

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Synagis 100 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор.

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон съдържа 100 mg palivizumab.

За останалите съставки виж раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Synagis е показан за профилактика на изискващи хоспитализация заболявания на долните дихателни пътища, предизвиквани от респираторния синцитиален вирус (RSV) при деца:

- родени през 35 гестационна седмица или по-рано и които при настъпването на сезона на RSV са до 6-месечна възраст
- до 2 години, при които се е налагало лечение на бронхопулмонална дисплазия през предходните 6 месеца
- до 2 години и с хемодинамично значимо вродено сърдечно заболяване.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Препоръчителна дозировка

Препоръчителната дозировка на palivizumab е 15 mg/kg телесна маса веднъж месечно по време на очаквани периоди на риск от RSV в обществото. Когато това е възможно, първата доза трябва да се приложи преди настъпването на сезона на RSV. Последващите дози трябва да се прилагат ежемесечно през времетраенето на сезона на RSV.

Преобладаващият опит, включително от основните клинични изпитвания фаза III с palivizumab, е натрупан при приложение на 5 инжекции в един сезон (виж раздел 5.1). Макар и недостатъчно, съществуват данни за прилагане на повече от 5 дози (виж раздел 4.8 и раздел 5.1), следователно ползата по отношение на профилактиката с повече от 5 дози все още не е установена.

За намаляване на риска от повторна хоспитализация се препоръчва децата, приемащи palivizumab, които са хоспитализирани с RSV, да продължават да приемат ежемесечни дози palivizumab през цялото времетраене на сезона на RSV.

При деца, подложени на сърдечен байпас, се препоръчва инжектиране на 15 mg/kg palivizumab, непосредствено след стабилизиране от операцията, за осигуряване на адекватни серумни концентрации на palivizumab. Последващите дози трябва да се прилагат през остатъка на сезона от RSV при деца, продължаващи да бъдат изложени на висок риск от RSV инфекция (виж раздел 5.2).

Начин на приложение

Palivizumab се прилага в дози от 15mg/kg веднъж месечно интрамускулно, за предпочитане в предно-страничната част на бедрото. Седалищният мускул не трябва да се използва рутинно за инжектиране поради риск от увреждане на седалищния нерв.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешението за употреба № 12226/24.01.06	
№ 1111.01.05	
СИНТЕВАЛ-В	



Инжекцията се поставя по стандартна асептична техника. Инжекции над 1 ml трябва да се поставят разделени на няколко дози.

Относно приготвянето на разтвора Synagis (виж раздел 6.6).

4.3 Противопоказания

Palivizumab е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към palivizumab или някоя от другите съставки на продукта (виж раздел 6.1), или други хуманизирани моноклонални антитела.

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Съобщава се за алергични реакции, включително редки случаи на анафилактична реакция след приложение на palivizumab (виж раздел 4.8).

Медикаменти за лечение на тежки реакции на свръхчувствителност, вкл. анафилаксия, трябва да бъдат на разположение за незабавно приложение след palivizumab.

Умерено тежка, до тежка остра инфекция или фебрилно състояние могат да бъдат основание за забавяне приложението на palivizumab, освен ако по мнението на лекаря отлагането на приложението на palivizumab не представлява по-голям риск. Леко фебрилно заболяване като лека инфекция на горните дихателни пътища, обикновено не е причина за отлагане приложението на palivizumab.

Както при останалите интрамускулни инжекции, palivizumab трябва да се прилага внимателно у пациенти с тромбоцитопения или друго нарушение на съсирването на кръвта.

Ефикасността на palivizumab, назначен при пациенти като повторен курс на лечение през последващ RSV сезон, не е била изследвана формално в проучване, проведено с такава цел. Възможният риск от засилване на RSV инфекцията през сезона, следващ сезона, през който пациентите са лекувани с palivizumab, не е изключена окончателно от проучванията, проведени с тази специфична насоченост.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Не са провеждани формални изпитвания за взаимодействие лекарство-лекарство, както и към днешна дата не са описвани никакви взаимодействия. Във фаза III на клиничното изпитване IMpact-RSV, при педиатрични популации на недоносени и такива с бронхопулмонарна дисплазия, относителният дял на пациентите в групите на плацебо и palivizumab, приемащи рутинни детски ваксини, противогрипни ваксини, бронходилататори или кортикостероиди, беше сходен и не беше наблюдавано значително увеличение на нежеланите реакции сред пациентите, приемащи такива продукти. Тъй като моноклоналното антитяло е специфично за RSV, не се очаква palivizumab да се намесва в имунния отговор към ваксините.

4.6 Бременност и кърмене

Не се отнася за този лекарствен продукт.

