



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Synagis[®], rastvor za injekciju, 100mg/mL
Pakovanje: bočica staklena, 1 x 0,5mL

Synagis[®], rastvor za injekciju, 100mg/mL
Pakovanje: bočica staklena, 1 x 1mL

Proizvođač: **ABBVIE S.R.L.**

Adresa: **S.R. 148 Pontina km 52, SNC-Campoverde di Aprilia, Aprilia (LT), Italija**
PREDSTAVNIŠTVO ABBVIE BIOPHARMACEUTICALS GMBH

Podnosilac zahteva: **BEOGRAD–NOVI BEOGRAD**

Adresa: **Bulevar Mihajla Pupina 115E, Beograd**

Broj rešenja: 515-01-04307-14-001 od 01.09.2015. za lek Synagis[®], rastvor za injekciju, 1 x 0,5mL, (100mg/mL)
Broj rešenja: 515-01-04308-14-001 od 01.09.2015. za lek Synagis[®], rastvor za injekciju, 1 x 1mL, (100mg/mL)

1. IME LEKA

Synagis[®], 100mg/mL, rastvor za injekciju

INN: palivizumab

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL rastvora za injekcije Synagis sadrži 100 mg palivizumaba*.

*Palivizumab je humanizovano monoklonsko antitelo koje je proizvedeno u ćelijama mišijeg mijeloma tehnologijom rekombinantne DNK.

Synagis, rastvor za injekciju, 1 x 0,5mL:

Jedna bočica od 0.5 mL sadrži 50 mg palivizumaba.

Synagis, rastvor za injekciju, 1 x 1mL:

Jedna bočica od 1 mL sadrži 100 mg palivizumaba.

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Izgled: Bistar do blago opalescentan rastvor, sa mogućim prisustvom manjih čestica..

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Synagis je indikovano za prevenciju teške bolesti donjeg dela respiratornog trakta koja zahteva hospitalizaciju, a prouzrokovana je respiratornim sincicijalnim virusom (RSV) kod dece sa visokim rizikom od pojave RSV bolesti:

- Deca rođena u 35. nedelji trudnoće ili ranije i koja su na početku RSV sezone bila mlađa od 6 meseci.
- Deca mlađa od 2 godine koja su u proteklih 6 meseci lečena od bronhopulmonalne displazije.
- Deca mlađa od 2 godine sa hemodinamski značajnom kongenitalnom bolešću srca.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučena doza palivizumaba je 15 mg/kg telesne mase, primenjena jednom mesečno tokom očekivanog perioda rizika od RSV-a u zajednici.

Zapremina (izražena u mL) palivizumaba koju bi trebalo primenjivati u jednomesečnim intervalima = [telesna masa pacijenta u kg] pomnožena sa 0,15.

Ukoliko je moguće, prvu dozu treba primeniti pre početka sezone RSV-a. Naredne doze treba primenjivati mesečnom nivou tokom cele sezone RSV-a. Efikasnost palivizumaba u dozama različitim od 15 mg/kg ili pri doziranju različitim od jednom mesečno tokom sezone RSV-a, nije ustanovljeno.

Broj rešenja: 515-01-04307-14-001 od 01.09.2015. za lek Synagis[®], rastvor za injekciju, 1 x 0,5mL, (100mg/mL)

Broj rešenja: 515-01-04308-14-001 od 01.09.2015. za lek Synagis[®], rastvor za injekciju, 1 x 1mL, (100mg/mL)

Najveći broj iskustava, uključujući i ispitivanje palivizumaba u pivotalnim kliničkim ispitivanjima faze III, stečen je primenom 5 injekcija tokom jedne sezone (videti odeljak 5.1). Podaci o primeni više od 5 doza su dostupni (videti odeljke 4.8 i 5.1), ali kako su ti podaci ograničeni, nije utvrđena korist u smislu zaštite primenom više od 5 doza.

