è stato sottoposto ad operazione al cuore (intervento di by-pass cardiaco), può necessitare di una dose aggiuntiva di Synagis dopo l'operazione. In seguito, il bambino può riprendere l'originale programma di iniezioni.

In che modo il bambino riceve Synagis?

Synagis sarà somministrato al bambino tramite iniezione intramuscolare, generalmente nella parte esterna della coscia..

Che succede quando il bambino salta un'iniezione di Synagis?

Se il bambino salta un'iniezione, deve contattate il medico al più presto. Ogni iniezione di Synagis protegge il bambino per circa un mese prima che sia necessaria un'altra iniezione.

Usi sempre questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Synagis può causare gravi effetti collaterali tra cui:

- reazioni allergiche gravi, tali reazioni possono essere pericolose per la vita o fatali (vedere "Non usi Synagis nel bambino" per l'elenco di segni e sintomi).
- lividi inusuali o gruppi di piccole macchie rosse sulla pelle.

Informi il medico o richieda assistenza medica immediatamente se il bambino presenta uno dei gravi effetti indesiderati sopra elencati dopo aver ricevuto una dose di Synagis.

Altri effetti indesiderati

Molto comuni (colpiscono almeno 1 soggetto su 10):

- eruzione cutanea
- febbre

Comuni (colpiscono da 1 a 10 soggetti su 100):

- dolore, arrossamento o gonfiore al sito di iniezione
- una pausa nella respirazione o altre difficoltà respiratorie

Non comuni (colpiscono meno di 1 soggetto su 100):

- convulsioni
- orticaria

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato si rivolga al medico. Ciò include qualsiasi possibile effetto indesiderato non elencato in questo foglio. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Synagis

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C)

Non congelare.

Conservare il flaconcino nella confezione per proteggerlo dalla luce.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Synagis

- Il principio attivo è il palivizumab. Un ml di Synagis soluzione iniettabile contiene 100 mg di palivizumab.
- Ogni flaconcino da 0,5 ml contiene 50 mg di palivizumab.
- Ogni flaconcino da 1 ml contiene 100 mg di palivizumab.
- Gli altri componenti sono istidina, glicina e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Synagis e contenuto della confezione

Synagis soluzione iniettabile è una soluzione limpida o leggermente opalescente ed è disponibile in flaconi da 0,5 ml o 1 ml.

Confezione da 1.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
United Kingdom

Produttore

AbbVie S.r.l.
04011 Campoverde di Aprilia
(Latina) Italy

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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 53038305

Ελλάδα

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

España

AbbVie Spain, S.L.U
Tel: +34 9 1 337-5200

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

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 22 319 12 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

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente al medico o agli operatori sanitari:

Istruzioni per il medico

Palivizumab non deve essere miscelato con prodotti medicinali o diluenti.

Entrambi i flaconcini da 0,5 e 1 ml contengono un'eccedenza in più che permette il prelievo di 50 mg o 100 mg rispettivamente.

Non diluire il prodotto.

Non agitare il flaconcino.

Per la somministrazione, rimuovere la linguetta del tappo del flaconcino e pulire il tappo con il etanolo al 70% o equivalente. Inserire l'ago nel flaconcino e prelevare nella siringa un volume adeguato di soluzione. La soluzione iniettabile di palivizumab non contiene conservanti, è monouso e deve essere somministrata immediatamente dopo aver prelevato la dose nella siringa.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Palivizumab viene somministrato una volta al mese per via intramuscolare, preferibilmente nella parte anterolaterale della coscia. Il muscolo del gluteo non dovrebbe essere usato abitualmente come sito di iniezione poichè si rischia di danneggiare il nervo sciatico. L'iniezione deve essere eseguita attraverso la tecnica asettica standard. Le quantità di medicinale superiori ad 1 ml devono essere somministrate in dosi separate.

Quando si usa palivizumab 100 mg/ml, il volume (espresso in ml) di palivizumab che deve essere somministrato ad intervalli di un mese = [peso del paziente in kg] moltiplicato per 0,15

Per esempio, per un bambino con un peso corporeo di 3 kg, il calcolo diventa:

$(3 \times 0,15) \text{ ml} = 0,45 \text{ ml}$ di palivizumab al mese