

## REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1.NAZIV LIJEKA

Synagis® 50 mg/0,5 ml rastvor za injekciju

### 2.KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml Synagis® rastvora za injekcije sadrži 100 mg palivizumaba\*.

Jedna bočica od 0,5 ml sadrži 50 mg palivizumaba.

\*palivizumab je rekombinantno humano monoklonsko antitijelo proizvedeno DNA tehnologijom u ćelijama domaćina mišjeg mijeloma.

Za potpunu listu pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

### 3.FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Rastvor je bistar ili blago opalescentan.

### 4.KLINIČKI PODACI

#### 4.1.Terapijske indikacije

Lijek Synagis® je indiciran za prevenciju ozbiljne bolesti donjeg dijela respiratornog sistema koja zahtijeva hospitalizaciju, a prouzrokovana je respiratornim sincicijskim virusom (RSV) kod djece s visokim rizikom pojave RSV bolesti:

- Djeca rođena u 35-oj sedmici trudnoće ili ranije i koja su na početku sezone RSV-a bila mlađa od 6 mjeseci.
- Djeca mlađa od 2 godine koja su u proteklih 6 mjeseci liječena zbog bronhopulmonalne displazije.
- Djeca mlađa od 2 godine sa hemodinamski značajnom kongenitalnom bolesti srca.

#### 4.2.Doziranje i način primjene

##### Preporučena doza

Preporučena doza palivizumaba je 15 mg/kg tjelesne težine, koja se daje jednom mjesečno tokom očekivanog perioda rizika od RSV-a u zajednici.

Volumen (izražen u ml) palivizumaba koji će se primjeniti u jednomjesečnim intervalima = [težina bolesnika u kg] pomnožena sa 0,15.

Ako je moguće, prvu dozu treba dati prije početka sezone RSV-a. Naredne doze treba davati mjesečno za vrijeme cijele sezone RSV-a. Efikasnost lijeka palivizumaba u dozama različitim od 15 mg/kg ili doziranju različitim od jednom mjesečno za vrijeme cijele sezone RSV-a nije ustanovljena.

Većina iskustava, uključujući i ispitivanje palivizumaba u pivotalnim kliničkim ispitivanjima faze III, je stečena primjenom 5 injekcija tokom jedne sezone (vidjeti dio 5.1). Podaci o primjeni više od 5 doza su dostupni (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1), ali ograničeni, pa zbog toga nije utvrđena korist u smislu zaštite sa više od 5 doza.

Kako bi se smanjio rizik od ponovne hospitalizacije, preporučuje se da djeca koja dobivaju palivizumab, a hospitalizirana su zbog infekcije RSV-om, nastave primati mjesečne doze palivizumaba tokom cijele sezone RSV-a.

Djeci podvrgnutoj operaciji ugradnje srčanih prenosnica preporučuje se dati injekciju palivizumaba od 15 mg/kg

tjelesne težine čim se postoperativno stanje stabilizira kako bi se održale odgovarajuće serumske koncentracije palivizumaba. Ako je rizik obolijevanja od RSV bolesti i dalje visok, treba nastaviti sa mjesečnim davanjem lijeka za vrijeme cijele sezone RSV-a (vidjeti dio 5.2).

#### Način primjene

Palivizumab se daje intramuskularno, po mogućnosti u anterolateralno područje bedra. Glutealni mišić treba izbjegavati kao rutinsko mjesto primjene zbog opasnosti od ozljede ishijadičnog živca. Injekciju treba dati standardnom aseptičnom tehnikom.

Injekcijske volumene veće od 1 ml treba dati kao podijeljenu dozu.

Kako bi se osigurala rekonstitucija tačnog volumena lijeka Synagis, vidjeti dio 6.6.

#### **4.3. Kontraindikacije**

Poznata preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci (vidjeti dio 6.1) ili na druga humanizirana monoklonska antitijela.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

##### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno navesti u zdravstvenom kartonu bolesnika.

Nakon primjene palivizumaba prijavljene su alergijske reakcije, uključujući vrlo rijetke slučajeve anafilaksije i anafilaktičkog šoka. U nekim su slučajevima prijavljeni smrtni ishodi (vidjeti dio 4.8).

