

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

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

INN: palivizumab

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mililitar leka Synagis, rastvor za injekciju sadrži 100 mg palivizumaba*.

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

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

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Bistar ili blago opalescentan rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

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

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

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

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

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

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

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

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

Način primene

Palivizumab se primenjuje intramuskularno, i to poželjno u anterolateralno područje butine. Glutealni mišić treba izbegavati kao uobičajeno mesto primene injekcije, zbog opasnosti od povrede išijadičnog nerva. Injekciju treba primeniti standardnom aseptičnom tehnikom.

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

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

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1 ili na druga humanizovana monoklonska antitela.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sledljivost

U cilju što boljeg praćenja bioloških lekova, naziv leka i broj serije primenjenog leka treba jasno evidentirati.

Nakon primene palivizumaba prijavljene su alergijske reakcije, uključujući i veoma retke slučajeve anafilakse i anafilaktičkog šoka. U nekim slučajevima, prijavljeni su i smrtni ishodi (videti odeljak 4.8).

Lekovi za lečenje teških oblika reakcija preosetljivosti, uključujući anafilaksu i anafilaktički šok, treba da budu dostupni za trenutnu upotrebu prilikom primene palivizumaba.

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

Palivizumab treba davati oprezno kod pacijenata sa trombocitopenijom ili bilo kojim poremećajima koagulacije.

Efikasnost palivizumaba primenjenog kod pacijenata u drugom ciklusu terapije tokom sledeće sezone RSV-a nije formalno ispitana u ispitivanjima sprovedenim sa tako postavljenim ciljem. Mogući rizik od pojačane infekcije RSV-om u sezoni nakon one za vreme koje je pacijent primao palivizumab, nije izričito isključen u ispitivanjima koja su sprovedena sa tako postavljenim ciljem.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Formalna ispitivanja interakcija sa drugim lekovima nisu sprovedena. U fazi III IMpact-RSV ispitivanja, kod nedonoščadi i dece sa bronhopulmonalnom displazijom, proporcija pacijenata u grupama koje su primale placebo i palivizumab, koji su primili uobičajene dečije vakcine, vakcinu protiv gripa, bronhodilatatore ili kortikosteroide, bila je slična i nije zabeleženo dodatno povećanje učestalosti neželjenih reakcija kod pacijenata koji su primali navedene lekove.

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

Palivizumab može da utiče na imunološke testove za dijagnostikovanje RSV-a, kao što su neki testovi koji se zasnivaju na detekciji antigena. Osim toga, palivizumab inhibira replikaciju virusa u ćelijskoj kulturi i stoga takođe može da utiče na testove u virusnim kulturama. Palivizumab ne utiče na testove lančane reakcije polimeraze nakon reverzne transkripcije. Uticaj na testove može da dovede do lažno negativnih rezultata dijagnostičkih testova na RSV. Stoga pri donošenju medicinskih odluka rezultate dijagnostičkih testova treba koristiti u kombinaciji sa kliničkim nalazima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Nije primenjivo. Lek Synagis nije namenjen za primenu kod odraslih. Podaci o uticaju na plodnost, trudnoću i dojenje nisu dostupni.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nije primenjivo.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najozbiljnije neželjene reakcije koje se javljaju kod lečenja palivizumabom su anafilaksa i ostale akutne reakcije preosetljivosti. Česte neželjene reakcije koje se javljaju kod lečenja palivizumabom su povišena telesna temperatura, osip i reakcija na mestu injekcije.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

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

Neželjene reakcije na lek identifikovane tokom praćenja nakon puštanja leka u promet, obuhvataju dobrovoljne prijave iz grupa neodređene veličine; nije uvek moguće pouzdano proceniti njihovu učestalost ili utvrditi uzročnu povezanost sa izloženošću palivizumabu. Učestalost ovih neželjenih reakcija, kao što je predstavljeno u tabeli u nastavku, procenjena je na osnovu bezbednosnih podataka iz dva registraciona klinička ispitivanja. Incidencije ovih reakcija u datim ispitivanjima nisu se razlikovale između palivizumab i placebo grupa i navedene reakcije nisu povezane sa primenom leka.

