

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Synagis 50 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 50 mg palivizumaba*, što nakon rekonstitucije kako je preporučeno daje 100 mg/ml palivizumaba.

*Palivizumab je rekombinantno humanizirano monoklonsko antitijelo proizvedeno DNK tehnologijom u stanicama domaćina mišjeg mijeloma.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Prašak je bijeli do gotovo bijeli „kolačić“.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Synagis je indiciran za prevenciju ozbiljne bolesti donjeg dišnog sustava koja zahtijeva hospitalizaciju, a prouzrokovana je respiratornim sincicijskim virusom (RSV) u djece s visokim rizikom od pojave RSV bolesti:

- Djeca rođena u 35. tjednu 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 s hemodinamski značajnom kongenitalnom bolesti srca.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza palivizumaba je 15 mg/kg tjelesne težine, dana jednom mjesečno tijekom očekivanog razdoblja rizika od RSV-a u zajednici.

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

Ako je moguće, prvu dozu treba dati prije početka sezone RSV-a. Naredne doze treba davati mjesečno tijekom cijele sezone RSV-a. Djelotvornost palivizumaba u dozama različitima od 15 mg/kg ili doziranju različitom od jednom mjesečno tijekom cijele sezone RSV-a nije ustanovljena.

Većina iskustva, uključujući ono iz pivotalnih kliničkih ispitivanja palivizumaba faze III, stečena je primjenom 5 injekcija tijekom jedne sezone (vidjeti dio 5.1). Podaci o primjeni više od 5 doza su dostupni (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1), ali ograničeni te stoga nije utvrđena korist u smislu zaštite s 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 tijekom 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. U djece kod koje je rizik od RSV bolesti i dalje visok treba nastaviti s mjesečnim davanjem lijeka tijekom cijele sezone RSV-a (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

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

Injekcijske volumene veće od 1 ml treba primijeniti u podijeljenim dozama.

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

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na druga humanizirana monoklonska antitijela.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

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 mogu zahtijevati odgodu primjene palivizumaba, osim ako liječnik ne procijeni da odgađanje primjene palivizumaba predstavlja još veći rizik. Blaga febrilna bolest, kao što je blaga infekcija gornjeg dišnog sustava, obično nije razlog za odgodu primjene palivizumaba.

Palivizumab se mora davati s oprezom bolesnicima s trombocitopenijom ili bilo kojim poremećajem koagulacije.

Djelotvornost palivizumaba primijenjenog u drugom ciklusu liječenja tijekom sljedeće sezone RSV-a nije formalno ispitana u ispitivanju provedenom s tako postavljenim ciljem. Mogući rizik od pojačane infekcije RSV-om u sezoni nakon one u kojoj je bolesnik primao palivizumab nije definitivno isključen ispitivanjima koja su provedena s tim ciljem.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija s drugim lijekovima. U ispitivanju faze III Impact-RSV u nedonoščadi i djece s bronhopulmonalnom displazijom, udio bolesnika koji su primili uobičajena dječja cjepiva, cjepivo protiv gripe, bronhodilatatore ili kortikosteroide bio je sličan u skupini koja je primala placebo i onoj liječenoj palivizumabom te nije zabilježeno dodatno povećanje učestalosti nuspojava u bolesnika koji su uzimali navedene lijekove.

Budući da je monoklonsko antitijelo specifično za RSV, ne očekuje se da bi palivizumab mogao utjecati na imunološki odgovor na cjepiva.

Palivizumab može utjecati na imunološke testove za dijagnosticiranje RSV-a, poput nekih testova koji se temelje na detekciji antigena. Osim toga, palivizumab inhibira replikaciju virusa u staničnoj kulturi pa stoga može utjecati i na testove u virusnim kulturama. Palivizumab ne utječe na testove lančane reakcije polimeraze nakon reverzne transkripcije. Utjecaj na testove može dovesti do lažno negativnih rezultata dijagnostičkih testova na RSV. Stoga pri donošenju medicinskih odluka dobivene rezultate dijagnostičkih testova treba koristiti u kombinaciji s kliničkim nalazima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije primjenjivo.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najozbiljnije nuspojave koje se javljaju kod liječenja palivizumabom su anafilaksija i druge akutne reakcije preosjetljivosti. Česte nuspojave koje se javljaju kod liječenja palivizumabom su vrućica, osip i reakcija na mjestu injekcije.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave, i kliničke i laboratorijske, razvrstane su prema organskom sustavu 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 $< 1/1000$) u ispitivanjima provedenima kod nedonoščadi i djece s bronhopulmonalnom displazijom te djece s kongenitalnom bolesti srca.

Nuspojave utvrđene tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet obuhvaćaju dobrovoljne prijave iz populacije neodređene veličine; stoga nije uvijek moguće pouzdano procijeniti njihovu učestalost ili utvrditi uzročnu povezanost s izloženošću palivizumabu. Učestalost tih „nuspojava“ prikazana u sljedećoj tablici procijenjena je na temelju sigurnosnih podataka iz dvaju registracijskih kliničkih ispitivanja. Incidencije navedenih nuspojava u tim ispitivanjima nisu se razlikovale između skupina koje su primale palivizumab odnosno placebo, a nuspojave nisu bile povezane s primjenom lijeka.

Nuspojave u kliničkim ispitivanjima* i nakon stavljanja lijeka u promet u pedijatrijskih bolesnika		
MedDRA klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	manje često	trombocitopenija [#]
Poremećaji imunološkog sustava	nepoznato	anafilaksija, anafilaktički šok (u nekim slučajevima prijavljen je smrtni ishod) [#]
Poremećaji živčanog sustava	manje često	konvulzije [#]
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	često	apneja [#]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često manje često	osip urtikarija [#]
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često često	pireksija reakcija na mjestu injekcije

- * Za cjeloviti opis ispitivanja vidjeti dio 5.1 'Klinička ispitivanja'
- # Nuspojave identificirane na temelju praćenja nakon stavljanja lijeka u promet

Opis odabranih nuspojava

Iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

Ocijenjene su ozbiljne nuspojave prijavljene spontano tijekom liječenja palivizumabom nakon stavljanja lijeka u promet između 1998. i 2002. godine, što pokriva četiri sezone RSV-a. Ukupno je primljena 1291 prijava ozbiljne nuspojave kada se palivizumab primjenjivao u skladu s indikacijama, a liječenje je provedeno 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 onima zabilježenima nakon prvih pet doza.

Raspored primjene palivizumaba i nuspojave promatrani su u skupini od gotovo 20 000 dojenčadi koja su praćena kroz registar suradljivosti bolesnika između 1998. i 2000. godine. U toj je skupini 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 onima zabilježenima nakon prvih 5 doza.

U opservacijskom ispitivanju baze podataka prikupljenih 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 sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U kliničkim je ispitivanjima 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 nadzirati bolesnika zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava ili štetnih učinaka i odmah uvesti primjereno simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunoserumi i imunoglobulini, specifični imunoglobulini; ATK oznaka: J06BB16

Palivizumab je humanizirano IgG_{1κ} 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 učinak i inhibitorno djelovanje na fuzijsku aktivnost sojeva RSV-a i podtipa A i podtipa B.

U modelu pamučnog štakora pokazalo se da pri serumskim koncentracijama od približno 30 µg/ml palivizumab smanjuje replikaciju RSV-a u plućima za 99%.

In vitro ispitivanja protuvirusnog djelovanja

Protivirusno djelovanje palivizumaba ispitano je u testu mikroneutralizacije u kojem je izvršena inkubacija rastućih koncentracija antitijela RSV-om, a zatim su dodane humane epitelne stanice HEp-2. Nakon 4-5 dana inkubacije izmjerene su razine RSV antigena enzimski vezanim imunosorbentnim testom (ELISA). Titar neutralizacije (50% djelotvorne koncentracije [EC₅₀]) izražen je kao koncentracija antitijela potrebna da se detekcija RSV antigena smanji za 50% u usporedbi s netretiranim stanicama inficiranim virusom. Medijan EC₅₀ vrijednosti palivizumaba protiv kliničkih izolata RSV A iznosio je 0,65 µg/ml (srednja vrijednost [standardno odstupanje] = 0,75 [0,53] µg/ml; n=69, raspon: 0,07-2,89 µg/ml), a protiv izolata RSV B 0,28 µg/ml (srednja vrijednost [standardno odstupanje] = 0,35 [0,23] µg/ml; n=35, raspon: 0,03–0,88 µg/ml). Većina ispitanih kliničkih izolata RSV-a (n=96) prikupljena je od ispitanika u Sjedinjenim Američkim Državama.

Rezistencija

Palivizumab se veže za dobro očuvano područje na izvanstaničnoj domeni zrelog proteina RSV F, koje se naziva antigenskim mjestom II ili antigenskim mjestom A, a obuhvaća aminokiseline 262 do 275. U genotipskoj analizi 126 kliničkih izolata prikupljenih u 123 djece u kojih imunoprofilaksa nije bila uspješna, pokazalo se da svi mutanti RSV-a koji su pokazivali rezistenciju na palivizumab (n=8) imaju promjene na aminokiselinama u tom području F proteina. Varijacije na polimorfnim ili nepolimorfim sekvencama izvan antigenskog mjesta 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 s rezistencijom na palivizumab: N262D, K272E/Q ili S275F/L, što znači da je kombinirana učestalost mutacija povezanih s rezistencijom u tih bolesnika iznosila 6,3%. Ocjena kliničkih nalaza nije otkrila povezanost između promjena na sekvenci antigenskog mjesta A i težine RSV bolesti u djece koja su primila imunoprofilaksu palivizumabom i razvila RSV-om uzrokovanu bolest donjeg dišnog sustava. Analiza 254 klinička izolata RSV-a prikupljena u ispitanika koji nikada nisu primili imunoprofilaksu otkrila je supstitucije povezane s rezistencijom na palivizumab u 2 slučaja (jedan N262D i jedan S275F), što čini učestalost mutacija povezanih s rezistencijom od 0,79%.

Imunogenost

U ispitivanju IMPact-RSV antitijela na palivizumab otkrivena su kod približno 1% bolesnika tijekom prve primjene lijeka. Ta pojava je bila prolazna, niskoga titra, nestala je unatoč nastavku liječenja (u prvoj i drugoj sezoni) i nije otkrivena u 55 od 56 dojenčadi za vrijeme druge sezone (uključujući 2 s pozitivnim titrom tijekom prve sezone). Imunogenost nije ispitivana u ispitivanju kod 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. tjednu gestacije ili ranije koja su pri uključivanju imala 6 mjeseci ili manje, ili djeca u dobi 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 točkama tijekom ispitivanja. Nije primijećena povezanost između prisutnosti antitijela i štetnih događaja. Prema tome, čini se da odgovori u vidu stvaranja antitijela na lijek nemaju nikakve kliničke važnosti.

Ispitivanja s liofiliziranim palivizumabom

U placebom kontroliranom 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 incidenciju hospitalizacija zbog RSV-a za 55% (p = < 0,001). Stopa hospitalizacija zbog RSV-a u skupini koja je primala placebo iznosila je 10,6%. Na temelju toga je smanjenje apsolutnog rizika bilo 5,8%, što znači da je broj bolesnika koje treba liječiti da bi se spriječila jedna hospitalizacija 17. U djece koja su hospitalizirana unatoč profilaktičkoj primjeni palivizumaba nije bilo učinka na težinu RSV bolesti u smislu broja dana boravka u jedinici intenzivne skrbi na 100 djece te broja dana na mehaničkoj ventilaciji na 100 djece.