Prilikom primjene palivizumaba na raspolaganju za trenutnu primjenu trebaju biti lijekovi za liječenje teških reakcija preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju i anafilaktički šok.

Umjerena do teška akutna infekcija ili febrilna bolest, može opravdati odgađanje primjene palivizumaba, osim ako ljekar ne procijeni da odgađanje primjene palivizumaba predstavlja još veći rizik. Blaga febrilna bolest, kao što je blaga infekcija gornjeg respiratornog sistema, obično nije razlog za odgodu primjene palivizumaba.

Palivizumab treba davati oprezno bolesnicima sa trombocitopenijom ili poremećajima koagulacije.

Efikasnost palivizumaba u bolesnika koji bi ga primili u drugom ciklusu tokom sljedeće sezone RSV infekcija nije formalno ispitana u istraživanju sa tako postavljenim ciljem. Mogućnost povećanog rizika infekcije RSV-om u sezoni nakon one u kojoj je bolesnik primao palivizumab, nije izričito isključena ispitivanjima koja su provedena s tim ciljem.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija sa drugim lijekovima. U ispitivanju faze III IMPact-RSV u nedonoščadi i djece s bronhopulmonalnom displazijom, postotak bolesnika koji su dobivali uobičajene dječije vakcine, vakcine protiv gripe, bronhodilatatore ili kortikosteroide bio je sličan u grupama liječenim placebom i palivizumabom i nije zabilježeno povećanje učestalosti nuspojava u bolesnika koji su uzimali navedene lijekove.

Budući da je monoklonsko antitijelo specifično za RSV, ne očekuje se da palivizumab utiče na imunološki odgovor na vakcine.

Palivizumab može uticati na imunološke testove za dijagnosticiranje RSV-a, poput nekih testova koji se zasnivaju na detekciji antigena. Osim toga, palivizumab inhibira replikaciju virusa u ćelijskoj kulturi, zbog čega može uticati i na testove u virusnim kulturama. Palivizumab ne utiče na testove lančane reakcije polimeraze nakon reverzne transkripcije. Uticaj na testove može dovesti do lažno negativnih rezultata dijagnostičkih testova na RSV. Zbog toga prilikom donošenja medicinskih odluka, rezultate dijagnostičkih testova treba koristiti u kombinaciji sa kliničkim nalazima.

#### 4.6. Fertilitet, trudnoća i dojenje

Nije primjenjivo. Synagis nije indiciran za primjenu u odraslih. Podaci o fertilitetu, trudnoći i dojenju nisu dostupni.

#### 4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nije primjenjivo

#### 4.8. Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

Najozbiljnije nuspojave koje se javljaju kod liječenja palivizumabom su anafilaksija i ostale akutne reakcije preosjetljivosti. Česte nuspojave koje se javljaju kod liječenja palivizumabom su visoka temperatura, osip i reakcija na mjestu primjene injekcije.

##### Tabelarni prikaz nuspojava

Nuspojave, i kliničke i laboratorijske, razvrstane su prema organskom sistemu i učestalosti (vrlo često  $\geq 1/10$ ; često  $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ; manje često  $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ; rijetko  $\geq 1/10,000$  i  $< 1/10,000$ ) u studijama provedenim kod nedonoščadi i djece s bronhopulmonalnom displazijom, kao i djece s kongenitalnom bolesti srca.

Nuspojave prikupljene za vrijeme praćenja lijeka nakon stavljanja lijeka u promet obuhvataju prijave iz populacije neodređene veličine zbog toga nije uvijek moguće pouzdano procijeniti njihovu učestalost ili utvrditi uzročnu povezanost sa izloženošću palivizumabu. Učestalost tih „nuspojava“, prikazana u sljedećoj tabeli je procijenjena korištenjem sigurnosnih podataka iz dvije registracijske kliničke studije. Incidenca navedenih nuspojava u tim ispitivanjima se nije razlikovala između grupa koje su primale palivizumab, odnosno placebo, a nuspojave nisu bile uzročno povezane sa primjenom lijeka.