Kako bi se smanjio rizik od ponovne hospitalizacije, preporučuje se da deca koja primaju palivizumab, a hospitalizovana su usled infekcije RSV-om, nastave da primaju mesečne doze palivizumaba tokom cele sezone RSV-a.

Kod dece koja su podvrgnuta kardiohirurškoj bajpas operaciji, preporučuje se primena injekcije palivizumaba od 15 mg/kg telesne mase, čim se postoperativno stanje stabilizuje, a kako bi se održale odgovarajuće serumske koncentracije palivizumaba. Ako je rizik od oboljevanja od RSV bolesti i dalje visok, treba nastaviti sa mesečnom primenom leka sve do kraja sezone RSV-a (videti odeljak 5.2).

Način primene

Palivizumab se daje intramuskularno, i to u anterolateralno područje butine, ukoliko je moguće. Glutealni mišić treba izbegavati kao uobičajeno mesto primene, zbog opasnosti od povrede išijadičnog nerva. Injekciju bi trebalo dati standardnom aseptičnom tehnikom.

Injekcije čija je zapremina veća od 1mL trebalo bi davati kao podeljenu dozu.

Lek Synagis, rastvor za injekciju, je formulacija spremna za upotrebu. Za uputstva o posebnom rukovanju lekom, videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Poznata preosetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci (videti odeljak 6.1) ili druga humanizovana monoklonska antitela.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Nakon upotrebe palivizumaba zabeležene su alergijske reakcije, uključujući i vrlo retke slučajeve anafilakse i anafilaktičkog šoka. U nekim slučajevima, zabeleženi su i smrtni ishodi (videti odeljak 4.8).

Lekovi za lečenje teških oblika hipersenzitivnosti, uključujući anafilaksu i anafilaktički šok, moraju biti dostupni za trenutnu upotrebu prilikom primene palivizumaba.

Umerena do teška akutna infekcija ili febrilna bolest može opravdati odgađanje primene palivizumaba, sem ukoliko lekar ne proceni da odgađanje primene palivizumaba predstavlja još veći rizik. Slaba ferbrilna bolest, kao što je blaga infekcija gornjeg respiratornog trakta, obično se ne smatra dovoljnim razlogom za odlaganje primene palivizumaba.

Palivizumab bi trebalo davati oprezno kod pacijenata sa trombocitopenijom ili poremećajima koagulacije.

Efikasnost palivizumaba kod pacijenata koji bi ga primili u drugom ciklusu tretmana tokom sledeće sezone RSV infekcija nije propisno ispitana u istraživanjima sa tako postavljenim ciljem. Mogućnost povećanog rizika

infekcije RSV-om u sezoni nakon one za vreme koje je pacijent primao palivizumab, nije izričito isključena istraživanjima koja su sprovedena sa tako postavljenim ciljem.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Propisna istraživanja interakcija sa drugim lekovima nisu sprovedena. U fazi III IMPact-RSV ispitivanja, kod nedonoščadi i dece sa bronhopulmonalnom displazijom, proporcija pacijenata u placebo i palivizumab grupama, koji su primali uobičajene dečije vakcine, vakcine protiv gripa, bronhodilatatore ili kortikosteroide, bila je slična i nije zabeleženo povećanje učestalosti neželjenih dejstava kod pacijenata koji su uzimali navedene lekove.

Budući da je monoklonsko antitelo specifično za RSV, ne očekuje se da palivizumab utiče na imunološku reakciju na vakcine.

Palivizumab može uticati na imunološke testove za dijagnozu RSV-a, kao što su neki testovi koji se zasnivaju na detekciji antigena. Osim toga, palivizumab sprečava replikaciju virusa u ćelijskoj kulturi i stoga može uticati na ispitivanja virusnih kultura. Palivizumab ne utiče na testove zasnovane na lančanoj reakciji obrnute transkripcije polimeraze. Uticaj na testove može dovesti do lažno negativnih rezultata dijagnostičkih testova na RSV. Stoga bi rezultate dijagnostičkih testova trebalo koristiti u kombinaciji sa kliničkim analizama, pre donošenja stručnih odluka.