Sigurnost palivizumaba primijenjenog 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 skupina s obzirom na imunogenost. No, budući da djelotvornost palivizumaba primijenjenog bolesnicima po drugi put

tijekom sljedeće sezone RSV-a nije formalno istraživana u ispitivanju s tako postavljenim ciljem, relevantnost ovih podataka za procjenu djelotvornosti nije poznata.

U prospektivnom otvorenom ispitivanju osmišljenom tako da se ocijene farmakokinetika, sigurnost i imunogenost nakon primjene 7 doza palivizumaba unutar jedne sezone RSV-a, farmakokinetički podaci pokazali su da su u svih 18-ero uključene djece postignute odgovarajuće srednje razine palivizumaba. U jednog su djeteta nakon druge doze palivizumaba opažene prolazne niske razine antitijela na palivizumab, koje su se nakon pete i sedme doze smanjile do nemjerljivih razina.

U placebom kontroliranom ispitivanju 1287 bolesnika u dobi od ≤ 24 mjeseca s hemodinamski značajnom kongenitalnom bolesti srca (639 Synagis; 648 placebo), 5 mjesečnih doza od 15 mg/kg lijeka Synagis smanjilo je incidenciju hospitalizacija zbog RSV-a za 45% ($p = 0,003$) (ispitivanje kod kongenitalne bolesti srca). Skupine su bile ujednačene s obzirom na broj cijanotičnih i necijanotičnih bolesnika. Stopa hospitalizacija zbog RSV-a u skupini koja je primala placebo bila je 9,7%, a u skupini liječenoj lijekom Synagis 5,3%. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost pokazale su značajno smanjenje ukupnog broja dana hospitalizacije zbog RSV-a (smanjenje za 56%, $p = 0,003$) te ukupnog broja dana dodatne opskrbe kisikom tijekom bolesti uzrokovane RSV-om na 100 djece (smanjenje za 73%, $p = 0,014$) u skupini liječenoj lijekom Synagis u usporedbi s onom koja je primala placebo.

U male djece s hemodinamski značajnom kongenitalnom bolešću srca provedeno je retrospektivno opservacijsko ispitivanje u kojem se uspoređivala pojavnost primarnih ozbiljnih štetnih događaja (infekcije, aritmije i smrti) između onih koji su primili profilaksu lijekom Synagis (1009) i onih koji nisu primili (1009), a koji su bili upareni po dobi, vrsti srčane lezije i prethodnoj korektivnoj operaciji. Incidencija aritmije i smrti bila je slična u djece koja su primila profilaksu i one koja nisu. Incidencija infekcije bila je niža u djece koja su primila profilaksu u usporedbi s djecom koja profilaksu nisu primila. Rezultati ispitivanja ne ukazuju na povećan rizik od ozbiljne infekcije, ozbiljne aritmije ili smrti u djece s hemodinamski značajnom kongenitalnom bolešću srca povezan s profilaksom lijekom Synagis u usporedbi s djecom koja nisu primila profilaksu.

Ispitivanja s tekućim palivizumabom

Provedena su dva klinička ispitivanja kako bi se izravno usporedile tekuća i liofilizirana formulacija palivizumaba. U prvom ispitivanju je svih 153 nedonoščadi dobivalo obje formulacije u različitim sekvencama. U drugom ispitivanju je 211 nedonoščadi ili djece s kroničnom plućnom bolesti dobivalo tekući, a 202 liofilizirani palivizumab. U dva dodatna ispitivanja tekući palivizumab je korišten kao aktivna kontrola (3918 pedijatrijskih ispitanika) radi ocjene ispitivanog monoklonskog protutijela 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 obrazac štetnih događaja, prekid primjene ispitivanog lijeka zbog štetnih događaja te broj smrtnih slučajeva prijavljenih u ovim kliničkim ispitivanjima bili su u skladu s onima zabilježenima tijekom programa kliničkog razvoja liofilizirane formulacije. U ovim se ispitivanjima nijedan smrtni slučaj nije smatrao povezanim s primjenom palivizumaba te nisu zabilježene nove nuspojave.

Nedonoščad i djeca s kroničnom plućnom bolesti zbog prematuriteta (engl. *chronic lung disease of prematurity*, CLDP): u ovom ispitivanju provedenom u 347 centara u Sjevernoj Americi, Europskoj uniji i 10 drugih zemalja ispitivali su se bolesnici u dobi od 24 mjeseca ili mlađi s CLDP-om i prijevremeno rođeni bolesnici (35 ili manje tjedana gestacije) koji su prilikom ulaska u ispitivanje bili u dobi od 6 mjeseci ili mlađi. Bolesnici s hemodinamski značajnom kongenitalnom bolesti srca nisu bili uključeni u ovo ispitivanje te su proučavani u zasebnom ispitivanju. U ovom ispitivanju bolesnici su bili randomizirani za primanje 5 mjesečnih injekcija od 15 mg/kg tekućeg palivizumaba ($N=3306$), koji se koristio kao aktivna kontrola za ispitivano monoklonsko protutijelo ($N=3329$). Kod ispitanika je 150 dana praćena sigurnost i djelotvornost. Devedeset i osam posto (98%) svih ispitanika koji su dobivali palivizumab završilo je ispitivanje, dok je 97% dobilo svih pet injekcija. Primarna mjera ishoda bila je incidencija hospitalizacije zbog RSV-a. Zbog RSV-a su hospitalizirana 62 od 3306 bolesnika (1,9%) u skupini koja je dobivala palivizumab. Stopa hospitalizacije zbog RSV-a kod

bolesnika koji su imali dijagnozu CLDP-a prilikom ulaska u ispitivanje bila je 28/723 (3,9%), a kod nedonoščadi bez CLDP-a prilikom ulaska u ispitivanje bila je 34/2583 (1,3%).

Kongenitalna bolest srca, Ispitivanje 2: u ovom ispitivanju provedenom u 162 centra u Sjevernoj Americi, Europskoj uniji i 4 druge zemlje tijekom 2 sezone RSV-a ispitivali su se bolesnici u dobi od 24 mjeseca ili mlađi s hemodinamski značajnom kongenitalnom bolesti srca. U ovom ispitivanju bolesnici su bili randomizirani za primanje 5 mjesečnih injekcija od 15 mg/kg tekućeg palivizumaba (N=612), koji se koristio kao aktivna kontrola za ispitivano monoklonsko protutijelo (N=624). Ispitanici su bili stratificirani po vrsti srčanih lezija (cijanotične naspram ostalih) te praćeni tijekom 150 dana radi prikupljanja podataka o sigurnosti i djelotvornosti. Devedeset i sedam posto (97%) svih ispitanika koji su dobivali palivizumab završilo je 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 skupini koja je dobivala 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 poluvijek (prosječno 18 dana). U profilaktičkim ispitivanjima u nedonoščadi i djece s bronhopulmonalnom displazijom, srednja vrijednost poluvijeka palivizumaba iznosila je 20 dana, a mjesečnim intramuskularnim dozama od 15 mg/kg postignute su srednje vrijednosti najnižih serumskih koncentracija djelatne tvari u 30-dnevnom razdoblju od 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 kod kongenitalne bolesti srca, mjesečnim intramuskularnim dozama od 15 mg/kg postignute su srednje vrijednosti najnižih serumskih koncentracija djelatne tvari u 30-dnevnom razdoblju od približno 55 µg/ml nakon prve injekcije i približno 90 µg/ml nakon četvrte injekcije.

U ispitivanju kod kongenitalne bolesti srca provedenom u 139 djece koja su primala palivizumab i koja su podvrgnuta operaciji ugradnje srčano-plućnih prenosnica, a za koje su bili dostupni parni uzorci seruma, srednja vrijednost serumske koncentracije palivizumaba bila je približno 100 µg/ml prije ugradnje srčanih prenosnica, a smanjila se na približno 40 µg/ml nakon njihove ugradnje.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikološka ispitivanja jednokratne doze provedena su u makaki majmuna (maksimalna doza od 30 mg/kg), kunića (maksimalna doza od 50 mg/kg) i štakora (maksimalna doza od 840 mg/kg). Nisu opaženi značajni nalazi.

U ispitivanjima kod glodavaca koji su u određenim eksperimentalnim uvjetima dobivali palivizumab nije zabilježeno povećanje replikacije RSV-a, kao ni patološke promjene prouzrokovane RSV-om ili razvoj virusnih mutanata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak:

histidin

glicin

manitol (E421)

Otapalo:

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima ili otapalima osim s vodom za injekcije.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

Nakon rekonstitucije, lijek treba odmah upotrijebiti. Ipak, dokazana je stabilnost pri korištenju tijekom 3 sata na 20 °C – 24 °C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

50 mg praška u bočici od 4 ml (staklo tip I) sa čepom (butil guma) i sa „flip-off“ zatvaračem (aluminij).

1 ml vode za injekciju u ampuli (staklo tip I).

Veličina pakiranja: 1.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Bočica od 50 mg sadrži suvišak kako bi se omogućilo izvlačenje 50 mg lijeka kada se rekonstituiraju prema uputama opisanima u nastavku.

Za rekonstituciju, ukloniti dio s jezičcem na zatvaraču bočice i očistiti gumeni čep 70%-tnim etanolom ili ekvivalentom.

Polako dodati 0,6 ml vode za injekcije uz unutarnju stijenku bočice kako bi se smanjilo stvaranje pjene. Nakon dodavanja vode, bočicu lagano nagnuti i oprezno kružno okretati 30 sekundi. Nemojte tresti bočicu. Otopinu palivizumaba treba ostaviti na sobnoj temperaturi najmanje 20 minuta dok se ne razbistri. Otopina palivizumaba ne sadrži konzervanse pa je treba upotrijebiti unutar 3 sata od pripreme.

Ako se rekonstituiraju prema navedenim uputama, konačna koncentracija je 100 mg/ml. Rekonstituirana otopina je izgledom bistra do lagano opalescentna.

Bočica za jednokratnu uporabu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/117/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. kolovoza 1999.

Datum posljednje obnove odobrenja: 27. srpnja 2009.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Synagis 100 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 100 mg palivizumaba*, što nakon rekonstitucije kako je preporučeno daje 100 mg/ml palivizumaba.

*Palivizumab je rekombinantno humanizirano monoklonsko antitijelo proizvedeno DNK tehnologijom u stanicama domaćina mišjeg mijeloma.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Prašak je bijeli do gotovo bijeli „kolačić“.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Synagis je indiciran za prevenciju ozbiljne bolesti donjeg dišnog sustava koja zahtijeva hospitalizaciju, a prouzrokovana je respiratornim sincicijskim virusom (RSV) u djece s visokim rizikom od pojave RSV bolesti:

- Djeca rođena u 35. tjednu 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 s hemodinamski značajnom kongenitalnom bolesti srca.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza palivizumaba je 15 mg/kg tjelesne težine, dana jednom mjesečno tijekom očekivanog razdoblja rizika od RSV-a u zajednici.

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

Ako je moguće, prvu dozu treba dati prije početka sezone RSV-a. Naredne doze treba davati mjesečno tijekom cijele sezone RSV-a. Djelotvornost palivizumaba u dozama različitima od 15 mg/kg ili doziranju različitom od jednom mjesečno tijekom cijele sezone RSV-a nije ustanovljena.