4.7 Ефекти върху възможността за шофиране и работа с машини

Не се отнася за този лекарствен продукт.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции (НЛР), докладвани от профилактични педиатрични клинични проучвания, бяха сходни в групите на плацебо и на palivizumab. Преобладаващият брой НЛР бяха преходни и леки до умерено тежки.

Нежелани реакции, с най-малко възможна причинно-следствена връзка с palivizumab, както клинични, така и лабораторни, са дадени по системи органи и честота (чести > 1/100 ≤ 1/10; нечести > 1/1000 ≤ 1/100), изведени от проучвания при педиатрични популации на недоносени, на такива с бронхопулмонарна дисплазия и с вродено сърдечно заболяване (таблици 1 и 2).

Инфекции и инфестации	Нечести	Инфекции на горните дихателни пътища Вирусни инфекции
Разстройства на кръвоносната и лимфна система	Нечести	Левкопения
Психиатрични разстройства	Чести	Нервност
Респираторни, торакални и медиастинални разстройства	Нечести	Ринит Кашлица Хрипове
Гастроинтестинални разстройства	Нечести	Диария Повръщане
Разстройства на кожата и подкожните тъкани	Нечести	Обрив
Общи разстройства и състояния в мястото на приложение	Чести Нечести	Висока температура Реакции в мястото на инжектиране Болка
Лабораторни изследвания	Нечести	Повишена AST Абнормни чернодробни показатели Увеличена ALT

Не бяха наблюдавани медицински значими разлики в системните НЛР по време на профилактичното клинично изпитване, проведено при педиатрични популации на недоносени и такива с бронхопулмонарна дисплазия или при оценката им в подгрупи деца, диференцирани по клинични категории, пол, възраст, гестационна възраст, държави, раса/етническа принадлежност или квартилни серумни концентрации на palivizumab. Не бяха наблюдавани значими разлики в профила на безопасност между децата без активна инфекция с RSV и хоспитализираните с RSV. Случаите на перманентно прекъсване на лечението с palivizumab поради НЛР бяха редки (0,2%). Смъртността в интегрираните групи на плацебо и palivizumab беше балансирана и не бе свързана с лекарствения продукт.

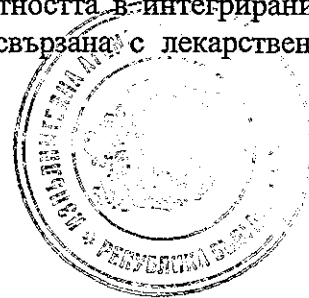


Таблица 2 Нежелани ефекти при профилактично клинично изпитване при педиатрични пациенти с вродено сърдечно заболяване		
Инфекции и инфестации	Нечести	Инфекции на горните дихателни пътища Гастроентерит
Психиатрични разстройства	Нечести	Нервност
Нервна система	Нечести	Сънливост Хиперкинезия
Съдови разстройства	Нечести	Кръвоизлив
Респираторни, торакални и медиастинални разстройства	Нечести	Ринит
Гастроинтестинални разстройства	Нечести	Диария Повръщане Запек
Разстройства на кожата и подкожните тъкани	Нечести	Обрив Екзема
Общи разстройства и състояния в мястото на приложение	Чести	Реакции в мястото на инжектиране
	Нечести	Висока температура Астения

В клиничното проучване при вродена болест на сърцето не бяха наблюдавани медицински значими разлики в НЛР по системи органи или при оценяването по подгрупи деца според клиничната категория. Честотата на сериозните нежелани събития беше значително по-ниска в групата на palivizumab в сравнение с групата на плацебо. Не бяха докладвани сериозни нежелани събития, свързани с palivizumab. Честотата на сърдечните операции, класифицирани като планови, по-ранни от плановите или спешни, беше балансирана между групите. Смъртните случаи, асоциирани с RSV инфекции бяха 2, в групата на palivizumab и 4, в групата на плацебо и не бяха свързани с лекарството.

Следрегистрационен опит:

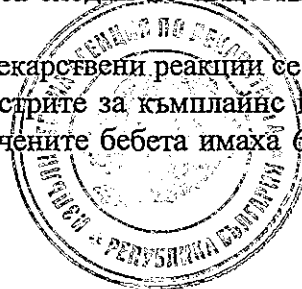
По време на следрегистрационното приложение на palivizumab бяха докладвани следните събития:

Редки НЛР (>1/10000, <1/1000): апнея.

Много редки НЛР (<1/10000): анафилаксия, уртикария.