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Nije primenjivo. Synagis nije namenjen za primenu kod odraslih. Podaci o trudnoći i dojenju nisu dostupni.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti pri upravljanju motornim vozilima i rukovanju mašinama

Nije primenjivo.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najozbiljnija neželjena dejstva koja se javljaju kod lečenja palivizumabom su anafilaksa i ostale akutne reakcije preosetljivosti. Česta neželjena dejstva koja se javljaju kod lečenja palivizumabom su groznica, osip i reakcija na mestu injekcije.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija na lek

Neželjene reakcije na lek, bilo kliničke bilo laboratorijske, prikazane su prema organskom sastavu i učestalosti (veoma često $\geq 1/10$; često $\geq 1/100$ do $< 1/10$; povremeno $\geq 1/1000$ do $< 1/100$; retko $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) u ispitivanjima sprovedenim kod nedonoščadi i dece sa bronhopulmonalnom displazijom i dece sa kongenitalnom bolešću srca.

Neželjene reakcije na lek prikupljene tokom praćenja nakon puštanja leka u promet, obuhvataju dobrovoljne prijave iz grupa neodređene veličine; nije uvek moguće pouzdano proceniti njihovu učestalost ili utvrditi uzročnu povezanost sa izloženošću palivizumabu. Učestalost ovih „NRL“, kao što je predstavljeno u tabeli ispod,

procenjena je na temelju bezbednosnih podataka iz dva zabeležena klinička ispitivanja. Nastupanje ovih događaja u datom ispitivanju nije se razlikovalo između palivizumab i placebo grupa i navedeni događaji nisu izazvani upotrebom terapije.

Neželjene reakcije na lek, kod pedijatrijskih pacijenata, pokazane kod kliničkih ispitivanja* i nakon puštanja leka u promet		
MedDRA klasifikacija organskih sistema	Učestalost	NRL
poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema	povremeno	trombocitopenija [#]
imunološki poremećaji	nepoznato	anafilaksa, anafilaktički šok (u nekim slučajevima zabeležen je smrtni ishod) [#]
poremećaji nervnog sistema	povremeno	konvulzije [#]
respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	često	apneja [#]
poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva	veoma često povremeno	osip urtikarija [#]
opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	veoma često često	temperatura reakcija na mestu primene injekcije

*Za celokupni opis ispitivanja videti odeljak 5.1 Klinička ispitivanja

[#]NRL identifikovane su praćenjem nakon puštanja leka u promet

Opis odabranih neželjenih reakcija

Iskustva nakon puštanja leka u promet

Analizirana su teška spontana neželjena dejstva pri lečenju palivizumabom prijavljena između 1998. i 2002. godine, tokom četiri RSV sezone. Ukupno je primljena 1291 ozbiljna prijava gde je palivizumab primenjivan kako je naznačeno, a terapija tekla kroz jednu sezonu. Neželjena dejstva javila su se nakon šeste ili kasnije doze u samo 22 od svih prijavi (15 nakon šeste doze, 6 nakon sedme doze i 1 nakon osme doze). Ti događaji, po karakteristikama, su bili slični onima koji su zabeleženi nakon prvih 5 doza.

Raspored tretmana palivizumaba i neželjenih dejstava sastavljen je posmatranjem grupe od gotovo 2000 odojčadi koja su praćena kroz registar saradnje sa pacijentima između 1998. i 2000. godine. U toj grupi 1250 praćene odojčadi dobilo je 6 injekcija, 183 odojčadi dobilo je 7 injekcija, a 27 odojčadi 8 ili 9 injekcija.