Većina iskustva, uključujući ono iz pivotalnih kliničkih ispitivanja palivizumaba faze III, stečena je primjenom 5 injekcija tijekom jedne sezone (vidjeti dio 5.1). Podaci o primjeni više od 5 doza su dostupni (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1), ali ograničeni te stoga nije utvrđena korist u smislu zaštite s 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 tijekom 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. U djece kod koje je rizik od RSV bolesti i dalje visok treba nastaviti s mjesečnim davanjem lijeka tijekom cijele sezone RSV-a (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

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

Injekcijske volumene veće od 1 ml treba primijeniti u podijeljenim dozama.

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

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na druga humanizirana monoklonska antitijela.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

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 mogu zahtijevati odgodu primjene palivizumaba, osim ako liječnik ne procijeni da odgađanje primjene palivizumaba predstavlja još veći rizik. Blaga febrilna bolest, kao što je blaga infekcija gornjeg dišnog sustava, obično nije razlog za odgodu primjene palivizumaba.

Palivizumab se mora davati s oprezom bolesnicima s trombocitopenijom ili bilo kojim poremećajem koagulacije.

Djelotvornost palivizumaba primijenjenog u drugom ciklusu liječenja tijekom sljedeće sezone RSV-a nije formalno ispitana u ispitivanju provedenom s tako postavljenim ciljem. Mogući rizik od pojačane infekcije RSV-om u sezoni nakon one u kojoj je bolesnik primao palivizumab nije definitivno isključen ispitivanjima koja su provedena s tim ciljem.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija s drugim lijekovima. U ispitivanju faze III Impact-RSV u nedonoščadi i djece s bronhopulmonalnom displazijom, udio bolesnika koji su primili uobičajena dječja cjepiva, cjepivo protiv gripe, bronhodilatatore ili kortikosteroide bio je sličan u skupini koja je primala placebo i onoj liječenoj palivizumabom te nije zabilježeno dodatno povećanje učestalosti nuspojava u bolesnika koji su uzimali navedene lijekove.

Budući da je monoklonsko antitijelo specifično za RSV, ne očekuje se da bi palivizumab mogao utjecati na imunološki odgovor na cjepiva.

Palivizumab može utjecati na imunološke testove za dijagnosticiranje RSV-a, poput nekih testova koji se temelje na detekciji antigena. Osim toga, palivizumab inhibira replikaciju virusa u staničnoj kulturi pa stoga može utjecati i na testove u virusnim kulturama. Palivizumab ne utječe na testove lančane reakcije polimeraze nakon reverzne transkripcije. Utjecaj na testove može dovesti do lažno negativnih rezultata dijagnostičkih testova na RSV. Stoga pri donošenju medicinskih odluka dobivene rezultate dijagnostičkih testova treba koristiti u kombinaciji s kliničkim nalazima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije primjenjivo.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najozbiljnije nuspojave koje se javljaju kod liječenja palivizumabom su anafilaksija i druge akutne reakcije preosjetljivosti. Česte nuspojave koje se javljaju kod liječenja palivizumabom su vrućica, osip i reakcija na mjestu injekcije.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave, i kliničke i laboratorijske, razvrstane su prema organskom sustavu 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 $< 1/1000$) u ispitivanjima provedenima kod nedonoščadi i djece s bronhopulmonalnom displazijom te djece s kongenitalnom bolesti srca.

Nuspojave utvrđene tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet obuhvaćaju dobrovoljne prijave iz populacije neodređene veličine; stoga nije uvijek moguće pouzdano procijeniti njihovu učestalost ili utvrditi uzročnu povezanost s izloženošću palivizumabu. Učestalost tih „nuspojava“ prikazana u sljedećoj tablici procijenjena je na temelju sigurnosnih podataka iz dvaju registracijskih kliničkih ispitivanja. Incidencije navedenih nuspojava u tim ispitivanjima nisu se razlikovale između skupina koje su primale palivizumab odnosno placebo, a nuspojave nisu bile povezane s primjenom lijeka.

Nuspojave u kliničkim ispitivanjima* i nakon stavljanja lijeka u promet u pedijatrijskih bolesnika		
MedDRA klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	manje često	trombocitopenija [#]
Poremećaji imunološkog sustava	nepoznato	anafilaksija, anafilaktički šok (u nekim slučajevima prijavljen je smrtni ishod) [#]
Poremećaji živčanog sustava	manje često	konvulzije [#]
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	često	apneja [#]

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	osip
	manje često	urtikarija [#]
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	pireksija
	često	reakcija na mjestu injekcije

* Za cjeloviti opis ispitivanja vidjeti dio 5.1 'Klinička ispitivanja'

Nuspojave identificirane na temelju praćenja nakon stavljanja lijeka u promet

Opis odabranih nuspojava

Iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

Ocijenjene su ozbiljne nuspojave prijavljene spontano tijekom liječenja palivizumabom nakon stavljanja lijeka u promet između 1998. i 2002. godine, što pokriva četiri sezone RSV-a. Ukupno je primljena 1291 prijava ozbiljne nuspojave kada se palivizumab primjenjivao u skladu s indikacijama, a liječenje je provedeno 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 onima zabilježenima nakon prvih pet doza.

Raspored primjene palivizumaba i nuspojave promatrani su u skupini od gotovo 20 000 dojenčadi koja su praćena kroz registar suradljivosti bolesnika između 1998. i 2000. godine. U toj je skupini 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 onima zabilježenima nakon prvih 5 doza.

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U kliničkim je ispitivanjima 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 nadzirati bolesnika zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojave ili štetnih učinaka i odmah uvesti primjereno simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunoserumi i imunoglobulini, specifični imunoglobulini; ATK oznaka: J06BB16

Palivizumab je humanizirano IgG_{1κ} 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 učinak i inhibitorno djelovanje na fuzijsku aktivnost sojeva RSV-a i podtipa A i podtipa B.

U modelu pamučnog štakora pokazalo se da pri serumskim koncentracijama od približno 30 µg/ml palivizumab smanjuje replikaciju RSV-a u plućima za 99%.

In vitro ispitivanja protuvirusnog djelovanja

Protuvirusno djelovanje palivizumaba ispitano je u testu mikroneutralizacije u kojem je izvršena inkubacija rastućih koncentracija antitijela RSV-om, a zatim su dodane humane epitelne stanice HEP-2. Nakon 4-5 dana inkubacije izmjerene su razine RSV antigena enzimski vezanim imunosorbentnim testom (ELISA). Titar neutralizacije (50% djelotvorne koncentracije [EC₅₀]) izražen je kao koncentracija antitijela potrebna da se detekcija RSV antigena smanji za 50% u usporedbi s netretiranim stanicama inficiranim virusom. Medijan EC₅₀ vrijednosti palivizumaba protiv kliničkih izolata RSV A iznosio je 0,65 µg/ml (srednja vrijednost [standardno odstupanje] = 0,75 [0,53] µg/ml; n=69, raspon: 0,07-2,89 µg/ml), a protiv izolata RSV B 0,28 µg/ml (srednja vrijednost [standardno odstupanje] = 0,35 [0,23] µg/ml; n=35, raspon: 0,03–0,88 µg/ml). Većina ispitanih kliničkih izolata RSV-a (n=96) prikupljena je od ispitanika u Sjedinjenim Američkim Državama.

Rezistencija

Palivizumab se veže za dobro očuvano područje na izvanstaničnoj domeni zrelog proteina RSV F, koje se naziva antigenskim mjestom II ili antigenskim mjestom A, a obuhvaća aminokiseline 262 do 275. U genotipskoj analizi 126 kliničkih izolata prikupljenih u 123 djece u kojih imunoprofilaksa nije bila uspješna, pokazalo se da svi mutanti RSV-a koji su pokazivali rezistenciju na palivizumab (n=8) imaju promjene na aminokiselinama u tom području F proteina. Varijacije na polimorfnim ili nepolimorfnim sekvencama izvan antigenskog mjesta 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 s rezistencijom na palivizumab: N262D, K272E/Q ili S275F/L, što znači da je kombinirana učestalost mutacija povezanih s rezistencijom u tih bolesnika iznosila 6,3%. Ocjena kliničkih nalaza nije otkrila povezanost između promjena na sekvenci antigenskog mjesta A i težine RSV bolesti u djece koja su primila imunoprofilaksu palivizumabom i razvila RSV-om uzrokovanu bolest donjeg dišnog sustava. Analiza 254 klinička izolata RSV-a prikupljena u ispitanika koji nikada nisu primili imunoprofilaksu otkrila je supstitucije povezane s rezistencijom na palivizumab u 2 slučaja (jedan N262D i jedan S275F), što čini učestalost mutacija povezanih s rezistencijom od 0,79%.

Imunogenost

U ispitivanju IMPact-RSV antitijela na palivizumab otkrivena su kod približno 1% bolesnika tijekom prve primjene lijeka. Ta pojava je bila prolazna, niskoga titra, nestala je unatoč nastavku liječenja (u prvoj i drugoj sezoni) i nije otkrivena u 55 od 56 dojenčadi za vrijeme druge sezone (uključujući 2 s pozitivnim titrom tijekom prve sezone). Imunogenost nije ispitivana u ispitivanju kod 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. tjednu gestacije ili ranije koja su pri uključivanju imala 6 mjeseci ili manje, ili djeca u dobi 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 točkama tijekom ispitivanja. Nije primijećena povezanost između prisutnosti antitijela i štetnih događaja. Prema tome, čini se da odgovori u vidu stvaranja antitijela na lijek nemaju nikakve kliničke važnosti.

Ispitivanja s liofiliziranim palivizumabom

U placebom kontroliranom 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 incidenciju hospitalizacija zbog RSV-a za 55% (p = < 0,001). Stopa hospitalizacija zbog RSV-a u skupini koja je primala placebo iznosila je 10,6%. Na temelju toga je smanjenje apsolutnog rizika bilo 5,8%, što znači da je broj bolesnika koje treba liječiti da bi se spriječila jedna hospitalizacija 17. U djece koja su hospitalizirana unatoč profilaktičkoj primjeni palivizumaba nije bilo učinka na težinu RSV bolesti u smislu broja dana boravka u jedinici intenzivne skrbi na 100 djece te broja dana na mehaničkoj ventilaciji na 100 djece.

Sigurnost palivizumaba primijenjenog 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 skupina s obzirom na imunogenost. No, budući da djelotvornost palivizumaba primijenjenog bolesnicima po drugi put tijekom sljedeće sezone RSV-a nije formalno istraživana u ispitivanju s tako postavljenim ciljem, relevantnost ovih podataka za procjenu djelotvornosti nije poznata.

U prospektivnom otvorenom ispitivanju osmišljenom tako da se ocijene farmakokinetika, sigurnost i imunogenost nakon primjene 7 doza palivizumaba unutar jedne sezone RSV-a, farmakokinetički podaci pokazali su da su u svih 18-ero uključene djece postignute odgovarajuće srednje razine palivizumaba. U jednog su djeteta nakon druge doze palivizumaba opažene prolazne niske razine antitijela na palivizumab, koje su se nakon pete i sedme doze smanjile do nemjerljivih razina.