Neželjena dejstva u kliničkim ispitivanjima* i postmarketinškom praćenju kod pedijatrijskih pacijenata		
MedDRA klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena reakcija
Poremećaji krvi i limfnog sistema	povremeno	trombocitopenija [#]

Poremećaji imunskog sistema	nepoznato	anafilaksa, anafilaktički šok (u nekim slučajevima prijavljeni su smrtni ishodi) #
Poremećaji nervnog sistema	povremeno	konvulzije#
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	često	apnea#
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	veoma često povremeno	osip urtikarija#
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	veoma često često	pireksija reakcija na mestu primene injekcije

*Za celokupni opis ispitivanja, videti odeljak 5.1 Klinička ispitivanja.

#Neželjene reakcije identifikovane nakon puštanja leka u promet.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Iskustva nakon puštanja leka u promet

Procenjene su ozbiljne spontane neželjene reakcije pri lečenju palivizumabom prijavljene između 1998. i 2002. godine, tokom četiri RSV sezone. Ukupno je primljena 1291 prijava ozbiljne neželjene reakcije gde je palivizumab primenjivan u skladu sa indikacijama, a trajanje terapije je tokom jedne sezone. Neželjene reakcije javile su se nakon šeste ili kasnije doze u samo 22 od pomenutih prijavi (15 nakon šeste doze, 6 nakon sedme doze i 1 nakon osme doze). Ove neželjene reakcije su po karakteristikama bile slične onima koje su zabeležene nakon prvih 5 doza.

Raspored primene terapije palivizumaba i neželjenih reakcija posmatrani su u grupi od gotovo 20000 odojčadi koja su praćena kroz registar saradljivosti pacijenata između 1998. i 2000. godine. U toj grupi 1250 praćene odojčadi dobilo je 6 injekcija, 183 odojčadi dobilo je 7 injekcija, a 27 odojčadi 8 ili 9 injekcija. Neželjene reakcije primećene kod pacijenata nakon šeste ili kasnije doze bile su po svojim karakteristikama i učestalosti slične onima primećenim nakon 5 početnih doza.

U opservacijskoj, postmarketinškoj studiji na osnovu baze podataka, malo povećanje učestalosti pojave astme je primećeno kod prevremeno rođenih beba na terapiji palivizumabom; međutim, uzročno-posledična veza nije sa sigurnošću ustanovljena.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

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

4.9. Predoziranje

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

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

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: imunoserumi i imunoglobulini; imunoglobulini, specifični.

ATC šifra: J06BB16

Palivizumab je humanizovano IgG_{1k} monoklonsko antitelo usmereno protiv epitopa na A antigenskom mestu fuzijskog proteina respiratornog sincicijalnog virusa (RSV). Ovo humanizovano monoklonsko antitelo se sastoji od sekvenci ljudskog (95%) i mišijeg (5%) antitela. Ima snažan neutrališući efekat i inhibitorno delovanje na fuzijsku aktivnost protiv sojeva oba RSV podtipa A i B.

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

In vitro ispitivanja antivirusne aktivnosti

Antivirusna aktivnost palivizumaba procenjena je u testu mikroneutralizacije u kojem je izvršena inkubacija rastućih koncentracija antitela sa RSV-om, a zatim su dodate humane epitelne ćelije HEp-2. Nakon 4–5 dana inkubacije, izmerene su količine RSV antigena ELISA testom (engl. *enzyme-linked immunosorbent assay*). Titar neutralizacije (50% efektivne koncentracije [EC₅₀]) izražen je kao koncentracija antitela potrebna da se detekcija RSV antigena smanji za 50% u poređenju sa ćelijama zaraženim nelečenim virusom. Medijana EC₅₀ vrednosti palivizumaba od 0,65 mikrograma/mL (srednja vrednost [standardna devijacija] = 0,75 [0,53] mikrograma/mL; n=69, raspon 0,07–2,89 mikrograma/mL) protiv kliničkih izolata RSV A, a 0,28 mikrograma/mL (srednja vrednost [standardna devijacija] = 0,35 [0,23] mikrograma/mL; n=35, raspon 0,03–0,88 mikrograma/mL) protiv kliničkih izolata RSV B. Većina ispitanih kliničkih izolata RSV (n=96) prikupljena je od ispitanika iz Sjedinjenih Američkih Država.