Broj rešenja: 515-01-04307-14-001 od 01.09.2015. za lek Synagis[®], rastvor za injekciju, 1 x 0,5mL, (100mg/mL)

Broj rešenja: 515-01-04308-14-001 od 01.09.2015. za lek Synagis[®], rastvor za injekciju, 1 x 1mL, (100mg/mL)

Neželjena dejstva primećena kod pacijenata nakon šeste ili kasnije doze bila su po svojim karakteristikama i učestalosti slična onima primećenim nakon početnih 5 doza.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima, troje dece je dobilo prekomerne doze veće od 15 mg/kg. Te doze su bile 20,25 mg/kg, 21,1 mg/kg i 22,27 mg/kg. Nisu zabeležene nikakve medicinske posledice u tim slučajevima.

Nakon puštanja leka u promet, zabeleženo je predoziranje dozom do 85 mg/kg i u nekim slučajevima, neželjene reakcije koje su javile se nisu razlikovale od onih zabeleženih nakon doze od 15mg/kg (videti odeljak 4.8). U slučaju predoziranja, preporučuje se da se pacijent prati na znakove ili simptome neželjenih reakcija ili efekata i da se odmah primeni odgovarajuća simptomatska terapija.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Imunoserumi i imunoglobulini; imunoglobulini, specifični

ATC kod: J06BB16

Palivizumab je humanizovano IgG_{1κ} monoklonsko antitelo usmereno protiv epitopa na A antigenskom mestu fuzijskog proteina respiratornog sincicijalnog virusa (RSV). Ovo humanizovano monoklonsko antitelo se sastoji od sekvenci ljudskih (95%) i mišijih (5%) antitela. Ima snažan neutralizujući efekat i fuzijsko/inhibitorno delovanje protiv oba RSV podtipa A i B reda.

Pri serumskim koncentracijama od približno 30 mikrograma/mL palivizumab smanjuje replikaciju RSV-a u plućima pacova za 99% (*cotton rat model*).

In vitro ispitivanja antivirusnog delovanja

Broj rešenja: 515-01-04307-14-001 od 01.09.2015. za lek Synagis[®], rastvor za injekciju, 1 x 0,5mL, (100mg/mL)
Broj rešenja: 515-01-04308-14-001 od 01.09.2015. za lek Synagis[®], rastvor za injekciju, 1 x 1mL, (100mg/mL)

Antivirusno delovanje palivizumaba ispitano je u testu mikroneutralizacije u kojem je izvršena inkubacija rastućih koncentracija antitela RSV-om, a zatim su dodate humane epitelne ćelije HEP-2. Nakon 4–5 dana inkubacije, izmerene su količine RSV antigena enzimski vezanim imunosorbentnim testom (ELISA). Titar neutralizacije (50% efikasne koncentracije [EC₅₀]) izražen je kao koncentracija antitela potrebna da se detekcija RSV antigena smanji za 50% u poređenju sa ćelijama zaraženim netretiranim virusom. Srednje EC₅₀ vrednosti palivizumaba od 0,65 mikrograma/mL (srednja vrednost [standardna devijacija] = 0,75 [0,53] mikrograma/mL; n=69, raspon 0,07–2,89 mikrograma/mL) i 0,28 mikrograma/mL (srednja vrednost [standardna devijacija] = 0,35 [0,23] mikrograma/mL; n=35, raspon 0,03–0,88 mikrograma/mL) protiv kliničkih izolata RSV A, odnosno RSV B. Većina ispitanih kliničkih izolata RSV (n=96) prikupljena je od ispitanika u Sjedinjenim Američkim Državama.