Nuspojave kliničkim ispitivanjima* i nakon stavljanja lijeka u promet u pedijatrijskih bolesnika		
Organski sistem MedDRA	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Manje često	Trombocitopenija <sup>#</sup>
Poremećaji imunološkog sistema	Nepoznato	Anafilaksija, anafilaktički šok (u nekim slučajevima prijavljen je smrtni ishod.) <sup>#</sup>
Poremećaji nervnog sistema	Manje često	Konvulzije <sup>#</sup>
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Često	Apneja <sup>#</sup>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često Manje često	Osip Urtikarija <sup>#</sup>
Opšti poremećaji i reakcija na mjestu primjene	Vrlo često Često	Pireksija Reakcija na mjestu primjene

\*Za potpuni opis ispitivanja, vidjeti dio 5.1 Kliničkih studija

# Nuspojave utvrđene na osnovu praćenja nakon stavljanja lijeka u promet

##### Opis odabranih nuspojava

###### Iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

Analizirane su ozbiljne nuspojave prijavljene spontano tokom liječenja palivizumabom nakon stavljanja lijeka u promet između 1998. i 2002. godine što pokriva četiri sezone RSV-a. Ukupno je primljena 1291 ozbiljna prijava za palivizumab kada je primjenjivan prema indikacijama, a trajanje liječenja je bilo unutar jedne sezone. Nuspojave su se javile nakon šeste ili kasnije doze samo u 22 od tih prijavi (15 nakon šeste doze, 6 nakon sedme doze i 1 nakon osme doze). Te su nuspojave po karakteristikama bile slične onim koje su zabilježene nakon prvih pet doza.

Raspored primjene palivizumaba i nuspojave posmatrani su u grupi od gotovo 20.000 dojenčadi koja su praćena kroz registar saradnje bolesnika između 1998. i 2000. godine. U toj grupi je 1250 praćene dojenčadi dobilo 6 injekcija, 183 dojenčadi 7 injekcija, a 27 dojenčadi 8 ili 9 injekcija. Nuspojave zabilježene u bolesnika

nakon šeste ili kasnije doze bile su po svojim karakteristikama i učestalosti slične onim koje su zabilježene nakon prvih 5 doza.

U opservacijskom ispitivanju prikupljenih podataka nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeno je malo povećanje učestalosti astme u prijevremeno rođenih bolesnika koji su primali palivizumab, međutim uzročna posljedična veza nije jasna.

#### Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjene reakcije lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjenu reakciju lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih reakcija lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjenu reakciju lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### **4.9. Predoziranje**

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

Nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljena su predoziranja dozama do 85 mg/kg te su u nekim slučajevima zabilježene nuspojave koje se nisu razlikovale od onih prijavljenih za dozu od 15 mg/kg (vidjeti dio 4.8). U slučaju predoziranja preporučuje se pratiti znakove i simptome nuspojava kod bolesnika ili štetnog djelovanja i odmah uspostaviti primjereno simptomatsko liječenje.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska grupa: specifični imunoglobulini; ATC oznaka: J06BB16

Palivizumab je humanizirano IgG<sub>1k</sub> monoklonsko antitijelo usmjereno protiv epitopa na A antigenskom mjestu fuzijskog proteina respiratornog sincicijskog virusa (RSV). Ovo humanizirano monoklonsko antitijelo se sastoji od sekvenci ljudskih (95%) i mišjih (5%) antitijela. Ima snažni neutralizirajući efekat i inhibitorno djelovanje na fuzijsku aktivnost sojeva oba RSV podtipa A i B.

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

#### In vitro ispitivanja antivirusne aktivnosti:

Antivirusna aktivnost palivizumaba je procijenjena na osnovu testa mikroneutralizacije u okviru kojeg je izvršena inkubacija rastućih koncentracija antitijela RSV-om, a zatim su dodane humane epitelne ćelije HEp-2. Nakon inkubacije od 4-5 dana, izvršeno je mjerenje RSV antigena pomoću enzimski vezanog imunosorbent testa (ELISA). Titar neutralizacije (50% djelotvorne koncentracije [EC<sub>50</sub>]) izražava se kao koncentracija antitijela

potrebna kako bi se smanjila detekcija RSV antigena za 50% u odnosu na netretirane ćelije inficirane virusom. Medijan EC<sub>50</sub> vrijednosti palivizumaba u odnosu na kliničke RSV A izolat, iznosio je 0,65 µg / ml (srednja vrijednost [standardno odstupanje] = 0.75 [0.53] µg / ml, n = 69, raspon 0,07 do 2,89 µg / ml), odnosno 0,28 µg / ml (srednja vrijednost [standardno odstupanje] = 0.35 [0.23] µg / ml, n = 35, raspon 0,03 - 0,88 µg / ml) u odnosu na klinički RSV B izolat.