U placebo kontroliranom ispitivanju 1287 bolesnika u dobi od ≤ 24 mjeseca s hemodinamski značajnom kongenitalnom bolesti srca (639 Synagis; 648 placebo), 5 mjesečnih doza od 15 mg/kg lijeka Synagis smanjilo je incidenciju hospitalizacija zbog RSV-a za 45% ($p = 0,003$) (ispitivanje kod kongenitalne bolesti srca). Skupine su bile ujednačene s obzirom na broj cijanotičnih i necijanotičnih bolesnika. Stopa hospitalizacija zbog RSV-a u skupini koja je primala placebo bila je 9,7%, a u skupini liječenoj lijekom Synagis 5,3%. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost pokazale su značajno smanjenje ukupnog broja dana hospitalizacije zbog RSV-a (smanjenje za 56%, $p = 0,003$) te ukupnog broja dana dodatne opskrbe kisikom tijekom bolesti uzrokovane RSV-om na 100 djece (smanjenje za 73%, $p = 0,014$) u skupini liječenoj lijekom Synagis u usporedbi s onom koja je primala placebo.

U male djece s hemodinamski značajnom kongenitalnom bolešću srca provedeno je retrospektivno opservacijsko ispitivanje u kojem se uspoređivala pojavnost primarnih ozbiljnih štetnih događaja (infekcije, aritmije i smrti) između onih koji su primili profilaksu lijekom Synagis (1009) i onih koji nisu primili (1009), a koji su bili upareni po dobi, vrsti srčane lezije i prethodnoj korektivnoj operaciji. Incidencija aritmije i smrti bila je slična u djece koja su primila profilaksu i one koja nisu. Incidencija infekcije bila je niža u djece koja su primila profilaksu u usporedbi s djecom koja profilaksu nisu primila. Rezultati ispitivanja ne ukazuju na povećan rizik od ozbiljne infekcije, ozbiljne aritmije ili smrti u djece s hemodinamski značajnom kongenitalnom bolešću srca povezan s profilaksom lijekom Synagis u usporedbi s djecom koja nisu primila profilaksu.

Ispitivanja s tekućim palivizumabom

Provedena su dva klinička ispitivanja kako bi se izravno usporedile tekuća i liofilizirana formulacija palivizumaba. U prvom ispitivanju je svih 153 nedonoščadi dobivalo obje formulacije u različitim sekvencama. U drugom ispitivanju je 211 nedonoščadi ili djece s kroničnom plućnom bolesti dobivalo tekući, a 202 liofilizirani palivizumab. U dva dodatna ispitivanja tekući palivizumab je korišten kao aktivna kontrola (3918 pedijatrijskih ispitanika) radi ocjene ispitivanog monoklonskog protutijela 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 obrazac štetnih događaja, prekid primjene ispitivanog lijeka zbog štetnih događaja te broj smrtnih slučajeva prijavljenih u ovim kliničkim ispitivanjima bili su u skladu s onima zabilježenima tijekom programa kliničkog razvoja liofilizirane formulacije. U ovim se ispitivanjima nijedan smrtni slučaj nije smatrao povezanim s primjenom palivizumaba te nisu zabilježene nove nuspojave.

Nedonoščad i djeca s kroničnom plućnom bolesti zbog prematuriteta (engl. *chronic lung disease of prematurity*, CLDP): u ovom ispitivanju provedenom u 347 centara u Sjevernoj Americi, Europskoj uniji i 10 drugih zemalja ispitivali su se bolesnici u dobi od 24 mjeseca ili mlađi s CLDP-om i prijevremeno rođeni bolesnici (35 ili manje tjedana gestacije) koji su prilikom ulaska u ispitivanje bili u dobi od 6 mjeseci ili mlađi. Bolesnici s hemodinamski značajnom kongenitalnom bolesti srca nisu bili uključeni u ovo ispitivanje te su proučavani u zasebnom ispitivanju. U ovom ispitivanju bolesnici su bili randomizirani za primanje 5 mjesečnih injekcija od 15 mg/kg tekućeg palivizumaba (N=3306),

koji se koristio kao aktivna kontrola za ispitivano monoklonsko protutijelo (N=3329). Kod ispitanika je 150 dana praćena sigurnost i djelotvornost. Devedeset i osam posto (98%) svih ispitanika koji su dobivali palivizumab završilo je ispitivanje, dok je 97% dobilo svih pet injekcija. Primarna mjera ishoda bila je incidencija hospitalizacije zbog RSV-a. Zbog RSV-a su hospitalizirana 62 od 3306 bolesnika (1,9%) u skupini koja je dobivala palivizumab. Stopa hospitalizacije zbog RSV-a kod bolesnika koji su imali dijagnozu CLDP-a prilikom ulaska u ispitivanje bila je 28/723 (3,9%), a kod nedonoščadi bez CLDP-a prilikom ulaska u ispitivanje bila je 34/2583 (1,3%).

Kongenitalna bolest srca, Ispitivanje 2: u ovom ispitivanju provedenom u 162 centra u Sjevernoj Americi, Europskoj uniji i 4 druge zemlje tijekom 2 sezone RSV-a ispitivali su se bolesnici u dobi od 24 mjeseca ili mlađi s hemodinamski značajnom kongenitalnom bolesti srca. U ovom ispitivanju bolesnici su bili randomizirani za primanje 5 mjesećnih injekcija od 15 mg/kg tekućeg palivizumaba (N=612), koji se koristio kao aktivna kontrola za ispitivano monoklonsko protutijelo (N=624). Ispitanici su bili stratificirani po vrsti srćanih lezija (cijanotične naspram ostalih) te praćeni tijekom 150 dana radi prikupljanja podataka o sigurnosti i djelotvornosti. Devedeset i sedam posto (97%) svih ispitanika koji su dobivali palivizumab završilo je 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 skupini koja je dobivala 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 poluvijek (prosječno 18 dana). U profilaktičkim ispitivanjima u nedonoščadi i djece s bronhopulmonalnom displazijom, srednja vrijednost poluvijeka palivizumaba iznosila je 20 dana, a mjesećnim intramuskularnim dozama od 15 mg/kg postignute su srednje vrijednosti najnižih serumskih koncentracija djelatne tvari u 30-dnevnom razdoblju od 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 kod kongenitalne bolesti srca, mjesećnim intramuskularnim dozama od 15 mg/kg postignute su srednje vrijednosti najnižih serumskih koncentracija djelatne tvari u 30-dnevnom razdoblju od približno 55 µg/ml nakon prve injekcije i približno 90 µg/ml nakon četvrte injekcije.

U ispitivanju kod kongenitalne bolesti srca provedenom u 139 djece koja su primala palivizumab i koja su podvrgnuta operaciji ugradnje srćano-plućnih prenosnica, a za koje su bili dostupni parni uzorci seruma, srednja vrijednost serumske koncentracije palivizumaba bila je približno 100 µg/ml prije ugradnje srćanih prenosnica, a smanjila se na približno 40 µg/ml nakon njihove ugradnje.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikološka ispitivanja jednokratne doze provedena su u makaki majmuna (maksimalna doza od 30 mg/kg), kunića (maksimalna doza od 50 mg/kg) i štakora (maksimalna doza od 840 mg/kg). Nisu opaženi značajni nalazi.

U ispitivanjima kod glodavaca koji su u određenim eksperimentalnim uvjetima dobivali palivizumab nije zabilježeno povećanje replikacije RSV-a, kao ni patološke promjene prouzrokovane RSV-om ili razvoj virusnih mutanata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak:
histidin
glicin

manitol (E421)

Otapalo:

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima ili otapalima osim s vodom za injekcije.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

Nakon rekonstitucije, lijek treba odmah upotrijebiti. Ipak, dokazana je stabilnost pri korištenju tijekom 3 sata na 20 °C – 24 °C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

100 mg praška u bočici od 10 ml (staklo tip I) sa čepom (butil guma) i sa „flip-off“ zatvaračem (aluminij).

1 ml vode za injekciju u ampuli (staklo tip I).

Veličina pakiranja: 1.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Bočica od 100 mg sadrži suvišak kako bi se omogućilo izvlačenje 100 mg lijeka kada se rekonstituira prema uputama opisanima u nastavku.

Za rekonstituciju, ukloniti dio s jezičcem na zatvaraču bočice i očistiti gumeni čep 70%-tnim etanolom ili ekvivalentom.

Polako dodati 1,0 ml vode za injekcije uz unutarnju stijenku bočice kako bi se smanjilo stvaranje pjene. Nakon dodavanja vode, bočicu lagano nagnuti i oprezno kružno okretati 30 sekundi. Nemojte tresti bočicu. Otopinu palivizumaba treba ostaviti na sobnoj temperaturi najmanje 20 minuta dok se ne razbistri. Otopina palivizumaba ne sadrži konzervanse pa je treba upotrijebiti unutar 3 sata od pripreme.

Ako se rekonstituira prema navedenim uputama, konačna koncentracija je 100 mg/ml.

Rekonstituirana otopina je izgledom bistra do lagano opalescentna.

Bočica za jednokratnu uporabu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Njemačka

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/117/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. kolovoza 1999.

Datum posljednje obnove odobrenja: 27. srpnja 2009.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Synagis 50 mg/0,5 ml otopina za injekciju
Synagis 100 mg/1 ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml Synagis otopine sadrži 100 mg palivizumaba*.

Jedna bočica od 0,5 ml sadrži 50 mg palivizumaba.
Jedna bočica od 1 ml sadrži 100 mg palivizumaba.

*Palivizumab je rekombinantno humanizirano monoklonsko antitijelo proizvedeno DNK tehnologijom u stanicama domaćina mišjeg mijeloma.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Otopina je bistra ili blago opalescentna.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Synagis je indiciran za prevenciju ozbiljne bolesti donjeg dišnog sustava koja zahtijeva hospitalizaciju, a prouzrokovana je respiratornim sincicijskim virusom (RSV) u djece s visokim rizikom od pojave RSV bolesti:

- Djeca rođena u 35. tjednu 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 s hemodinamski značajnom kongenitalnom bolesti srca.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza palivizumaba je 15 mg/kg tjelesne težine, dana jednom mjesečno tijekom očekivanog razdoblja rizika od RSV-a u zajednici.

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

Ako je moguće, prvu dozu treba dati prije početka sezone RSV-a. Naredne doze treba davati mjesečno tijekom cijele sezone RSV-a. Djelotvornost palivizumaba u dozama različitima od 15 mg/kg ili doziranju različitom od jednom mjesečno tijekom cijele sezone RSV-a nije ustanovljena.

Većina iskustva, uključujući ono iz pivotalnih kliničkih ispitivanja palivizumaba faze III, stečena je primjenom 5 injekcija tijekom jedne sezone (vidjeti dio 5.1). Podaci o primjeni više od 5 doza su dostupni (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1), ali ograničeni te stoga nije utvrđena korist u smislu zaštite s 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 tijekom 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. U djece kod koje je rizik od RSV bolesti i dalje visok treba nastaviti s mjesečnim davanjem lijeka tijekom cijele sezone RSV-a (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

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

Injekcijske volumene veće od 1 ml treba primijeniti u podijeljenim dozama.

Synagis otopina za injekciju je formulacija spremna za uporabu. Za upute o posebnom rukovanju lijekom vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na druga humanizirana monoklonska antitijela.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

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 mogu zahtijevati odgodu primjene palivizumaba, osim ako liječnik ne procijeni da odgađanje primjene palivizumaba predstavlja još veći rizik. Blaga febrilna bolest, kao što je blaga infekcija gornjeg dišnog sustava, obično nije razlog za odgodu primjene palivizumaba.

Palivizumab se mora davati s oprezom bolesnicima s trombocitopenijom ili bilo kojim poremećajem koagulacije.