Rezistencija

Palivizumab se vezuje za visoko očuvano područje na vanćelijskom domenu zrelog proteina RSV F, koje se naziva antigensko područje II ili antigensko područje A, a obuhvata aminokiseline od 262 do 275. U genotipskoj analizi 126 kliničkih izolata prikupljenih kod 123 dece kod koje imunoprofilaksa nije bila uspešna, pokazalo se da svi mutanti RSV-a koji su pokazivali rezistenciju na palivizumab (n=8) imaju promene na aminokiselinama u tom području F proteina. Varijacije na polimorfnim ili nepolimorfnim sekvencama izvan antigenog mesta A na proteinu RSV F nisu izazivale rezistenciju RSV-a na neutralizaciju palivizumabom. U tih 8 kliničkih izolata RSV-a utvrđena je barem jedna supstitucija povezana sa rezistencijom na palivizumab: N262D, K272E/Q ili S275F/L, što znači da kombinovana učestalost mutacija povezanih sa rezistencijom kod tih pacijenata iznosi 6,3%. Ocena kliničkih nalaza nije otkrila asocijaciju između promena na sekvenci antigenog mesta A i težine RSV bolesti kod dece koja su primila imunoprofilaksu palivizumabom i razvila RSV-om uzrokovanu bolest donjeg respiratornog trakta. Analiza 254 klinička izolata RSV-a prikupljena kod ispitanika koji nikada nisu primili imunoprofilaksu, otkrila je supstitucije povezane sa rezistencijom na palivizumab u 2 slučaja (jedan N262D i jedan S275F), što daje da je učestalost mutacija povezanih sa rezistencijom 0,79%.

Imunogenost

Antitela protiv palivizumaba otkrivena su kod približno 1% pacijenata u Impact-RSV tokom prvog dela terapije. Ta pojava je bila prolazna, niskog titra, rešena uprkos nastavku korišćenja (u prvoj i drugoj sezoni), i nije detektovana kod 55 od 56 odojčadi za vreme druge sezone (uključujući 2 sa pozitivnim titrom tokom prve sezone). Imunogenost nije ispitivana u ispitivanju kongenitalne bolesti srca. Antitela na palivizumab ispitivana su u četiri dodatna ispitivanja kod 4337 pacijenata (u ispitivanja su bila uključena deca rođena u 35. nedelji gestacije ili ranije i 6 meseci ili manje ili 24 meseca ili manje, sa bronhopulmonalnom displazijom ili hemodinamski značajnom kongenitalnom bolešću srca), a zabeležena su kod 0% – 1,5% pacijenata u različitim vremenskim tačkama tokom ispitivanja. Nije primećena povezanost između prisutnosti antitela i neželjenih dejstava. Stoga, čini se da odgovori na antitela protiv leka nemaju nikakve kliničke važnosti.

Ispitivanja sa liofiliziranim palivizumabom

U placebo-kontrolisanom ispitivanju prevencije bolesti uzrokovane RSV-om (ispitivanje Impact-RSV) kod 1502 visoko rizične dece (1002 Synagis; 500 placebo), 5 mesečnih doza od 15 mg/kg smanjilo je učestalost hospitalizacija usled RSV-a za 55% (p = < 0,001). Procenat hospitalizacija zbog RSV-a u grupi na placebo bio je 10,6%. Na osnovu toga je smanjenje apsolutnog rizika bilo 5,8%, što znači da je broj pacijenata koje treba lečiti da bi se sprečila jedna hospitalizacija 17. Nije zabeležen učinak vezan za težinu RSV bolesti kod dece koja su hospitalizovana uprkos profilaktičkoj primeni palivizumaba ako se ona izrazi brojem dana boravka u jedinici intenzivne nege na 100 dece, odnosno brojem dana na mehaničkoj ventilaciji na 100 dece.

Bezbednost palivizumaba primenjenog za drugu sezonu RSV-a istraživana je u dva odvojena ispitivanja kojima je obuhvaćeno ukupno 222 dece. Stotinu i troje dece (103) dobijalo je mesečne injekcije palivizumaba po prvi put, dok je preostalih 119 dobijalo palivizumab dve sezone zaredom. Nisu zabeležene razlike između grupa u odnosu na imunogenost ni u jednom od ispitivanja. Ipak, s obzirom na to da efikasnost palivizumaba primenjenog na pacijentima po drugi put tekom sledeće sezone RSV-a nije formalno istraživana u ispitivanju sa tako postavljenim ciljem, relevantnost ovih podataka za procenu efikasnosti nije poznata.