Rezistencija

Palivizumab se vezuje za visoko očuvano područje na ekstracelularnom domenu formiranog RSV F proteina, koje se naziva antigensko područje II ili antigensko područje A, a obuhvata aminokiseline od pozicije 262 do 275. U genotipskoj analizi 126 kliničkih izolata prikupljenih kod 123 dece kod koje imunoprofilaksa nije bila uspešna, pokazalo se da su svi mutanti RSV-a koji su pokazivali rezistenciju na palivizumab (n=8) imali promene na aminokiselinama u tom području F proteina. Varijacije na polimorfnim ili nepolimorfnim sekvencama izvan antigenskog mesta A na proteinu RSV F nisu izazivale rezistenciju RSV-a na neutralizaciju palivizumabom. U tih 8 kliničkih izolata RSV-a utvrđena je barem jedna supstitucija povezana sa rezistencijom na palivizumab: N262D, K272E/Q ili S275F/L, što je rezultovalo kombinovanom učestalošću mutacija povezanih sa rezistencijom od 6,3% kod tih pacijenata. Procena kliničkih nalaza nije otkrila povezanost između promena na sekvenci antigenskog mesta A i težine RSV bolesti kod dece koja su primila imunoprofilaksu palivizumabom i razvila RSV-om uzrokovanu bolest donjeg respiratornog trakta. Analize 254 klinička izolata RSV-a prikupljena kod ispitanika koji nikada nisu primili imunoprofilaksu, otkrila je supstitucije povezane sa rezistencijom na palivizumab u 2 slučaja (1 sa N262D i 1 sa S275F), što rezultuje učestalošću mutacija povezanih sa rezistencijom od 0,79%.

Imunogenost

Antitela na palivizumab otkrivena su kod približno 1% pacijenata u IMPact-RSV studiji tokom prvog ciklusa terapije. Ta pojava je bila prolazna, niskog titra, rešena uprkos nastavku upotrebe (u prvoj i drugoj sezoni) i nije detektovana kod 55 od 56 odojčadi tokom druge sezone (uključujući 2 sa pozitivnim titrom tokom prve sezone). Imunogenost nije ispitivana u ispitivanju kongenitalne bolesti srca. Antitela na palivizumab procenjena su u četiri dodatna ispitivanja kod 4337 pacijenata (u ova ispitivanja su bila uključena deca rođena u 35. nedelji gestacije ili ranije i uzrasta od 6 meseci ili manje ili uzrasta od 24 meseca ili manje sa bronhopulmonalnom displazijom ili hemodinamski značajnom kongenitalnom bolešću srca), a zabeležena su kod 0% – 1,5% pacijenata u različitim vremenskim tačkama tokom ispitivanja. Nije primećena povezanost između prisutnosti antitela i neželjenih događaja. Stoga, čini se da odgovori u vidu pojave antitela na lek (engl. *anti-drug antibody*) nisu klinički značajna.

Ispitivanja sa liofilizovanim palivizumabom

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

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

U prospektivnom, otvorenom ispitivanju dizajniranom za procenu farmakokinetike, bezbednosti i imunogenosti nakon primene 7 doza palivizumaba unutar jedne sezone RSV-a, farmakokinetički podaci pokazali su da su kod sve uključene dece (svih 18) postignuti odgovarajuće srednje koncentracije palivizumaba. Kod jednog su deteta nakon druge doze palivizumaba pronađeni prolazne male koncentracije antitela na palivizumab, koja su se nakon pete i sedme doze smanjila na koncentracije ispod granice detekcije.

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

Retrospektivno opservaciono ispitivanje sprovedeno je kod male dece sa hemodinamski značajnom kongenitalnom bolesti srca radi poređenja pojavljivanja primarnih ozbiljnih neželjenih događaja (infekcija, aritmija i smrt) između onih koji jesu (1009) i onih koji nisu primili profilaksu lekom Synagis (1009), a podudarali su se po uzrastu, tipu srčane lezije i prethodnoj korektivnoj hirurškoj intervenciji. Učestalost aritmije i smrti (primarni ozbiljni neželjeni događaji) bila je slična kod dece koja jesu i ona koja nisu primila profilaksu. Učestalost infekcije bila je manja kod dece koja su primila profilaksu u poređenju sa decom koja profilaksu nisu primila. Rezultati ispitivanja ne ukazuju na povećani rizik od ozbiljne infekcije, ozbiljne aritmije ili smrti kod dece sa hemodinamski značajnom kongenitalnom bolešću srca povezan sa profilaksom lekom Synagis u poređenju sa decom koja nisu primila profilaksu.