Djelotvornost palivizumaba primijenjenog u drugom ciklusu liječenja tijekom sljedeće sezone RSV-a nije formalno ispitana u ispitivanju provedenom s tako postavljenim ciljem. Mogući rizik od pojačane infekcije RSV-om u sezoni nakon one u kojoj je bolesnik primao palivizumab nije definitivno isključen ispitivanjima koja su provedena s tim ciljem.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija s drugim lijekovima. U ispitivanju faze III IMPact-RSV u nedonoščadi i djece s bronhopulmonalnom displazijom, udio bolesnika koji su primili uobičajena dječja cjepiva, cjepivo protiv gripe, bronhodilatatore ili kortikosteroide bio je sličan u skupini koja je primala placebo i onoj liječenoj palivizumabom te nije zabilježeno dodatno povećanje učestalosti nuspojava u bolesnika koji su uzimali navedene lijekove.

Budući da je monoklonsko antitijelo specifično za RSV, ne očekuje se da bi palivizumab mogao utjecati na imunološki odgovor na cjepiva.

Palivizumab može utjecati na imunološke testove za dijagnosticiranje RSV-a, poput nekih testova koji se temelje na detekciji antigena. Osim toga, palivizumab inhibira replikaciju virusa u staničnoj kulturi pa stoga može utjecati i na testove u virusnim kulturama. Palivizumab ne utječe na testove lančane reakcije polimeraze nakon reverzne transkripcije. Utjecaj na testove može dovesti do lažno negativnih rezultata dijagnostičkih testova na RSV. Stoga pri donošenju medicinskih odluka dobivene rezultate dijagnostičkih testova treba koristiti u kombinaciji s kliničkim nalazima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije primjenjivo.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najozbiljnije nuspojave koje se javljaju kod liječenja palivizumabom su anafilaksija i druge akutne reakcije preosjetljivosti. Česte nuspojave koje se javljaju kod liječenja palivizumabom su vrućica, osip i reakcija na mjestu injekcije.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave, i kliničke i laboratorijske, razvrstane su prema organskom sustavu 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 $< 1/1000$) u ispitivanjima provedenima kod nedonoščadi i djece s bronhopulmonalnom displazijom te djece s kongenitalnom bolesti srca.

Nuspojave utvrđene tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet obuhvaćaju dobrovoljne prijave iz populacije neodređene veličine; stoga nije uvijek moguće pouzdano procijeniti njihovu učestalost ili utvrditi uzročnu povezanost s izloženošću palivizumabu. Učestalost tih „nuspojava“ prikazana u sljedećoj tablici procijenjena je na temelju sigurnosnih podataka iz dvaju registracijskih kliničkih ispitivanja. Incidencije navedenih nuspojava u tim ispitivanjima nisu se razlikovale između skupina koje su primale palivizumab odnosno placebo, a nuspojave nisu bile povezane s primjenom lijeka.

Nuspojave u kliničkim ispitivanjima* i nakon stavljanja lijeka u promet u pedijatrijskih bolesnika		
MedDRA klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	manje često	trombocitopenija [#]
Poremećaji imunološkog sustava	nepoznato	anafilaksija, anafilaktički šok (u nekim slučajevima prijavljen je smrtni ishod) [#]
Poremećaji živčanog sustava	manje često	konvulzije [#]
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	često	apneja [#]

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često manje često	osip urtikarija [#]
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često često	pireksija reakcija na mjestu injekcije

* Za cjeloviti opis ispitivanja vidjeti dio 5.1 'Klinička ispitivanja'

Nuspojave identificirane na temelju praćenja nakon stavljanja lijeka u promet

Opis odabranih nuspojava

Iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

Ocijenjene su ozbiljne nuspojave prijavljene spontano tijekom liječenja palivizumabom nakon stavljanja lijeka u promet između 1998. i 2002. godine, što pokriva četiri sezone RSV-a. Ukupno je primljena 1291 prijava ozbiljne nuspojave kada se palivizumab primjenjivao u skladu s indikacijama, a liječenje je provedeno unutar jedne sezone. Nuspojave su se javile nakon šeste ili kasnije doze samo u 22 od tih prijava (15 nakon šeste doze, 6 nakon sedme doze i 1 nakon osme doze). Te su nuspojave po karakteristikama bile slične onima zabilježenima nakon prvih pet doza.

Raspored primjene palivizumaba i nuspojave promatrani su u skupini od gotovo 20 000 dojenčadi koja su praćena kroz registar suradljivosti bolesnika između 1998. i 2000. godine. U toj je skupini 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 onima zabilježenima nakon prvih 5 doza.

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

U kliničkim je ispitivanjima 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 nadzirati bolesnika zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava ili štetnih učinaka i odmah uvesti primjereno simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunoserumi i imunoglobulini, specifični imunoglobulini; ATK oznaka: J06BB16

Palivizumab je humanizirano IgG_{1κ} 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 učinak i inhibitorno djelovanje na fuzijsku aktivnost sojeva RSV-a i podtipa A i podtipa B.

U modelu pamučnog štakora pokazalo se da pri serumskim koncentracijama od približno 30 µg/ml palivizumab smanjuje replikaciju RSV-a u plućima za 99%.

In vitro ispitivanja protuvirusnog djelovanja

Protuvirusno djelovanje palivizumaba ispitano je u testu mikroneutralizacije u kojem je izvršena inkubacija rastućih koncentracija antitijela RSV-om, a zatim su dodane humane epitelne stanice HEP-2. Nakon 4-5 dana inkubacije izmjerene su razine RSV antigena enzimski vezanim imunosorbentnim testom (ELISA). Titar neutralizacije (50% djelotvorne koncentracije [EC₅₀]) izražen je kao koncentracija antitijela potrebna da se detekcija RSV antigena smanji za 50% u usporedbi s netretiranim stanicama inficiranim virusom. Medijan EC₅₀ vrijednosti palivizumaba protiv kliničkih izolata RSV A iznosio je 0,65 µg/ml (srednja vrijednost [standardno odstupanje] = 0,75 [0,53] µg/ml; n=69, raspon: 0,07-2,89 µg/ml), a protiv izolata RSV B 0,28 µg/ml (srednja vrijednost [standardno odstupanje] = 0,35 [0,23] µg/ml; n=35, raspon: 0,03–0,88 µg/ml). Većina ispitanih kliničkih izolata RSV-a (n=96) prikupljena je od ispitanika u Sjedinjenim Američkim Državama.

Rezistencija

Palivizumab se veže za dobro očuvano područje na izvanstaničnoj domeni zrelog proteina RSV F, koje se naziva antigenskim mjestom II ili antigenskim mjestom A, a obuhvaća aminokiseline 262 do 275. U genotipskoj analizi 126 kliničkih izolata prikupljenih u 123 djece u kojih imunoprofilaksa nije bila uspješna, pokazalo se da svi mutanti RSV-a koji su pokazivali rezistenciju na palivizumab (n=8) imaju promjene na aminokiselinama u tom području F proteina. Varijacije na polimorfnim ili nepolimorfnim sekvencama izvan antigenskog mjesta 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 s rezistencijom na palivizumab: N262D, K272E/Q ili S275F/L, što znači da je kombinirana učestalost mutacija povezanih s rezistencijom u tih bolesnika iznosila 6,3%. Ocjena kliničkih nalaza nije otkrila povezanost između promjena na sekvenci antigenskog mjesta A i težine RSV bolesti u djece koja su primila imunoprofilaksu palivizumabom i razvila RSV-om uzrokovanu bolest donjeg dišnog sustava. Analiza 254 klinička izolata RSV-a prikupljena u ispitanika koji nikada nisu primili imunoprofilaksu otkrila je supstitucije povezane s rezistencijom na palivizumab u 2 slučaja (jedan N262D i jedan S275F), što čini učestalost mutacija povezanih s rezistencijom od 0,79%.

Imunogenost

U ispitivanju IMpact-RSV antitijela na palivizumab otkrivena su kod približno 1% bolesnika tijekom prve primjene lijeka. Ta pojava je bila prolazna, niskoga titra, nestala je unatoč nastavku liječenja (u prvoj i drugoj sezoni) i nije otkrivena u 55 od 56 dojenčadi za vrijeme druge sezone (uključujući 2 s pozitivnim titrom tijekom prve sezone). Imunogenost nije ispitivana u ispitivanju kod 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. tjednu gestacije ili ranije koja su pri uključivanju imala 6 mjeseci ili manje, ili djeca u dobi 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 točkama tijekom ispitivanja. Nije primijećena povezanost između prisutnosti antitijela i štetnih događaja. Prema tome, čini se da odgovori u vidu stvaranja antitijela na lijek nemaju nikakve kliničke važnosti.

Ispitivanja s liofiliziranim palivizumabom

U placebom kontroliranom 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 incidenciju hospitalizacija zbog RSV-a za 55% (p = < 0,001). Stopa hospitalizacija zbog RSV-a u skupini koja je primala placebo iznosila je 10,6%. Na temelju toga je smanjenje apsolutnog rizika bilo 5,8%, što znači da je broj bolesnika koje treba liječiti da bi se spriječila jedna hospitalizacija 17. U djece koja su hospitalizirana unatoč profilaktičkoj primjeni palivizumaba nije bilo učinka na težinu RSV bolesti u smislu broja dana boravka u jedinici intenzivne skrbi na 100 djece te broja dana na mehaničkoj ventilaciji na 100 djece.

Sigurnost palivizumaba primijenjenog 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 skupina s obzirom na imunogenost. No, budući da djelotvornost palivizumaba primijenjenog bolesnicima po drugi put tijekom sljedeće sezone RSV-a nije formalno istraživana u ispitivanju s tako postavljenim ciljem, relevantnost ovih podataka za procjenu djelotvornosti nije poznata.

U prospektivnom otvorenom ispitivanju osmišljenom tako da se ocijene farmakokinetika, sigurnost i imunogenost nakon primjene 7 doza palivizumaba unutar jedne sezone RSV-a, farmakokinetički podaci pokazali su da su u svih 18-ero uključene djece postignute odgovarajuće srednje razine palivizumaba. U jednog su djeteta nakon druge doze palivizumaba opažene prolazne niske razine antitijela na palivizumab, koje su se nakon pete i sedme doze smanjile do nemjerljivih razina.

U placebo kontroliranom ispitivanju 1287 bolesnika u dobi od ≤ 24 mjeseca s hemodinamski značajnom kongenitalnom bolesti srca (639 Synagis; 648 placebo), 5 mjesečnih doza od 15 mg/kg lijeka Synagis smanjilo je incidenciju hospitalizacija zbog RSV-a za 45% ($p = 0,003$) (ispitivanje kod kongenitalne bolesti srca). Skupine su bile ujednačene s obzirom na broj cijanotičnih i necijanotičnih bolesnika. Stopa hospitalizacija zbog RSV-a u skupini koja je primala placebo bila je 9,7%, a u skupini liječenoj lijekom Synagis 5,3%. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost pokazale su značajno smanjenje ukupnog broja dana hospitalizacije zbog RSV-a (smanjenje za 56%, $p = 0,003$) te ukupnog broja dana dodatne opskrbe kisikom tijekom bolesti uzrokovane RSV-om na 100 djece (smanjenje za 73%, $p = 0,014$) u skupini liječenoj lijekom Synagis u usporedbi s onom koja je primala placebo.