Većina kliničkih RSV izolata koji su ispitivani (n = 96) prikupljeni su od ispitanika u Sjedinjenim Američkim Državama.

### Rezistencija

Palivizumab se veže za dobro očuvano područje na izvanćelijskoj domeni zrelog RSV F proteina, koji se naziva antigeno mjesto II ili antigensko mjesto A, a obuhvata aminokiseline 262 do 275.

U genotipskoj analizi 126 kliničkih izolata od 123 djece kod kojih imunoprofilaksa nije bila uspješna, pokazalo se da svi RSV mutanti koji su pokazivali rezistenciju na palivizumab (n = 8) imaju promjene na amino kiselinama u tom području F proteina.

Varijacije na polimorfnim ili nepolimorfnim sekvencama izvan A antigenog mjesta na RSV F proteinu nisu izazvale rezistenciju RSV-a na neutralizaciju palivizumabom. Najmanje jedna od supstitucija povezana sa rezistencijom na palivizumab, N262D, K272E/Q, odnosno S275F/L je identificirana u ovih 8 kliničkih RSV izolata, što je dovelo do učestalosti kombinirane mutacije povezane sa rezistencijom od 6.3% u ovih bolesnika. Pregledom kliničkih nalaza nije otkrivena povezanost između promjena na sekvenci A antigenog mjesta i težine bolesti uzrokovane RSV-om kod djece koja su primila palivizumab imunoprofilaksu i kod kojih se javila bolest donjeg respiratornog sistema uzrokovana RSV-om. Analizom 254 klinička RSV izolata koja su prikupljena od ispitanika koji nikada nisu primili imunoprofilaksu, otkrivena je supstitucija povezana sa rezistencijom na palivizumab u 2 slučaja (1 sa N262D i jedan sa S275F), što je dovelo do učestalosti mutacija povezanih sa rezistencijom od 0,79%.

### Imunogenost

U ispitivanju IMPact-RSV antitijela protiv palivizumaba otkrivena su kod približno 1% bolesnika tokom prve primjene lijeka. Ta pojava je bila prolazna, niskoga titra, nestala je uprkos nastavku liječenja (u prvoj i drugoj sezoni) i nije otkrivena u 55 od 56 dojenčadi za vrijeme druge sezone (uključujući 2 s pozitivnim titrom tokom prve sezone). Imunogenost nije ispitivana u ispitivanju kongenitalne bolesti srca. Antitijela na palivizumab ocijenjena su u četiri dodatna ispitivanja u 4337 bolesnika (u ta ispitivanja su bila uključena djeca rođena u 35. sedmici gestacije ili ranije koja su pri uključivanju imala 6 mjeseci ili manje, ili djeca starosti od 24 mjeseca ili manje s bronhopulmonalnom displazijom ili hemodinamski značajnom kongenitalnom bolešću srca), a zabilježena su u 0%-1,5% bolesnika u različitim vremenskim tačkama za vrijeme ispitivanja. Nije primjećena povezanost između prisutnosti antitijela i štetnih događaja. Prema tome, čini se da odgovori na antitijela protiv lijeka nemaju nikakve kliničke važnosti.

### Ispitivanja sa liofiliziranim palivizumabom

U placebom kontrolisanom ispitivanju prevencije bolesti uzrokovane RSV-om (ispitivanje IMPact- RSV) kod 1502 visoko rizične djece (1002 Synagis; 500 placebo), 5 mjesečnih doza od 15 mg/kg smanjilo je incidencu hospitalizacija zbog RSV-a za 55% (p = < 0,001). Postotak 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 bolesnika, koje treba liječiti da bi se spriječila jedna hospitalizacija, 17. Nije bilo efekta na težinu RSV bolesti u djece koja su hospitalizirana bez obzira na profilaktičku primjenu palivizumaba ako se ona izrazi brojem dana boravka u jedinici intenzivne njege na 100 djece, odnosno brojem dana na mehaničkoj ventilaciji na 100 djece.