U prospektivnom otvorenom ispitivanju osmišljenom za istraživanje farmakokinetike, bezbednosti i imunogenosti nakon primene 7 doza palivizumaba unutar jedne sezone RSV-a, farmakokinetički podaci pokazali su da su kod sve uključene dece (svih 18) postignuti odgovarajući srednji nivoi palivizumaba. Kod jednog su deteta nakon druge doze palivizumaba pronađeni prolazni niski nivoi antitela protiv palivizumaba, a koja su se nakon pete i sedme doze smanjili na nivoe koji se više ne mogu otkriti.

U placebo-kontrolisanom ispitivanju 1287 pacijenta starosti ≤ 24 meseca, sa hemodinamski značajnom kongenitalnom bolešću srca (639 Synagis; 648 placebo), 5 mesečnih doza od 15 mg/kg leka Synagis smanjilo je učestalost hospitalizacija zbog RSV-a za 45% ($p = 0,003$) (ispitivanje kongenitalne bolesti srca). Grupe su bile slične po broju cijanotičnih i necijanotičnih pacijenata. Procenat hospitalizacija zbog RSV-a u grupi na placebo bio je 9,7%, a u grupi lečenoj lekom Synagis 5,3%. Sekundarne mere ishoda efikasnosti pokazale su značajno smanjenje u grupi lečenoj lekom Synagis u poređenju sa grupom na placebo u ukupnim danima trajanja hospitalizacije zbog RSV-a (smanjenje 56%, $p = 0,003$) i ukupnim brojem dana sa dodatnom primenom kiseonikom tokom bolesti uzrokovane RSV-om na 100 dece (smanjenje 73%, $p = 0,014$).

Retrospektivno opservaciono ispitivanje sprovedeno je kod male dece sa hemodinamski značajnom kongenitalnom bolešću srca radi poređenja pojavljivanja primarnih ozbiljnih neželjenih dejstava (infekcija, aritmija i smrt) između onih koji jesu (1009) i onih koji nisu primili profilaksu lekom Synagis (1009), a podudarali su se po starosti, vrsti srčane lezije i prethodnoj korektivnoj operaciji. Učestalost aritmije i smrti bila je slična kod dece koja jesu i ona koja nisu primila profilaksu. Učestalost infekcije bila je niža kod dece koja su primila profilaksu u poređenju sa decom koja profilaksu nisu primila. Rezultati ispitivanja ne ukazuju na povećan rizik od ozbiljne infekcije, ozbiljne aritmije ili smrti kod dece sa hemodinamski značajnom kongenitalnom bolešću srca povezan sa profilaksom lekom Synagis u poređenju sa decom koja nisu primila profilaksu.

Ispitivanja sa tečnim palivizumabom

Sprovedena su dva klinička ispitivanja kako bi se direktno uporedile tečna i liofilizovana formulacija palivizumaba. U prvom ispitivanju je svih 153 nedonoščadi primalo obe formulacije u različitim sekvencama. U drugom ispitivanju je 211 nedonoščadi ili dece sa hroničnom plućnom bolesti primalo tečni, a 202 liofilizovani palivizumab. U dva dodatna ispitivanja, tečni palivizumab je korišćen kao aktivna kontrola (3918 pedijatrijskih ispitanika) radi ocene ispitivanog monoklonskog antitela u profilaksi ozbiljne bolesti uzrokovane RSV-om kod nedonoščadi ili dece sa bronhopulmonalnom displazijom ili hemodinamski značajnom kongenitalnom bolesti srca (dodatne pojedinosti ova dva ispitivanja videti u nastavku). Ukupna stopa i uzorak neželjenih dejstava, prekid primene ispitivanog leka zbog štetnih događaja kao i broj smrtnih slučajeva prijavljenih u ovim kliničkim ispitivanjima bili su u skladu sa onima zabeleženim tokom kliničkog razvoja liofilizovane formulacije. Smatra se da smrtni ishodi nisu povezani sa primenom palivizumaba, pa u ovim ispitivanjima nisu zabeležene nove neželjene reakcije.