U male djece s hemodinamski značajnom kongenitalnom bolešću srca provedeno je retrospektivno opservacijsko ispitivanje u kojem se uspoređivala pojavnost primarnih ozbiljnih štetnih događaja (infekcije, aritmije i smrti) između onih koji su primili profilaksu lijekom Synagis (1009) i onih koji je nisu primili (1009), a koji su bili upareni po dobi, vrsti srčane lezije i prethodnoj korektivnoj operaciji. Incidencija aritmije i smrti bila je slična u djece koja su primila profilaksu i one koja nisu. Incidencija infekcije bila je niža u djece koja su primila profilaksu u usporedbi s djecom koja profilaksu nisu primila. Rezultati ispitivanja ne ukazuju na povećan rizik od ozbiljne infekcije, ozbiljne aritmije ili smrti u djece s hemodinamski značajnom kongenitalnom bolešću srca povezan s profilaksom lijekom Synagis u usporedbi s djecom koja nisu primila profilaksu.

Ispitivanja s tekućim palivizumabom

Provedena su dva klinička ispitivanja kako bi se izravno usporedile tekuća i liofilizirana formulacija palivizumaba. U prvom ispitivanju je svih 153 nedonoščadi dobivalo obje formulacije u različitim sekvencama. U drugom ispitivanju je 211 nedonoščadi ili djece s kroničnom plućnom bolesti dobivalo tekući, a 202 liofilizirani palivizumab. U dva dodatna ispitivanja tekući palivizumab je korišten kao aktivna kontrola (3918 pedijatrijskih ispitanika) radi ocjene ispitivanog monoklonskog protutijela 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 obrazac štetnih događaja, prekid primjene ispitivanog lijeka zbog štetnih događaja te broj smrtnih slučajeva prijavljenih u ovim kliničkim ispitivanjima bili su u skladu s onima zabilježenima tijekom programa kliničkog razvoja liofilizirane formulacije. U ovim se ispitivanjima nijedan smrtni slučaj nije smatrao povezanim s primjenom palivizumaba te nisu zabilježene nove nuspojave.

Nedonoščad i djeca s kroničnom plućnom bolesti zbog prematuriteta (engl. *chronic lung disease of prematurity*, CLDP): u ovom ispitivanju provedenom u 347 centara u Sjevernoj Americi, Europskoj uniji i 10 drugih zemalja ispitivali su se bolesnici u dobi od 24 mjeseca ili mlađi s CLDP-om i prijevremeno rođeni bolesnici (35 ili manje tjedana gestacije) koji su prilikom ulaska u ispitivanje bili u dobi od 6 mjeseci ili mlađi. Bolesnici s hemodinamski značajnom kongenitalnom bolesti srca nisu bili uključeni u ovo ispitivanje te su proučavani u zasebnom ispitivanju. U ovom ispitivanju bolesnici su bili randomizirani za primanje 5 mjesečnih injekcija od 15 mg/kg tekućeg palivizumaba (N=3306), koji se koristio kao aktivna kontrola za ispitivano monoklonsko protutijelo (N=3329). Kod ispitanika

je 150 dana praćena sigurnost i djelotvornost. Devedeset i osam posto (98%) svih ispitanika koji su dobivali palivizumab završilo je ispitivanje, dok je 97% dobilo svih pet injekcija. Primarna mjera ishoda bila je incidencija hospitalizacije zbog RSV-a. Zbog RSV-a su hospitalizirana 62 od 3306 bolesnika (1,9%) u skupini koja je dobivala palivizumab. Stopa hospitalizacije zbog RSV-a kod bolesnika koji su imali dijagnozu CLDP-a prilikom ulaska u ispitivanje bila je 28/723 (3,9%), a kod nedonošćadi bez CLDP-a prilikom ulaska u ispitivanje bila je 34/2583 (1,3%).

Kongenitalna bolest srca, Ispitivanje 2: u ovom ispitivanju provedenom u 162 centra u Sjevernoj Americi, Europskoj uniji i 4 druge zemlje tijekom 2 sezone RSV-a ispitivali su se bolesnici u dobi od 24 mjeseca ili mlađi s hemodinamski značajnom kongenitalnom bolesti srca. U ovom ispitivanju bolesnici su bili randomizirani za primanje 5 mjesećnih injekcija od 15 mg/kg tekućeg palivizumaba (N=612), koji se koristio kao aktivna kontrola za ispitivano monoklonsko protutijelo (N=624). Ispitanici su bili stratificirani po vrsti srćanih lezija (cijanotićne naspram ostalih) te praćeni tijekom 150 dana radi prikupljanja podataka o sigurnosti i djelotvornosti. Devedeset i sedam posto (97%) svih ispitanika koji su dobivali palivizumab završilo je 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 skupini koja je dobivala palivizumab.

5.2 Farmakokinetićka svojstva

Liofilizirani oblik palivizumaba

U ispitivanjima kod odraslih dobrovoljaca, farmakokinetićki profil palivizumaba bio je sličan profilu ljudskog IgG₁ antitijela s obzirom na volumen raspodjele (prosjećno 57 ml/kg) i poluvijek (prosjećno 18 dana). U profilaktićkim ispitivanjima u nedonošćadi i djece s bronhopulmonalnom displazijom, srednja vrijednost poluvijeka palivizumaba iznosila je 20 dana, a mjesećnim intramuskularnim dozama od 15 mg/kg postignute su srednje vrijednosti najnićžih serumskih koncentracija djelatne tvari u 30-dnevnom razdoblju od priblićno 40 µg/ml nakon prve injekcije, priblićno 60 µg/ml nakon druge injekcije i priblićno 70 µg/ml nakon treće i četvrte injekcije. U ispitivanju kod kongenitalne bolesti srca, mjesećnim intramuskularnim dozama od 15 mg/kg postignute su srednje vrijednosti najnićžih serumskih koncentracija djelatne tvari u 30-dnevnom razdoblju od priblićno 55 µg/ml nakon prve injekcije i priblićno 90 µg/ml nakon četvrte injekcije.

U ispitivanju kod kongenitalne bolesti srca provedenom u 139 djece koja su primala palivizumab i koja su podvrgnuta operaciji ugradnje srćano-plućnih premosnica, a za koje su bili dostupni parni uzorci seruma, srednja vrijednost serumske koncentracije palivizumaba bila je priblićno 100 µg/ml prije ugradnje srćanih premosnica, a smanjila se na priblićno 40 µg/ml nakon njihove ugradnje.

Tekući oblik palivizumaba

U ukrićenom ispitivanju uspoređivane su farmakokinetika i sigurnost tekućeg i liofiliziranog oblika palivizumaba nakon intramuskularne primjene doze od 15 mg/kg u 153 dojenćadi u dobi od 6 mjeseci ili mlađe koja su rođena prijevremeno (35 ili manje tjedana gestacije). Rezultati ovog ispitivanja pokazali su da su najniće koncentracije palivizumaba u serumu bile slične između tekućeg i liofiliziranog oblika te je dokazana bioekvivalencija tekuće i liofilizirane formulacije.

5.3 Neklinićki podaci o sigurnosti primjene

Toksikološka ispitivanja jednokratne doze provedena su u makaki majmuna (maksimalna doza od 30 mg/kg), kunića (maksimalna doza od 50 mg/kg) i štakora (maksimalna doza od 840 mg/kg). Nisu opaćeni znaćajni nalazi.

U ispitivanjima kod glodavaca koji su u određenim eksperimentalnim uvjetima dobivali palivizumab nije zabiljećeno povećanje replikacije RSV-a, kao ni patološke promjene prouzrokovane RSV-om ili razvoj virusnih mutanata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

histidin
glicin
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočice za jednokratnu uporabu: bočica od 3 ml, izrađena od prozirnog, bezbojnog stakla tipa I, s klorobutilnim čepom i „flip-off“ zatvaračem koja sadrži 0,5 ml ili 1 ml otopine za injekciju.

Veličina pakiranja: 1.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ne miješajte tekući i liofilizirani oblik palivizumaba.

Ne razrjeđujte lijek.

Ne tresite bočicu.

Bočice od 0,5 ml i 1 ml sadrže suvišak kako bi se omogućilo izvlačenje 50 mg odnosno 100 mg lijeka.

Za primjenu, ukloniti dio s jezičcem na zatvaraču bočice i očistiti gumeni čep 70%-tnim etanolom ili ekvivalentom. Umetnuti iglu u bočicu te uvući odgovarajući volumen otopine u štrcaljku.

Otopina palivizumaba za injekciju ne sadrži konzervanse, za jednokratnu je uporabu te se mora primijeniti odmah nakon uvlačenja doze u štrcaljku.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. kolovoza 1999.
Datum posljednje obnove odobrenja: 27. srpnja 2009.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke djelatne tvari

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

AstraZeneca Pharmaceuticals Limited Partnership (AZPLP)
660 MedImmune Court / 633 Research Court, Frederick, Maryland,
SAD

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

AbbVie S.r.l.
04011 Campoverde di Aprilia (LT)
Italija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Synagis 50 mg vanjska kutija

1. NAZIV LIJEKA

Synagis 50 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju
palivizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 50 mg palivizumaba što daje 100 mg/ml palivizumaba kada se pripremi kako je preporučeno.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži histidin, glicin i manitol.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Sadržaj:
1 bočica Synagis 50 mg.
1 ampula s 1 ml vode za injekcije.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Pripremiti **polako** s 0,6 ml vode za injekcije.
Nježno kružno okretati. **Ne tresti.** Ostaviti stajati 20 minuta.
Upotrijebiti unutar 3 sata od pripreme.

Intramuskularna primjena.

Bočica za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/117/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Synagis 50 mg naljepnica na bočici

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Synagis 50 mg prašak za otopinu za injekciju
palivizumab
i.m.

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie (kao logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

50 mg

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Synagis 100 mg vanjska kutija

1. NAZIV LIJEKA

Synagis 100 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju
palivizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 100 mg palivizumaba što daje 100 mg/ml palivizumaba kada se pripremi kako je preporučeno.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: histidin, glicin i manitol.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Sadržaj:

1 bočica Synagis 100 mg.

1 ampula s 1 ml vode za injekcije.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Pripremiti **polako** s 1,0 ml vode za injekcije.

Nježno kružno okretati. **Ne tresti.** Ostaviti stajati 20 minuta.

Upotrijebiti unutar 3 sata od pripreme.

Intramuskularna primjena.

Bočica za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/117/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Synagis 100 mg naljepnica na bočici

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

Synagis 100 mg prašak za otopinu za injekciju
palivizumab
i.m.

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie (kao logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

100 mg

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Synagis voda za injekciju naljepnica na ampuli

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za Synagis

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie (kao logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml vode za injekcije

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Vanjska kutija za bočicu od 0,5 ml

1. NAZIV LIJEKA

Synagis 50 mg/0,5 ml otopina za injekciju
palivizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 0,5 ml sadrži 50 mg palivizumaba. Koncentracija otopine za injekciju iznosi 100 mg/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: histidin, glicin i vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
50 mg/0,5 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Ne tresti.

Intramuskularna primjena.

Bočica za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/117/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Vanjska kutija za bočicu od 1,0 ml

1. NAZIV LIJEKA

Synagis 100 mg/1 ml otopina za injekciju
palivizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 1 ml sadrži 100 mg palivizumaba. Koncentracija otopine za injekciju iznosi 100 mg/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: histidin, glicin i vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
100 mg/1 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Ne tresti.

Intramuskularna primjena.

Bočica za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/117/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

19. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

20. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Naljepnica na bočici od 0,5 ml

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Synagis 50 mg/0,5 ml otopina za injekciju
palivizumab
i.m.