Sigurnost palivizumaba primjenjenog za drugu sezonu RSV-a istraživana je u dva odvojena ispitivanja kojima je obuhvaćeno ukupno 222 djece. Stotinu i troje djece (103) dobivalo je mjesečne injekcije palivizumaba po prvi put, dok je preostalih 119 dobivalo palivizumab već drugu sezonu zaredom. Ni u jednom od ispitivanja nisu zabilježene razlike između grupa s obzirom na imunogenost. Međutim, s obzirom da efikasnost palivizumaba primjenjenog bolesnicima po drugi put tokom sljedeće sezone RSV-a nije formalno istražena u ispitivanju s tako postavljenim ciljem, relevantnost ovih podataka za procjenu efikasnosti nije poznata.

U prospektivnom otvorenom ispitivanju osmišljenom za istraživanje farmakokinetike, sigurnosti i imunogenosti nakon primjene 7 doza palivizumaba unutar jedne sezone RSV-a, farmakokinetički podaci pokazali su da je kod sve uključene djece (ukupno 18) postignuta odgovarajuća srednja koncentracija palivizumaba. Kod jednog djeteta su nakon druge doze palivizumaba pronađene prolazne niske vrijednosti antitijela protiv palivizumaba koja su se nakon pete i sedme doze smanjila na vrijednosti koje se više ne mogu otkriti.

U placebo kontrolisanom ispitivanju 1287 bolesnika starosti  $\leq 24$  mjeseca, s hemodinamski značajnom kongenitalnom bolesti srca (639 Synagis; 648 placebo), 5 mjesečnih doza od 15 mg/kg lijeka Synagis smanjilo je incidencu hospitalizacija zbog RSV-a za 45% ( $p = 0,003$ ) (ispitivanje kongenitalne bolesti srca). Grupe su bile slične s obzirom na broj cijanotičnih i necijanotičnih

bolesnika. Postotak hospitalizacija zbog RSV-a u grupi na placebo bio je 9,7%, a u grupi liječenoj lijekom Synagis 5,3%. Sekundarne mjere ishoda djelotvornosti pokazale su značajno smanjenje u grupi liječenoj lijekom Synagis u poređenju sa grupom na placebo, gledano u ukupnim danima trajanja hospitalizacije zbog RSV-a (smanjenje 56%,  $p = 0,003$ ), te ukupnim brojem dana s dodatnim snabdijevanjem kiseonikom za vrijeme bolesti uzrokovane RSV-om na 100 djece (smanjenje 73%,  $p = 0,014$ ).

Retrospektivno opservacijsko ispitivanje provedeno je u male djece s hemodinamski značajnom kongenitalnom bolešću srca (HSCHD) radi poređenja pojave primarnih ozbiljnih štetnih događaja (infekcija, aritmija i smrt) između onih koji jesu (1009) i onih koji nisu primili profilaksu lijekom Synagis (1009), a podudarali su se po dobi, vrsti srčane lezije i prethodnoj korektivnoj operaciji. Incidencija aritmije i smrti bila je slična u djece koja jesu i one koja nisu primila profilaksu. Incidencija infekcije bila je niža u djece koja su primila profilaksu u poređenju sa djecom koja profilaksu nisu primila. Rezultati ispitivanja ne ukazuju na povećani rizik od ozbiljne infekcije, ozbiljne aritmije ili smrti u djece s hemodinamski značajnom kongenitalnom bolešću srca, povezanu sa profilaksom lijekom Synagis u poređenju sa djecom koja nisu primila profilaksu.

