

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Synagis 50 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 50 mg paliwizumabu*, co po przygotowaniu zgodnie z instrukcją daje roztwór paliwizumabu o stężeniu 100 mg/ml.

*Paliwizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym otrzymywanym metodą rekombinacji DNA z komórek szpiczaka mysiego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań.

Sprasowany proszek o barwie białej lub prawie białej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Synagis jest wskazany w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncyotialny wirus oddechowy (ang. *respiratory syncytial virus*, RSV) u dzieci z dużym zagrożeniem chorobą wywołaną przez RSV:

- u dzieci urodzonych w 35. tygodniu ciąży lub wcześniej i w wieku poniżej 6 miesięcy na początku sezonu występowania zakażeń RSV,
- u dzieci poniżej 2. roku życia wymagających leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej w okresie poprzednich 6 miesięcy,
- u dzieci poniżej 2. roku życia z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka paliwizumabu wynosi 15 mg/kg mc., podawane raz w miesiącu w sezonie spodziewanego zagrożenia zakażeniem RSV.

Objętość roztworu paliwizumabu (wyrażona w ml), którą należy podawać raz w miesiącu = [masa ciała pacjenta w kg] pomnożona przez 0,15.

Jeśli to możliwe, pierwszą dawkę należy podać przed rozpoczęciem sezonu występowania zakażeń RSV. Kolejne dawki należy podawać co miesiąc przez cały sezon występowania zakażeń RSV. Nie ustalono skuteczności paliwizumabu w innych dawkach niż 15 mg/kg mc. lub innego dawkowania niż co miesiąc przez cały sezon występowania zakażeń RSV.

Większość doświadczeń dotyczących stosowania paliwizumabu, łącznie z głównymi badaniami klinicznymi III fazy, uzyskano podając produkt leczniczy 5 razy podczas jednego sezonu (patrz punkt 5.1). Dostępne dane dotyczące podawania więcej niż 5 dawek produktu (patrz punkty 4.8 i 5.1) są ograniczone i dlatego nie ustalono korzyści profilaktycznych wynikających z podawania więcej niż 5 dawek.

Aby uniknąć ryzyka powtórnej hospitalizacji, zaleca się, aby dzieci otrzymujące paliwizumab, hospitalizowane z powodu zakażenia RSV, otrzymywały co miesiąc dawkę paliwizumabu przez cały sezon zakażeń RSV.

U dzieci poddawanych operacji na otwartym sercu z użyciem krążenia pozaustrojowego zaleca się wstrzyknięcie paliwizumabu w dawce 15 mg/kg mc. jak najszybciej po ustabilizowaniu się stanu pacjenta po operacji, w celu zapewnienia odpowiedniego stężenia paliwizumabu w surowicy. Dzieciom, pozostającym w grupie wysokiego ryzyka występowania choroby wywołanej przez RSV, kolejne dawki należy podawać co miesiąc do końca sezonu występowania zakażeń RSV (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Paliwizumab podaje się we wstrzyknięciu domięśniowym, najlepiej w przednio-boczną część uda. Nie należy rutynowo wybierać mięśnia pośladkowego jako miejsca wstrzyknięcia, ponieważ grozi to uszkodzeniem nerwu kulszowego. Wstrzyknięcia należy dokonać stosując standardowe postępowanie aseptyczne.

Jeśli objętość roztworu przeznaczonego do podania przekracza 1 ml, należy go wstrzyknąć jako dawkę podzieloną.

W celu ustalenia czy została przygotowana właściwa objętość roztworu produktu Synagis, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na inne humanizowane przeciwciała monoklonalne.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Po podaniu paliwizumabu zgłaszano reakcje alergiczne, w tym bardzo rzadko przypadki anafilaksji i wstrząsu anafilaktycznego. W niektórych przypadkach zgłaszano zgon (patrz punkt 4.8).

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji i wstrząsu anafilaktycznego, powinny być dostępne do natychmiastowego zastosowania po podaniu paliwizumabu.

W przypadku ostrego zakażenia (od umiarkowanego do ciężkiego) lub choroby przebiegającej z gorączką, może być konieczne odroczenie podania paliwizumabu, chyba że w opinii lekarza wstrzymanie podania produktu spowoduje większe zagrożenie. Lekkie schorzenia przebiegające z gorączką takie, jak lekkie zakażenie górnych dróg oddechowych, na ogół nie są powodem odroczenia podania produktu.

Należy zachować ostrożność podając paliwizumab pacjentom z małopłytkowością lub innymi zaburzeniami krzepliwości krwi.

Nie wykonano odpowiedniego badania oceniającego skuteczność paliwizumabu podawanego pacjentom powtórnie (drugi kurs leczenia) w czasie następnego sezonu występowania zakażeń RSV. W badaniach wykonanych w tym celu nie wykluczono jednoznacznie możliwości zwiększonego zagrożenia zakażeniem RSV w następnym sezonie po tym, w którym pacjentów leczono paliwizumabem.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono odpowiednich badań interakcji paliwizumabu z innymi produktami leczniczymi. W badaniu fazy III IMPact-RSV, w populacjach wcześniaków i dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną, w grupach otrzymujących placebo lub paliwizumab, były podobne odsetki pacjentów, u których

zastosowano rutynowe szczepienia ochronne, szczepionkę przeciw grypie, leki rozszerzające oskrzela lub kortykosteroidy, i nie zaobserwowano zwiększenia częstości ani nasilenia działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących te produkty lecznicze.