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie (kao logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

100 mg/ml

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Naljepnica na bočici od 1,0 ml

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Synagis 100 mg/1 ml otopina za injekciju
palivizumab
i.m.

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie (kao logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

100 mg/ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Synagis 50 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Djelatna tvar: palivizumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vaše dijete primi ovaj lijek jer sadrži važne informacije za Vas i Vaše dijete.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu kod Vašeg djeteta, uključujući i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Synagis i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vaše dijete primi Synagis
3. Kako će moje dijete primiti Synagis
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Synagis
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Synagis i za što se koristi

Synagis sadrži djelatnu tvar koja se zove palivizumab. Palivizumab je protutijelo, a djeluje specifično protiv virusa koji se zove respiratorni sincicijski virus, RSV.

Kod Vašeg djeteta postoji velik rizik nastanka bolesti uzrokovane virusom koji se zove respiratorni sincicijski virus (RSV).

Djeca koja imaju veću vjerojatnost nastanka teške bolesti uzrokovane RSV-om (djeca s visokim rizikom) su djeca rođena prerano (35. tjedan trudnoće ili ranije) ili djeca rođena s određenim poteškoćama sa srcem ili plućima.

Synagis je lijek koji će pomoći zaštititi Vaše dijete od dobivanja teške bolesti uzrokovane RSV-om.

2. Što morate znati prije nego vaše dijete primi Synagis

Vaše dijete ne bi smjelo primiti Synagis

Ako je alergično na palivizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Znakovi i simptomi teške alergijske reakcije mogu obuhvaćati:

- teški osip, koprivnjaču ili svrbež kože
- oticanje usana, jezika ili lica
- zatvoreno grlo, otežano gutanje
- otežano, ubrzano ili nepravilno disanje
- plavičastu boju kože, usana ili područja ispod noktiju
- slabost ili mlohavost mišića
- pad krvnog tlaka
- izostanak reakcije na podražaje

Upozorenja i mjere opreza

Budite posebno oprezni s lijekom Synagis

- ako se Vaše dijete ne osjeća dobro. Recite liječniku ako Vaše dijete nije dobro jer će možda trebati odgoditi primjenu lijeka Synagis.
- ako Vaše dijete ima poremećaje krvarenja jer se Synagis obično ubrizgava u bedro.

Drugi lijekovi i Synagis

Nisu poznata međudjelovanja između lijeka Synagis i drugih lijekova. Ipak, prije primjene lijeka Synagis obavijestite liječnika ako Vaše dijete uzima bilo koje druge lijekove.

3. Kako će moje dijete primiti Synagis

Koliko puta će moje dijete primiti Synagis?

Vaše dijete treba primiti Synagis u dozi od 15 mg/kg tjelesne težine jednom mjesečno sve dok postoji opasnost od zaraze virusom RSV. Za najbolju zaštitu Vašeg djeteta, nužno je da slijedite liječnikove upute o tome kada se treba vratiti po dodatne doze lijeka Synagis.

Ako se Vaše dijete sprema na operaciju srca (ugradnja srčane prenosnice), može primiti jednu dodatnu dozu lijeka Synagis nakon operacije. Nakon toga treba nastaviti s primanjem injekcija prema prvobitno propisanom rasporedu.

Kako će moje dijete primiti Synagis?

Synagis će se primijeniti Vašem djetetu injekcijom u mišić, najčešće u vanjski dio bedra.

Što učiniti ako Vaše dijete propusti primiti injekciju lijeka Synagis?

Ako Vaše dijete propusti injekciju, obratite se liječniku što je prije moguće. Svaka injekcija lijeka Synagis može pomoći zaštititi Vaše dijete približno jedan mjesec prije nego što je potrebna sljedeća injekcija.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Ako niste sigurni u vezi s time kako će ovaj lijek biti primijenjen Vašem djetetu, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Synagis može izazvati ozbiljne nuspojave, uključujući:

- teške alergijske reakcije, takve reakcije mogu biti opasne po život ili smrtonosne (za popis znakova i simptoma pogledajte dio "Vaše dijete ne bi smjelo primiti Synagis").
- neuobičajene modrice ili skupine malih crvenih točkica na koži.

Odmah nazovite svog liječnika ili zatražite medicinsku pomoć ako Vaše dijete dobije neki od gore navedenih simptoma nakon što primi bilo koju dozu lijeka Synagis.

Dodatne nuspojave

Vrlo često (javlja se u najmanje 1 korisnika na 10):

- osip
- vrućica

Često (javlja se u 1 do 10 korisnika na 100):

- bol, crvenilo ili oteklina na mjestu primjene injekcije
- pauza u disanju ili druge poteškoće s disanjem

Manje često (javlja se u manje od 1 korisnika na 100):

- napadaji
- koprivnjača

Prijavljivanje nuspojava

Ako kod Vašeg djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Synagis

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C).

Upotrijebiti unutar 3 sata od pripreme.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Synagis sadrži

- Djelatna tvar je palivizumab. 50 mg po bočici, što daje 100 mg/ml palivizumaba kada se pripremi kako je preporučeno.
- Pomoćne tvari su: - za prašak: histidin, glicin i manitol.
- za otapalo: voda za injekcije.

Kako Synagis izgleda i sadržaj pakiranja

Synagis dolazi kao prašak i otapalo za otopinu za injekciju (50 mg praška u bočici) + 1 ml otapala u ampuli – Veličina pakiranja je 1.

Synagis je bijeli do gotovo bijeli kolačić.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

Proizvođač

AbbVie S.r.l.
04011 Campoverde di Aprilia (LT)
Italija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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: + 372 623 1011

Ελλάδα

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

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: + 34 9 1 384 09 10

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

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

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 Biofarmacevtska 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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Da biste poslušali ili zatražili primjerak ove upute <na Brailleovu pismu>, <u velikom fontu> ili <u obliku audio zapisa>, obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Sljedeće informacije namijenjene su samo liječnicima i zdravstvenim radnicima:

Upute za osobu koja primjenjuje lijek

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Bočica od 50 mg sadrži suvišak kako bi se omogućilo izvlačenje 50 mg lijeka kada se pripremi za primjenu prema uputama opisanim u nastavku.

Za pripremu lijeka, uklonite dio s jezičcem na zatvaraču bočice i očistite gumeni čep 70%-tnim etanolom ili ekvivalentom.

Polako dodajte 0,6 ml vode za injekcije niz unutarnju stijenku bočice kako bi smanjili stvaranje pjene. Nakon što je voda dodana, nagnite lagano bočicu i nježno ju okrećite 30 sekundi.

Ne tresite bočicu.

Otopina palivizumaba treba stajati na sobnoj temperaturi najmanje 20 minuta dok se otopina ne razbistri. Otopina palivizumaba ne sadrži konzervanse pa je treba upotrijebiti u roku od 3 sata nakon pripreme. Bočica za jednokratnu uporabu. Preostali sadržaj treba baciti nakon uporabe.

Ako se pripremi prema navedenim uputama, konačna koncentracija otopine je 100 mg/ml.

Palivizumab se ne smije miješati s drugim lijekovima ili otapalima osim s vodom za injekcije.

Palivizumab se daje intramuskularno jedanput mjesečno, po mogućnosti u anterolateralno područje bedra. Glutealni mišić ne smije se koristiti kao rutinsko mjesto primjene zbog opasnosti od ozljede ishijadičnog živca. Injekciju treba dati standardnom aseptičkom tehnikom. Injekcijske volumene veće od 1 ml treba primijeniti u podijeljenim dozama.

Kada se koristi palivizumab 100 mg/ml, volumen (izražen u ml) palivizumaba koji će se primijeniti u jednomjesečnim intervalima = [težina bolesnika u kg] pomnožena s 0,15

Na primjer, za dijete tjelesne težine 3 kg doza se izračunava na sljedeći način:

$(3 \times 0,15) \text{ ml} = 0,45 \text{ ml}$ palivizumaba mjesečno

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Synagis 100 mg prašak i otopalo za otopinu za injekciju

Djelatna tvar: palivizumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vaše dijete primi ovaj lijek jer sadrži važne informacije za Vas i Vaše dijete.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu kod Vašeg djeteta, uključujući i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Synagis i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vaše dijete primi Synagis
3. Kako će moje dijete primiti Synagis
6. Moguće nuspojave
7. Kako čuvati Synagis
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Synagis i za što se koristi

Synagis sadrži djelatnu tvar koja se zove palivizumab. Palivizumab je protutijelo, a djeluje specifično protiv virusa koji se zove respiratorni sincicijski virus, RSV.

Kod Vašeg djeteta postoji velik rizik nastanka bolesti uzrokovane virusom koji se zove respiratorni sincicijski virus (RSV).

Djeca koja imaju veću vjerojatnost nastanka teške bolesti uzrokovane RSV-om (djeca s visokim rizikom) su djeca rođena prerano (35. tjedan trudnoće ili ranije) ili djeca rođena s određenim poteškoćama sa srcem ili plućima.

Synagis je lijek koji će pomoći zaštititi Vaše dijete od dobivanja teške bolesti uzrokovane RSV-om.

2. Što morate znati prije nego vaše dijete primi Synagis

Vaše dijete ne bi smjelo primiti Synagis

Ako je alergično na palivizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Znakovi i simptomi teške alergijske reakcije mogu obuhvaćati:

- teški osip, koprivnjaču ili svrbež kože
- oticanje usana, jezika ili lica
- zatvoreno grlo, otežano gutanje
- otežano, ubrzano ili nepravilno disanje
- plavičastu boju kože, usana ili područja ispod noktiju
- slabost ili mlohavost mišića
- pad krvnog tlaka
- izostanak reakcije na podražaje

Upozorenja i mjere opreza

Budite posebno oprezni s lijekom Synagis

- ako se Vaše dijete ne osjeća dobro. Recite liječniku ako Vaše dijete nije dobro jer će možda trebati odgoditi primjenu lijeka Synagis.
- ako Vaše dijete ima poremećaje krvarenja jer se Synagis obično ubrizgava u bedro.

Drugi lijekovi i Synagis

Nisu poznata međudjelovanja između lijeka Synagis i drugih lijekova. Ipak, prije primjene lijeka Synagis obavijestite liječnika ako Vaše dijete uzima bilo koje druge lijekove.

3. Kako će moje dijete primiti Synagis

Koliko puta će moje dijete primiti Synagis?

Vaše dijete treba primiti Synagis u dozi od 15 mg/kg tjelesne težine jednom mjesečno sve dok postoji opasnost od zaraze virusom RSV. Za najbolju zaštitu Vašeg djeteta, nužno je da slijedite liječnikove upute o tome kada se treba vratiti po dodatne doze lijeka Synagis.

Ako se Vaše dijete sprema na operaciju srca (ugradnja srčane prenosnice), može primiti jednu dodatnu dozu lijeka Synagis nakon operacije. Nakon toga treba nastaviti s primanjem injekcija prema prvobitno propisanom rasporedu.

Kako će moje dijete primiti Synagis?

Synagis će se primijeniti Vašem djetetu injekcijom u mišić, najčešće u vanjski dio bedra.

Što učiniti ako Vaše dijete propusti primiti injekciju lijeka Synagis?

Ako Vaše dijete propusti injekciju, obratite se liječniku što je prije moguće. Svaka injekcija lijeka Synagis može pomoći zaštititi Vaše dijete približno jedan mjesec prije nego što je potrebna sljedeća injekcija.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Ako niste sigurni u vezi s time kako će ovaj lijek biti primijenjen Vašem djetetu, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Synagis može izazvati ozbiljne nuspojave, uključujući:

- teške alergijske reakcije, takve reakcije mogu biti opasne po život ili smrtonosne (za popis znakova i simptoma pogledajte dio "Vaše dijete ne bi smjelo primiti Synagis").
- neuobičajene modrice ili skupine malih crvenih točkica na koži.