#### Ispitivanja s tečnim palivizumabom

Provedena su dva klinička ispitivanja kako bi se direktno uporedili tečni i liofilizirani oblik palivizumaba. U prvom ispitivanju je svih 153 nedonoščadi dobijalo oba oblika u različitim intervalima. U drugom ispitivanju je 211 nedonoščadi ili djece s hroničnom plućnom bolesti dobijalo tečni, a 202 liofilizirani palivizumab. U dva dodatna ispitivanja tečni palivizumab je korišten kao aktivna kontrola (3918 pedijatrijskih ispitanika) radi ocjene ispitivanog monoklonskog antitijela u profilaksi ozbiljne bolesti uzrokovane RSV-om u nedonoščadi ili djece s bronhopulmonalnom displazijom ili hemodinamski značajnom kongenitalnom bolesti srca (dodatne pojedinosti ova dva ispitivanja vidjeti u nastavku). Ukupna stopa i uzorak štetnih događaja, prekid primjene ispitivanog lijeka zbog štetnih događaja te broj smrtnih slučajeva prijavljenih u ovim kliničkim ispitivanjima bili su u skladu s onima zabilježenim tokom kliničkog razvoja liofiliziranog oblika. Smatra se da smrtni ishodi nisu povezani s primjenom palivizumaba, te u ovim ispitivanjima nisu zabilježene nove pojave neželjenog djelovanja lijeka.

Nedonoščad i djeca s hroničnom plućnom bolesti zbog prematuriteta (engl. chronic lung disease of prematurity, CLDP): u ovom ispitivanju, provedenom u 347 centara u Sjevernoj Americi, Evropskoj uniji i 10 ostalih zemalja, proučavani su bolesnici od 24 mjeseca ili mlađi s CLDP-om i prijevremeno rođeni bolesnici (35 sedmica gestacije ili ranije) starosti 6 mjeseci ili mlađi prilikom ulaska u studiju. Bolesnici s hemodinamski značajnom kongenitalnom bolesti srca nisu uključeni u ovo ispitivanje te su proučavani u zasebnom ispitivanju. U ovom ispitivanju bolesnici su randomizirani i dobivali su 5 mjesečnih injekcija od 15 mg/kg tečnog palivizumaba ( $N=3306$ ) kao aktivnu kontrolu ispitivanom monoklonskom antitijelu ( $N=3329$ ). Kod ispitanika je 150 dana praćena sigurnost i efikasnost. 98% ispitanika koji su dobivali palivizumab je završilo ispitivanje, dok je 97% dobilo svih pet injekcija. Primarna mjera ishoda bila je incidencija hospitalizacije zbog RSV-a. Hospitalizacija zbog RSV-a dogodila se u 62 od 3306 bolesnika (1,9%) u grupi koja je dobijala palivizumab. Stopa hospitalizacije zbog RSV-a kod bolesnika 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, provedenom u 162 centra u Sjevernoj Americi, Evropskoj uniji i 4 ostale zemlje tokom 2 sezone RSV-a, proučavani su bolesnici od 24 mjeseca ili mlađi s

hemodinamski značajnom kongenitalnom bolesti srca. U ovom ispitivanju bolesnici su randomizirani i dobijali su 5 mjesečnih injekcija od 15 mg/kg tečnog palivizumaba (N=612) kao aktivnu kontrolu ispitivanom monoklonskom antitijelu (N=624). Ispitanici su razvrstani po vrsti srčanih lezija (cijanotične u poređenju sa ostalim) te je 150 dana praćena sigurnost i efikasnost. 97% ispitanika koji su dobivali palivizumab je završilo ispitivanje, dok je 95% dobilo svih pet injekcija. Primarna mjera ishoda bio je sažetak štetnih događaja i ozbiljnih štetnih događaja, dok je sekundarna mjera ishoda bila incidencija hospitalizacije zbog RSV-a. Incidencija hospitalizacije zbog RSV-a bila je 16 od 612 (2,6%) u grupi koja je dobijala palivizumab.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### *Liofilizirani oblik palivizumaba*

U ispitivanjima kod odraslih dobrovoljaca, farmakokinetički profil palivizumaba bio je sličan profilu ljudskog IgG1 antitijela s obzirom na volumen raspodjele (prosječno 57 ml/kg) i poluvrijeme eliminacije (prosječno 18 dana). U profilaktičkim ispitivanjima u nedonoščadi i djece s bronhopulmonalnom displazijom, poluvrijeme eliminacije palivizumaba bilo je u prosjeku 20 dana, a mjesečnim intramuskularnim dozama od 15 mg/kg postignute najniže srednje serumske koncentracije aktivne supstance u 30-dnevnom periodu bile su približno 40 µg/ml nakon prve injekcije, približno 60 µg/ml nakon druge injekcije i približno 70 µg/ml nakon treće i četvrte injekcije. U ispitivanju kongenitalne bolesti srca, mjesečnim intramuskularnim dozama od 15 mg/kg najniže postignute srednje serumske koncentracije aktivne supstance bile su približno 55 µg/ml nakon prve injekcije i približno 90 µg/ml nakon četvrte injekcije.

