

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DI PRODOTTO

Synagis 50 mg/0,5 ml soluzione iniettabile
Synagis 100 mg/1 ml soluzione iniettabile



IT48611

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Synagis 50 mg/0,5 ml soluzione iniettabile
Synagis 100 mg/1 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 broncopulmonare 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.

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, 5.1 e 5.2).

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 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.

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 ad altri anticorpi monoclonali umanizzati.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

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 di palivizumab può essere rimandato in presenza di infezioni acute da moderate a gravi o in presenza di affezioni febbrili, a meno che il medico non giudichi il ritardo nella somministrazione di palivizumab come un ulteriore fattore di rischio. Una sindrome febbrile lieve, come per esempio infezione lieve del tratto respiratorio superiore, non comporta solitamente il rinvio della somministrazione di palivizumab. Palivizumab deve essere somministrato con cautela in pazienti con trombocitopenia o altri problemi di coagulazione.

L'efficacia di 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 stagione successiva a quella in cui 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. Nello studio clinico di fase III Impact-RSV nella popolazione pediatrica nata prematura e con displasia broncopulmonare, le proporzioni di 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, 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, 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 a 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

Riassunto 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 reazione al sito di iniezione.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sia cliniche che di laboratorio, verificatesi in studi condotti su pazienti pediatrici prematuri e con displasia broncopulmonare 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 $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; 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 a 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.

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. È stato ricevuto un totale di 1291 segnalazioni gravi in cui 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 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 un piccolo studio prospettico in aperto su 14 soggetti, che hanno ricevuto 6 dosi, gli eventi avversi riportati erano coerenti con il profilo di sicurezza noto di palivizumab.

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 delle reazioni avverse sospette

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.

Segnalazioni degli effetti indesiderati negli studi clinici* e post-marketing in pazienti pediatrici

MedDRA classificazione per sistemi e organi	Frequenza	RA
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	Trombocitopenia*
<u>Disturbi del sistema immunitario</u>	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	Reazioni nel sito di iniezione

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

RA identificate dalla sorveglianza post-marketing

4.9 Sovradosaggio

In studi clinici, tre bambini hanno ricevuto 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, sono state riportate delle reazioni avverse che 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: siero immune e Immunoglobuline, anticorpi monoclonali antivirali; codice ATC: J06BD01.

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 aminoacidi 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 a palivizumab (n = 8) hanno evidenziato modifiche di aminoacidi 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 a palivizumab associata alle sostituzioni aminoacidiche 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 naive all'immunoprofilassi ha riscontrato una resistenza a 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, risolve 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 palivizumab sono stati valutati in quattro ulteriori studi in 4337 pazienti (sono stati inclusi in questi studi 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 broncopulmonare, o con malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa) 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 di 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 di palivizumab quando somministrato a pazienti come secondo ciclo di trattamento durante una stagione successiva del VRS non è stata formalmente investigata in uno studio condotto con questo obiettivo, non è nota la rilevanza di questi dati in termini di efficacia.

In uno studio clinico prospettico in aperto sono state valutate la farmacocinetica e l'immunogenicità dopo la somministrazione di 6 dosi di palivizumab nell'arco di una singola stagione VRS. I dati di farmacocinetica hanno indicato che adeguati livelli medi di palivizumab erano stati raggiunti in tutti i 14 bambini per i quali erano disponibili dati sulle concentrazioni sieriche minime a 30 giorni dopo la sesta dose (vedere paragrafo 5.2). In questi 14 partecipanti non è stato osservato alcun aumento significativo del titolo anticorpale anti-palivizumab. 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. Gli endpoint secondari di efficacia su 100 bambini hanno 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 con VRS con un aumento dell'ossigeno supplementare (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 a 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 in 62 dei 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 malattia cardiaca congenita 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, 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 broncopulmonare, l'emivita media di palivizumab è stata di 20 giorni e dosi mensili intramuscolari di 15 mg/kg hanno raggiunto concentrazioni sieriche medie minime 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. Nello studio sulla malattia cardiaca congenita, dosi mensili per via intramuscolare di 15 mg/kg hanno raggiunto mediamente in 30 giorni un valore minimo di concentrazioni sieriche di principio attivo approssimativamente di 55 µg/ml dopo la prima iniezione e approssimativamente di 90 µg/ml dopo la quarta iniezione.

Nello studio prospettico in aperto che valutava la farmacocinetica con la somministrazione di 6 dosi mensili intramuscolari di 15 mg/kg di palivizumab, le concentrazioni sieriche minime medie a 30 giorni sono state di circa 40 µg/ml dopo la prima dose, di 120 µg/ml dopo la quarta dose e di 140 µg/ml dopo la sesta dose.

Nello studio sulla malattia cardiaca congenita, nei 139 bambini che hanno ricevuto palivizumab, e che hanno 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 ed è 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 minime 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 cynomolgus (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 replicazione del VRS, o patologie indotte dal VRS o la generazione di virus escape mutants in presenza di palivizumab nelle condizioni sperimentali adottate.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

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 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 la linguetta del tappo del flaconcino e pulire il tappo con etanolo al 70% o equivalente. Inserire l'ago nel flaconcino e prelevare nella 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

AstraZeneca AB
SE 151 85 Södertälje
Svezia

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: 27 Luglio 2009

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

14 Settembre 2023

Synagis 50 mg/0,5 ml soluzione iniettabile - AIC n. 034529038/E
Prezzo al pubblico: € 899,24

Synagis 100 mg/1 ml soluzione iniettabile - AIC n. 034529040/E
Prezzo al pubblico: € 1493,33

Classe di rimborsabilità: A (P/PTHT).

Regime di fornitura: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - pediatra, neonatologo, cardiologo, pneumologo, infettivologo, cardiocirurgo, allergologo (RRL).

Prosecuzione della profilassi: somministrazioni oltre le 5 dosi sono approvate da EMA (CHMP Opinion 14/09/2023), ma non rimborsate dal SSN.