Odmah nazovite svog liječnika ili zatražite medicinsku pomoć ako Vaše dijete dobije neki od gore navedenih simptoma nakon što primi bilo koju dozu lijeka Synagis.

Dodatne nuspojave

Vrlo često (javlja se u najmanje 1 korisnika na 10):

- osip
- vrućica

Često (javlja se u 1 do 10 korisnika na 100):

- bol, crvenilo ili oteklina na mjestu primjene injekcije
- pauza u disanju ili druge poteškoće s disanjem

Manje često (javlja se u manje od 1 korisnika na 100):

- napadaji
- koprivnjača

Prijavljivanje nuspojava

Ako kod Vašeg djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Synagis

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C).

Upotrijebiti unutar 3 sata od pripreme.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Synagis sadrži

- Djelatna tvar je palivizumab. 100 mg po bočici, što daje 100 mg/ml palivizumaba kada se pripremi kako je preporučeno.
- Pomoćne tvari su: - za prašak: histidin, glicin i manitol.
- za otapalo: voda za injekcije.

Kako Synagis izgleda i sadržaj pakiranja

Synagis dolazi kao prašak i otapalo za otopinu za injekciju (100 mg praška u bočici) + 1 ml otapala u ampuli – Veličina pakiranja je 1.

Synagis je bijeli do gotovo bijeli kolačić.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

Proizvođač

AbbVie S.r.l.
04011 Campoverde di Aprilia (LT)
Italija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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: + 372 623 1011

Ελλάδα

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

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: + 34 9 1 384 09 10

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

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Da biste poslušali ili zatražili primjerak ove upute <na Brailleovu pismu>, <u velikom fontu> ili <u obliku audio zapisa>, obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Sljedeće informacije namijenjene su samo liječnicima i zdravstvenim radnicima:

Upute za osobu koja primjenjuje lijek

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Bočica od 100 mg sadrži suvišak kako bi se omogućilo izvlačenje 100 mg lijeka kada se pripremi prema uputama opisanima u nastavku.

Za pripremu lijeka, uklonite dio s jezičcem na zatvaraču bočice i očistite gumeni čep 70%-tnim etanolom ili ekvivalentom.

Polako dodajte 1,0 ml vode za injekcije niz unutarnju stijenkicu bočice kako bi smanjili stvaranje pjene. Nakon što je voda dodana, nagnite lagano bočicu i nježno ju okrećite 30 sekundi.

Ne tresite bočicu.

Otopina palivizumaba treba stajati na sobnoj temperaturi najmanje 20 minuta dok se otopina ne razbistri. Otopina palivizumaba ne sadrži konzervanse pa je treba upotrijebiti u roku od 3 sata nakon pripreme. Bočica za jednokratnu uporabu. Preostali sadržaj treba baciti nakon uporabe.

Ako se pripremi prema navedenim uputama, konačna koncentracija otopine je 100 mg/ml.

Palivizumab se ne smije miješati s drugim lijekovima ili otapalima osim s vodom za injekcije.

Palivizumab se daje intramuskularno jedanput mjesečno, po mogućnosti u anterolateralno područje bedra. Glutealni mišić ne smije se koristiti kao rutinsko mjesto primjene zbog opasnosti od ozljede ishijadičnog živca. Injekciju treba dati standardnom aseptičkom tehnikom. Injekcijske volumene veće od 1 ml treba primijeniti u podijeljenim dozama.

Kada se koristi palivizumab 100 mg/ml, volumen (izražen u ml) palivizumaba koji će se primijeniti u jednomjesečnim intervalima = [težina bolesnika u kg] pomnožena s 0,15

Na primjer, za dijete tjelesne težine 3 kg, doza se izračunava na sljedeći način:

$(3 \times 0,15) \text{ ml} = 0,45 \text{ ml}$ palivizumaba mjesečno

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Synagis 50 mg/0,5 ml otopina za injekciju

Synagis 100 mg/1 ml otopina za injekciju

Djelatna tvar: palivizumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vaše dijete primi ovaj lijek jer sadrži važne informacije za Vas i Vaše dijete.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu kod Vašeg djeteta, uključujući i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Synagis i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vaše dijete primi Synagis
3. Kako će moje dijete primiti Synagis
8. Moguće nuspojave
9. Kako čuvati Synagis
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Synagis i za što se koristi

Synagis sadrži djelatnu tvar koja se zove palivizumab. Palivizumab je protutijelo, a djeluje specifično protiv virusa koji se zove respiratorni sincicijski virus, RSV.

Kod Vašeg djeteta postoji velik rizik nastanka bolesti uzrokovane virusom koji se zove respiratorni sincicijski virus (RSV).

Djeca koja imaju veću vjerojatnost nastanka teške bolesti uzrokovane RSV-om (djeca s visokim rizikom) su djeca rođena prerano (35. tjedan trudnoće ili ranije) ili djeca rođena s određenim poteškoćama sa srcem ili plućima.

Synagis je lijek koji će pomoći zaštititi Vaše dijete od dobivanja teške bolesti uzrokovane RSV-om.

2. Što morate znati prije nego vaše dijete primi Synagis

Vaše dijete ne bi smjelo primiti Synagis

Ako je alergično na palivizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Znakovi i simptomi teške alergijske reakcije mogu obuhvaćati:

- teški osip, koprivnjaču ili svrbež kože
- oticanje usana, jezika ili lica
- zatvoreno grlo, otežano gutanje
- otežano, ubrzano ili nepravilno disanje
- plavičastu boju kože, usana ili područja ispod noktiju
- slabost ili mlohavost mišića
- pad krvnog tlaka
- izostanak reakcije na podražaje

Upozorenja i mjere opreza

Budite posebno oprezni s lijekom Synagis

- ako se Vaše dijete ne osjeća dobro. Recite liječniku ako Vaše dijete nije dobro jer će možda trebati odgoditi primjenu lijeka Synagis.
- ako Vaše dijete ima poremećaje krvarenja jer se Synagis obično ubrizgava u bedro.

Drugi lijekovi i Synagis

Nisu poznata međudjelovanja između lijeka Synagis i drugih lijekova. Ipak, prije primjene lijeka Synagis obavijestite liječnika ako Vaše dijete uzima bilo koje druge lijekove.

3. Kako će moje dijete primiti Synagis

Koliko puta će moje dijete primiti Synagis?

Vaše dijete treba primiti Synagis u dozi od 15 mg/kg tjelesne težine jednom mjesečno sve dok postoji opasnost od zaraze virusom RSV. Za najbolju zaštitu Vašeg djeteta, nužno je da slijedite liječnikove upute o tome kada se treba vratiti po dodatne doze lijeka Synagis.

Ako se Vaše dijete sprema na operaciju srca (ugradnja srčane prenosnice), može primiti jednu dodatnu dozu lijeka Synagis nakon operacije. Nakon toga treba nastaviti s primanjem injekcija prema prvobitno propisanom rasporedu.

Kako će moje dijete primiti Synagis?

Synagis će se primijeniti Vašem djetetu injekcijom u mišić, najčešće u vanjski dio bedra.

Što učiniti ako Vaše dijete propusti primiti injekciju lijeka Synagis?

Ako Vaše dijete propusti injekciju, obratite se liječniku što je prije moguće. Svaka injekcija lijeka Synagis može pomoći zaštititi Vaše dijete približno jedan mjesec prije nego što je potrebna sljedeća injekcija.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Ako niste sigurni u vezi s time kako će ovaj lijek biti primijenjen Vašem djetetu, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Synagis može izazvati ozbiljne nuspojave, uključujući:

- teške alergijske reakcije, takve reakcije mogu biti opasne po život ili smrtonosne (vidjeti dio "Vaše dijete ne bi smjelo primiti Synagis" za popis znakova i simptoma).
- neuobičajene modrice ili skupine malih crvenih točkica na koži.

Odmah nazovite svog liječnika ili zatražite medicinsku pomoć ako Vaše dijete dobije neki od gore navedenih simptoma nakon što primi bilo koju dozu lijeka Synagis.

Dodatne nuspojave

Vrlo često (javlja se u najmanje 1 korisnika na 10):

- osip
- vrućica

Često (javlja se u 1 do 10 korisnika na 100):

- bol, crvenilo ili oteklina na mjestu primjene injekcije
- pauza u disanju ili druge poteškoće s disanjem

Manje često (javlja se u manje od 1 korisnika na 100):

- napadaji

- koprivnjača

Prijavljivanje nuspojava

Ako kod Vašeg djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Synagis

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Synagis sadrži

- Djelatna tvar je palivizumab. Jedan ml Synagis otopine za injekciju sadrži 100 mg palivizumaba.
- Jedna bočica od 0,5 ml sadrži 50 mg palivizumaba.
- Jedna bočica od 1 ml sadrži 100 mg palivizumaba.
- Drugi sastojci su histidin, glicin i voda za injekcije.

Kako Synagis izgleda i sadržaj pakiranja

Synagis otopina za injekciju je bistra ili blago opalescentna otopina i dostupna je u bočicama od 0,5 ml ili 1 ml.

Veličina pakiranja je 1.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

Proizvođač

AbbVie S.r.l.
04011 Campoverde di Aprilia (LT)
Italija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: + 32 10 477811

България

АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: + 370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

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: + 372 623 1011

Ελλάδα

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

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: + 34 9 1 384 09 10

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

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Da biste poslušali ili zatražili primjerak ove upute <na Brailleovu pismu>, <u velikom fontu> ili <u obliku audio zapisa>, obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Sljedeće informacije namijenjene su samo liječnicima i zdravstvenim radnicima:

Upute za osobu koja primjenjuje lijek

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Palivizumab se ne smije miješati s drugim lijekovima ili otapalima.

Bočice od 0,5 ml i 1 ml sadrže suvišak kako bi se omogućilo izvlačenje 50 mg odnosno 100 mg lijeka.

Ne razrjeđujte lijek.

Ne tresite bočicu.

Za primjenu, ukloniti dio s jezičcem na zatvaraču bočice i očistiti gumeni čep 70%-tnim etanolom ili ekvivalentom. Umetnuti iglu u bočicu te uvući odgovarajući volumen otopine u štrcaljku. Otopina palivizumaba za injekciju ne sadrži konzervanse, za jednokratnu je uporabu te se mora primijeniti odmah nakon uvlačenja doze u štrcaljku.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

Palivizumab se daje intramuskularno jednom mjesečno, po mogućnosti u anterolateralno područje bedra. Glutealni mišić ne smije se koristiti kao rutinsko mjesto primjene injekcije zbog opasnosti od oštećenja ishijadičnog živca. Injekciju treba dati koristeći standardnu aseptičku tehniku.

Injekcijske volumene veće od 1 ml treba primijeniti u podijeljenim dozama.

Kada se koristi palivizumab 100 mg/1 ml, volumen (izražen u ml) palivizumaba koji će se primijeniti u jednomjesečnim intervalima = [težina bolesnika u kg] pomnožena s 0,15.

Na primjer, za dijete tjelesne težine 3 kg, doza se izračunava na sljedeći način:

$(3 \times 0,15) \text{ ml} = 0,45 \text{ ml}$ palivizumaba mjesečno.