Ispitivanja sa tečnom formulacijom palivizumaba

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

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

Kongenitalna bolest srca Ispitivanje 2: u ovom ispitivanju, sprovedenom u 162 centra u Severnoj Americi, Evropskoj Uniji i 4 ostale zemlje tokom dve sezone RSV-a, proučavani su ispitanici od 24 meseca ili mlađi sa hemodinamski značajnom kongenitalnom bolesti srca. U ovoj studiji, pacijenti su randomizovani i primali su 5 mesečnih injekcija od 15 mg/kg tečne formulacije palivizumaba (N=612) kao aktivnu kontrolu za ispitivano monoklonsko antitelo (N=624). Ispitanici su razvrstani po vrsti srčanih lezija (cijanotični naspram ostalih), pa je 150 dana praćena bezbednost i efikasnost. Devedeset sedam procenata svih ispitanika koji su primali palivizumab je završilo ispitivanje, dok je 95% primilo svih pet injekcija. Primarni parametar praćenja bio je sažetak neželjenih događaja i ozbiljnih neželjenih događaja, dok je sekundarni parametar praćenja bila učestalost hospitalizacije zbog RSV-a. Učestalost hospitalizacije zbog RSV-a bila je 16 od 612 (2,6%) u grupi koja je primala palivizumab.

5.2. Farmakokinetički podaci

Liofilizovana formulacija palivizumaba

U ispitivanjima kod odraslih dobrovoljaca, farmakokinetički profil palivizumaba bio je sličan profilu humanog IgG₁ antitela što se tiče volumena distribucije (prosečno 57 mL/kg) i poluvremena eliminacije (prosečno 18 dana). U profilaktičkim ispitivanjima kod nedonoščadi i pedijatrijskih pacijenata sa bronhopulmonalnom displazijom, srednja vrednost poluvremena eliminacije palivizumaba iznosila je 20 dana, a mesečnim intramuskularnim dozama od 15 mg/kg postignute srednje koncentracije aktivne supstance u serumu pred narednu dozu u razdoblju od 30 dana bile su približno 40 mikrograma/mL nakon prve injekcije, približno 60 mikrograma/mL nakon druge injekcije i približno 70 mikrograma/mL nakon treće i četvrte injekcije. U ispitivanju kongenitalne bolesti srca, mesečnim intramuskularnim dozama od 15 mg/kg postignute srednje koncentracije aktivne supstance u serumu pred narednu dozu u razdoblju od 30 dana bile su približno 55 mikrograma/mL nakon prve injekcije i približno 90 mikrograma/mL nakon četvrte injekcije.

U ispitivanju kongenitalne bolesti srca kod 139 dece koja su primala palivizumab i koja su podvrgnuta hirurškoj intervenciji ugradnje kardiopulmonalnog *bypass* i za koje su bili dostupni parni uzorci seruma, srednja koncentracija palivizumaba u serumu bila je približno 100 mikrograma/mL pre ugradnje srčanog *bypass*, a smanjila se na približno 40 mikrograma/mL nakon *bypass*.

Tečna formulacija palivizumaba

U unakrsnom ispitivanju poređene su farmakokinetika i bezbednost tečne i liofilizovane formulacije palivizumaba nakon intramuskularne primene doze od 15 mg/kg kod 153 odojčadi uzrasta od 6 meseci ili mlađe rođene prevremeno (35. nedelja gestacije ili ranije). Rezultati ovog ispitivanja upućuju da su koncentracije palivizumaba u serumu pred narednu dozu bile slične između tečne i liofilizovane formulacije i da je dokazana bioekvivalencija tečne i liofilizovane formulacije.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Toksikološka ispitivanja pojedinačne doze sprovedena su kod makaki majmuna (maksimalna doza 30 mg/kg), kunića (maksimalna doza 50 mg/kg) i pacova (maksimalna doza 840 mg/kg). Nisu zabeleženi značajni nalazi.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

histidin
glicin
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

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

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je bezbojna, providna staklena bočica (staklo tip I) za jednokratnu upotrebu zapremine 3 mL, sa hlorbutilnim čepom i aluminijumskim *flip-off* poklopcem koja sadrži 0,5 mL rastvora za injekcije.

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

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

Ne mešajte tečni i liofilizovani oblik palivizumaba.

Ne razblaživati lek.

Nemojte tresti bočicu.

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

Za primenu, ukloniti deo sa jezičkom na zatvaraču bočice i očistiti gumeni čep 70% etanolom ili ekvivalentnim dezinficijensom. Ubaciti iglu u bočicu i uvući odgovarajuću zapreminu rastvora u špic.

Rastvor za injekciju palivizumaba ne sadrži konzervans, za jednokratnu je upotrebu i mora se primeniti odmah nakon uvlačenja doze u špic.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

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

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00757-20-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 01.09.2015.

Datum poslednje obnove dozvole: 18.01.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2021.