Nedonoščad i deca sa hroničnom plućnom bolesti zbog prevremenog rođenja (engl. *chronic lung disease of*

prematurity, CLDP): u ovom ispitivanju, sprovedenom u 347 centara u Severnoj Americi, Evropskoj Uniji i 10 ostalih zemalja, proučavani su pacijenti od 24 meseca ili mlađi sa CLDP-om i prevremeno rođeni pacijenti (35 nedelja gestacije ili ranije) koji su bili starosti od 6 meseci ili mlađi prilikom ulaska u studiju. Pacijenti sa hemodinamski značajnom kongenitalnom bolesti srca nisu uključeni u ovo ispitivanje i proučavani su u odvojenom ispitivanju. U ovom ispitivanju, pacijenti su bili randomizovani i primali su 5 mesečnih injekcija od 15 mg/kg tečnog palivizumaba (N=3306) kao aktivnu kontrolu ispitivanom monoklonskom antitelu (N=3329). Kod ispitanika je 150 dana praćena bezbednost i efikasnost. 98% ispitanika koji su primali palivizumab je završilo ispitivanje, dok je 97% primilo svih pet injekcija. Primarni parameter efikasnosti bila je učestalost hospitalizacije zbog RSV-a. Hospitalizacija zbog RSV-a dogodila se kod 62 od 3306 pacijenata (1,9%) u grupi koja je primala palivizumab. Stopa hospitalizacije zbog RSV-a kod pacijenata koji su imali dijagnozu CLDP-a prilikom ulaska u studiju bila je 28/723 (3,9%), a kod nedonoščadi bez CLDP-a prilikom ulaska u studiju bila je 34/2583 (1,3%).

Kongenitalna bolest srca Ispitivanje 2: u ovom ispitivanju, sprovedenom u 162 centra u Severnoj Americi, Evropskoj Uniji i 4 ostale zemalje tokom 2 sezone RSV-a, proučavani su pacijenti od 24 meseca ili mlađi sa hemodinamski značajnom kongenitalnom bolesti srca. U ovom ispitivanju, pacijenti su randomizovani i primali su 5 mesečnih injekcija od 15 mg/kg tečnog palivizumaba (N=612) kao aktivnu kontrolu ispitivanom monoklonskom antitelu (N=624). Ispitanici su razvrstani po vrsti srčanih lezija (cijanotične naspram ostale) pa je 150 dana praćena bezbednost i efikasnost. 97% ispitanika koji su primali palivizumab je završilo ispitivanje, dok je 95% primilo svih pet injekcija. Primarni parameter efikasnosti bio je sažetak neželjenih dejstava i ozbiljnih neželjenih dejstava, dok je sekundarni parameter efikasnosti bila učestalost hospitalizacije zbog RSV-a. Učestalost hospitalizacije zbog RSV-a bila je 16 od 612 (2,6%) u grupi koja je primala palivizumab.

5.2. Farmakokinetički podaci

Liofilizovani oblik palivizumaba

U ispitivanjima kod odraslih dobrovoljaca, farmakokinetički profil palivizumaba bio je sličan profilu humanog IgG₁ antitela s obzirom na volumen distribucije (prosečno 57 mL/kg) i poluvreme eliminacije (prosečno 18 dana). U profilaktičkim ispitivanjima kod nedonoščadi i dece sa bronhopulmonalnom displazijom, poluvreme eliminacije palivizumaba bilo je u proseku 20 dana, a mesečnim intramuskularnim dozama od 15 mg/kg postignute najniže srednje serumske koncentracije aktivne supstance u razdoblju od 30 dana bile su približno 40 mikrograma/mL nakon prve injekcije, približno 60 mikrograma/mL nakon druge injekcije i približno 70 mikrograma/mL nakon treće i četvrte injekcije. U ispitivanju kongenitalne bolesti srca, mesečnim intramuskularnim dozama od 15 mg/kg najniže postignute srednje serumske koncentracije aktivne supstance bile su približno 55 mikrograma/mL nakon prve injekcije i približno 90 mikrograma/mL nakon četvrte injekcije.