Анализирани бяха докладваните следрегистрационни сериозни спонтанни нежелани реакции при приложение на palivizumab между 1998 и 2002 г., отразяващи четири причини за RSV. Получени бяха общо 1291 съобщения за сериозни нежелани реакции при приложение на palivizumab съгласно индикациите, а времетраенето на терапията беше в рамките на един сезон. Съгласно само 22 от тези съобщения нежелани лекарствени реакции настъпиха след шест или повече дози (в 15 случая след шестата доза, 6 след седмата доза и 1 след осмата доза). Тези събития са сходни по същество със събитията след приложението на началните пет дози.

Терапевтичната схема с palivizumab и нежеланите лекарствени реакции се мониторираха в група от близо 20 000 бебета, проследени по регистрите за кърмилейс на пациентите в периода 1998 – 2000 г. В тази група 1250 от включените бебета имаха 6 инжекции, 183



бебета имаха 7 инжекции, а 27 имаха или 8, или 9 инжекции. Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани у пациентите след шестата или следваща доза, бяха сходни по същност и честота с тези, наблюдавани след приложението на началните пет дози.

Отговор човешки античовешки антитела (НАНА – human anti-human antibody):

Антитела към palivizumab се наблюдаваха у приблизително 1% от пациентите (в проучването IMpract-RSV) по време на първия курс на лечение. Те бяха преходни, с малък титър, отзвучаваха независимо от продължаващото приложение на лекарствения продукт (първи и втори сезон) и бяха под границата на установяване у 55/56 новородени през втория сезон (включително 2 с титри през първия сезон). Следователно, изглежда отговорът НАНА не е клинично релевантен.

4.9 Предозиране

В условията на клинични изпитвания 3 деца приемаха свръхдоза от над 15 mg/kg. Тези дози бяха 20,25 mg/kg; 21,1 mg/kg и 22,27 mg/kg. Не бяха идентифицирани медицински последици в тези случаи.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

Фармакотерапевтична група: имуноглобулини; АТС код: J06BB16.

5.1 Фармакодинамични свойства

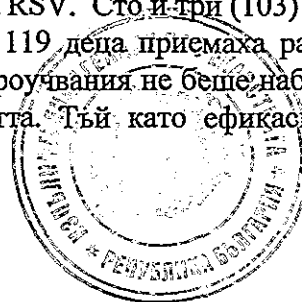
Palivizumab представлява хуманизирано IgG_{1k} моноклонално антитяло, предназначено за епитопа в А-антигенния участък на фузионния протеин на респираторния синцитиален вирус (RSV). Хуманизираното моноклонално антитяло се състои от човешки (95%) и миши (5%) антитяло-секвенции. Той притежава мощно неутрализиращо и инхибиращо сливането действие срещу щамове RSV подтипове А и В.

Показано беше, че в модели на памуковия плъх серумни концентрации на palivizumab от приблизително 30 µg/ml произвеждат 99% намаление на репликацията на RSV в белия дроб.

Клинични изпитвания

В едно плацебо контролирано клинично изпитване за профилактика на заболяване от RSV (проучването IMpract-RSV) при 1502 високо рискови деца (1002 на Synagis и 500 на плацебо) 5 месечни дози от 15 mg/kg намаляваха честотата на свързаната с RSV хоспитализация с 55% (p<0,001). Честотата на хоспитализация поради RSV в групата на плацебо беше 10,6%. Въз основа на това абсолютното намаление на риска (ARR – absolute risk reduction) е 5,8%, което означава, че популацията, необходима за лечение (NNT – number need to treat) за предотвратяване на 1 хоспитализация е 17. Тежестта на заболяването от RSV при деца, хоспитализирани въпреки профилактиката с palivizumab, по отношение на продължителността (дни) на престой в отделение за интензивно лечение на 100 деца и продължителността (дни) на механичната вентилация на 100 деца не се повлияваше.

Общо 222 деца участваха в две независими проучвания за оценка на безопасността на palivizumab, при които той се прилагаше за втори сезон на RSV. Сто и три (103) деца бяха инжектирани ежемесечно с palivizumab за първи път, а 119 деца приемаха palivizumab през два последователни сезона. При нито едно от тези проучвания не беше наблюдавана разлика между групите по отношение на имуногенността. Тъй като ефикасността на



palivizumab при приложение като втори курс на лечение по време на последващ RSV сезон не е формално изследвана в клинично проучване с такава цел, не е известна релевантността на тези данни за ефикасност.

В едно отворено проспективно клинично проучване с дизайн, предназначен за оценка на фармакокинетиката, безопасността и имуногенността след приложение на 7 дози palivizumab в рамките на един RSV сезон, фармакокинетичните данни сочеха, че адекватни средни концентрации на palivizumab се постигат у всички 18 включени в проучването деца. Преходни ниски концентрации на antipalivizumab антитела се наблюдаваха у едно дете след втората доза palivizumab, които спаднаха до неопределими нива след приложението на петата и седмата доза.