U ispitivanju kongenitalne bolesti srca kod 139 djece koja su primala palivizumab i koja su podvrgnuta operaciji ugradnje srčanih prenosnica i za koje su bili dostupni parni uzorci seruma, srednja serumska koncentracija palivizumaba bila je približno 100 µg/ml prije ugradnje srčanih prenosnica, a smanjila se na približno 40 µg/ml nakon prenosnica.

### *Tečni oblik palivizumaba*

Farmakokinetički i bezbjednosni profil tečnog i liofiliziranog oblika palivizumaba sa 15 mg/kg intramuskularnim dozama, upoređivana je u uporednm ispitivanjuma sa 153 nedonoščadi starosti 6 mjeseci ili mlađi sa anamnezom prematuriteta (manje ili isti period nedjelja gestacionog perioda). Rezultati ovog ispitivanja pokazuju da su serumske koncentracije palivizumaba iste u tečnom i u liofiliziranom obliku i bioekvivalentnost tečnog i liofiliziranog oblika je pokazana.

## 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikološka ispitivanja jednokratne doze provedena su u cinomolguš majmuna (maksimalna doza 30 mg/kg), kunića (maksimalna doza 50 mg/kg) i štakora (maksimalna doza 840 mg/kg). Nisu dobivena značajna zapažanja.

U ispitivanjima kod glodavaca koji su u određenim eksperimentalnim uslovima dobijali palivizumab nije zabilježeno povećanje replikacije RSV-a, niti patološke promjene prouzrokovane RSV-om ili razvoj virusnih mutanti.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

histidin  
glicin  
voda za injekcije

### 6.2. Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### 6.3. Rok trajanja

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**20.7.2020.**

3 godine.

#### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek čuvati izvan dohvata djece.

Čuvati u frižideru (2°C - 8°C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

#### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

##### **Synagis 50 mg**

Bočica za jednokratnu upotrebu.

Bočica od 3 ml, od prozirnog, bezbojnog stakla tipa I, s hlorobutil čepom i „flip-off“ zatvaračem, koja sadrži 0,5 ml rastvora za injekcije.

Veličina pakovanja: 1.

#### **6.6. Uputstvo za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Intramuskularna primjena.

Za jednokratnu upotrebu.

Ne miješajte tečni i liofilizirani oblik palivizumaba.

Ne razrjeđujte lijek.

Ne tresite bočicu.

Bočica od 0,5 ml sadrži višak kako bi se omogućilo izvlačenje 50 mg.

Za primjenu, ukloniti dio sa jezičkom na zatvaraču bočice i očistiti gumeni čep 70%-tnim etanolom ili ekvivalentom. Umetnuti iglu u bočicu te uvući odgovarajući volumen rastvora u špricu.

Rastvor palivizumaba za injekciju ne sadrži konzervanse, za jednokratnu je upotrebu te se mora primijeniti odmah nakon uvlačenja doze u špricu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

#### **6.7. Način primjene i režim izdavanja lijeka**

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa (ZU).

### **7. PROIZVOĐAČ**

AbbVie Inc.

1 North Waukegan Road

North Chicago

IL 60064, SAD

#### **Proizvođač gotovog lijeka**

AbbVie S.r.l.

S.R. 148 Pontina km 52 SNC,

04011 Campoverde di Aprilia (LT)

Italija

#### **Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet**

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**20.7.2020.**



AbbVie d.o.o.  
Kolodvorska 12/3  
71 000 Sarajevo  
Bosna i Hercegovina

**8. DATUM I BROJ RJEŠENJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

04-07.3-2-10862/19 od 20.07.2020.

**9.DATUM REVIZIJE TEKSTA**

07/2020

**Odobreno  
ALMBIH  
20.7.2020.**