U ispitivanju kongenitalne bolesti srca kod 139 dece koja su primala palivizumab i koja su podvrgnuta operaciji ugradnje kardio-pulmonalnog bajpasa i za koje su bili dostupni parni uzorci seruma, srednja serumska koncentracija palivizumaba bila je približno 100 mikrograma/mL pre ugradnje srčanog bajpasa, a smanjila se na približno 40 mikrograma/mL nakon bajpasa.

Tečni oblik palivizumaba

U ukrštenom ispitivanju poređene su farmakokinetika i bezbednost tečnog i liofilizovanog oblika palivizumaba nakon intramuskularne primene doze od 15 mg/kg kod 153 odoščadi starosti od 6 meseci ili mlađe rođene prevremeno (35 nedelja gestacije ili ranije). Rezultati ovog ispitivanja upućuju da su najniže koncentracije palivizumaba u serumu bile slične između tečnog i liofilizovanog oblika pa je dokazana bioekvivalencija tečne i

liofilizovane formulacije.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Toksikološka ispitivanja jednokratne doze sprovedena su nad cinomolgus majmunima (maksimalna doza 30 mg/kg), kunićima (maksimalna doza 50 mg/kg) i pacovima (maksimalna doza 840 mg/kg). Nije se došlo do značajnijih zapažanja.

U ispitivanjima kod glodara koji su u određenim eksperimentalnim uslovima primali palivizumab nije zabeleženo povećanje replikacije RSV-a, niti su zabeležene patološke promene prouzrokovane RSV-om niti razvoj virusnih mutacija.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

histidin

glicin

voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Palivizumab se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Nakon otvaranja, lek treba odmah upotrebiti.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi od 2°C do 8°C (u frižideru).

Ne zamrzavati.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje leka je staklena bočica za jednokratnu upotrebu zapremine 3 mL (staklo tip I, Ph.Eur.) sa zapušačem od hlorbutila i zatvaračem od aluminijuma sa sigurnosnim plastičnim poklopcem ("flip-off") koja sadrži 0,5 mL ili 1 mL rastvora za injekcije.

Spoljnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Ne mešajte tečni i liofilizovani oblik palivizumaba.

Ne razređujte lek.

Broj rešenja: 515-01-04307-14-001 od 01.09.2015. za lek Synagis[®], rastvor za injekciju, 1 x 0,5mL, (100mg/mL)

Broj rešenja: 515-01-04308-14-001 od 01.09.2015. za lek Synagis[®], rastvor za injekciju, 1 x 1mL, (100mg/mL)

Nemojte protresati bočicu.

Bočice od 0,5 mL i 1 mL sadrže višak kako bi se omogućilo izvlačenje 50 mg, odnosno 100 mg leka.

Za primenu, ukloniti deo sa jezičkom na zatvaraču bočice i očistiti gumeni čep 70% etanolom iliekvivalentnim dezinficijensom. Umetnuti iglu u bočicu i uvući odgovarajući volumen rastvora u špric.

Rastvor palivizumaba za injekciju ne sadrži konzervanse i mora se primeniti odmah nakon uvlačenja doze u špric.

Bočica je za jednokratnu upotrebu.

Neiskorišćeni lek ili otpadni materijal trebalo bi ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO ABBVIE BIOPHARMACEUTICALS GMBH BEOGRAD-NOVI BEOGRAD, Bulevar Mihajla Pupina 115E, Beograd

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

515-01-04307-14-001 (*Synagis*[®], rastvor za injekciju, 1 x 0,5mL, (100mg/mL))

515-01-04308-14-001 (*Synagis*[®], rastvor za injekciju, 1 x 1mL, (100mg/mL))

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

01.09.2015. (*Synagis*[®], rastvor za injekciju, 1 x 0,5mL, (100mg/mL))

01.09.2015. (*Synagis*[®], rastvor za injekciju, 1 x 1mL, (100mg/mL))

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2015.