В едно плацебо-контролирано клинично проучване при 1287 пациенти на възраст ≤ 24 месеца с хемодинамично сигнификантно вродено сърдечно заболяване (639 пациента на Synagis; 648 на плацебо), 5 месечни дози от 15 mg/kg Synagis намалиха честотата на хоспитализациите за RSV с 45% ($p = 0,003$) (проучване при вродено сърдечно заболяване). Цианотичните и ацианотичните пациенти в групите бяха еднакво балансирани. Честотата на хоспитализация за RSV беше 9,7% в групата на плацебо и 5,3% в групата на Synagis. Вторичните критерии за ефикасност показаха значимо намаление на общия брой дни хоспитализация за RSV в групата на Synagis в сравнение с плацебо (56% намаление, $p = 0,003$) и общия брой дни с RSV с увеличен допълнителен кислород (73% намаление, $p = 0,014$) на 100 деца.

5.2 Фармакокинетични свойства

В проучвания при възрастни доброволци palivizumab притежаваше фармакокинетичен профил, сходен с този на човешкото IgG₁ антитяло по отношение на обема на разпределение (средно 57 ml/kg) и времето на полуелиминиране (средно 18 дни). В изпитванията у деца средното време на полуелиминиране на palivizumab беше 20 дни, а месечните интрамускулни дози от 15 mg/kg постигаха 30-дневни серумни концентрации от приблизително 40 mcg/ml след първото инжектиране, приблизително 60 mcg/ml след второто инжектиране, приблизително 70 mcg/ml след третото и четвъртото инжектиране. В клиничното проучване с деца с вродено сърдечно заболяване, месечни интрамускулни дози от 15 mg/kg постигнаха 30 дневни серумни концентрации от приблизително 55 mcg/ml след първото инжектиране и приблизително 90 mcg/ml след четвъртото инжектиране.

Измежду 139 деца с вродено сърдечно заболяване, приемащи palivizumab, с кардиопулмонарен байпас, и за които имаше на разположение съпоставими серумни проби, средната серумна концентрация на palivizumab беше приблизително 100 mcg/ml преди байпаса и която спадна до приблизително 40 mcg/ml след байпаса.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикологични изследвания с единична доза бяха проведени у маймуни *sympithecus* (максимална доза 30 mg/kg), зайци (максимална доза 50 mg/kg) и плъхове (максимална доза 840 mg/kg). Не се наблюдаваха значими находки.

Проведените с гризачи изследвания не показаха данни за повишаване на репликацията на RSV или на индуцираната от RSV патология, или генерирането на ескаре мутантни вируси в присъствието на palivizumab при избрани експериментално условия.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Powder :
Histidine, glycine, mannitol
Water for injections

6.2 Физико-химични несъвместимости

Palivizumab не трябва да се смесва с други лекарства или разтворители освен с вода за инжекции.

6.3 Срок на годност

3 години.
Разтвор: да се прилага до 3 часа след приготвянето.

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура от 2°C до 8°C (в хладилник). Да не се замразява.
Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Данни за опаковката

Synagis прах: прозрачен, безцветен стъклен флакон тип 1 със запушалка и алуминиева капачка.

Вода за инжекции: прозрачна, безцветна стъклена ампула тип 1, съдържаща 1 ml вода за инжекции.

Един флакон Synagis прах и една ампула вода за инжекции в една опаковка.

6.6 Препоръки при употреба

БАВНО добавете 1,0 ml вода за инжекции по вътрешната стена на флакона, за да сведете до минимум образуването на пяна. След добавянето на водата наклонете леко флакона и бавно разклащайте с кръгообразни движения за около 30 секунди. **НЕ РАЗКЛАЩАЙТЕ СИЛНО ФЛАКОНА.** Разтворът palivizumab трябва да престои на стайна температура около 20 минути, докато се избистри. Разтворът palivizumab не съдържа консервант и трябва да се прилага до 3 часа след приготвянето му. Останалото след употреба количество да се изхвърли.

При разтваряне съгласно препоръките крайната концентрация е 100 mg/ml.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШИТЕЛНОТО ЗА УПОТРЕБА

Abbott Laboratories Limited
Queenborough, Kent ME11 5EL
United Kingdom

8. РАЗРЕШИТЕЛНОТО ЗА УПОТРЕБА

№. 20030143



**9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШИТЕЛНО ЗА УПОТРЕБА/ПОДНОВЯВАНЕ
НА РАЗРЕШИТЕЛНОТО ЗА УПОТРЕБА**

21.02.2003 г.

10. ДАТА НА ЧАСТИЧНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

09. Септември 2004