Ponieważ paliwizumab jest przeciwciałem monoklonalnym swoistym dla RSV, wpływ produktu na odpowiedź immunologiczną organizmu na szczepionki jest mało prawdopodobny.

Paliwizumab może wpływać na testy immunologiczne wykrywające obecność RSV, takie jak niektóre oznaczenia wykrywające obecność antygenu. Ponadto, paliwizumab hamuje replikację wirusa w hodowlach komórkowych i może wobec tego również wpływać na oznaczenia oparte o hodowlę wirusów. Paliwizumab nie wpływa na oznaczenia wykorzystujące łańcuchową reakcję polimerazy z odwrotną transkryptazą. Wpływ na oznaczenia mógłby prowadzić do fałszywie ujemnych wyników testów diagnostycznych RSV. Dlatego też, uzyskane wyniki testów diagnostycznych należy rozpatrywać łącznie z objawami klinicznymi i dopiero na tej podstawie podejmować decyzję o leczeniu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie dotyczy. Synagis nie jest wskazany do stosowania u osób dorosłych. Brak jest danych dotyczących płodności, ciąży i karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najcięższe działania niepożądane, występujące podczas stosowania paliwizumabu to anafilaksja i inne ostre reakcje nadwrażliwości. Działania niepożądane, występujące często podczas stosowania paliwizumabu to gorączka, wysypka i odczyn w miejscu podania.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane, zarówno kliniczne, jak i stwierdzone w badaniach laboratoryjnych, przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania (bardzo często $\geq 1/10$; często $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$; rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) w badaniach wykonanych u wcześniaków i dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną oraz u dzieci z wrodzoną wadą serca.

Działania niepożądane opisane po wprowadzeniu paliwizumabu do obrotu zgłaszane są dobrowolnie z populacji o nieznanym wielkości i dlatego nie zawsze jest możliwa rzetelna ocena częstości ich występowania lub ustalenie związku przyczynowego z narażeniem na paliwizumab. Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych w tabeli poniżej oceniono na podstawie danych o bezpieczeństwie stosowania pochodzących z dwóch rejestracyjnych badań klinicznych. Częstości występowania tych działań niepożądanych w wymienionych badaniach nie wykazały różnic między grupami otrzymującymi paliwizumab i placebo, a działania nie miały związku ze stosowaniem leku.

Działania niepożądane u dzieci w badaniach klinicznych* i po wprowadzeniu leku do obrotu		
Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Trombocytopenia [#]
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	Anafilaksja, wstrząs anafilaktyczny (w niektórych przypadkach zgłaszano zgony) [#]
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Drgawki [#]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Bezdech [#]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często Niezbyt często	Wysypka Pokrzywka [#]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często Często	Gorączka Odczyn w miejscu podania

*Pełny opis badań, patrz punkt 5.1 Badania kliniczne.

[#]Działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Doświadczenia po wprowadzeniu leku do obrotu

Dokonano oceny ciężkich działań niepożądanych pochodzących ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowanych podczas leczenia paliwizumabem w okresie między rokiem 1998 a 2002, obejmującym cztery sezony występowania zakażeń RSV. Otrzymano łącznie 1 291 zgłoszeń o ciężkich działaniach niepożądanych obserwowanych, gdy paliwizumab podawano zgodnie ze wskazaniami, a leczenie prowadzono podczas jednego sezonu. Działania niepożądane wystąpiły po szóstej lub następnych dawkach w zaledwie 22 z tych zgłoszonych przypadków (15 po szóstej dawce, 6 po siódmej dawce i 1 po ósmej dawce). Działania te miały podobny charakter do obserwowanych po pierwszych pięciu dawkach.

Schemat leczenia paliwizumabem i działania niepożądane monitorowano w grupie prawie 20 000 niemowląt, posługując się rejestrem pacjentów przyjmujących przepisywane leki w okresie między rokiem 1998 a 2000. W grupie tej 1 250 zarejestrowanych niemowląt otrzymywało 6 wstrzyknięć, 183 niemowlęta – 7 wstrzyknięć, a 27 niemowląt – 8 lub 9 wstrzyknięć. Działania niepożądane obserwowane u pacjentów po szóstej lub dalszej dawce wykazywały podobny charakter i częstotliwość występowania jak po pierwszych 5 dawkach.

W badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym na podstawie analizy bazy danych po wprowadzeniu produktu do obrotu, zaobserwowano niewielkie zwiększenie częstości występowania astmy wśród przedwcześnie urodzonych dzieci otrzymujących paliwizumab. Związek przyczynowo-skutkowy jest jednak niepewny.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych troje dzieci otrzymało dawkę powyżej 15 mg/kg mc. Dawki te wynosiły 20,25 mg/kg mc., 21,1 mg/kg mc. i 22,27 mg/kg mc. W żadnym z tych przypadków przedawkowanie nie powodowało skutków zdrowotnych.

Po wprowadzeniu do obrotu, informowano o przedawkowaniu dawkami do 85 mg/kg mc. i w niektórych przypadkach odnotowano działania niepożądane, które nie różniły się od obserwowanych po zastosowaniu dawki 15 mg/kg mc. (patrz punkt 4.8). W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta celem wykrycia objawów przedmiotowych lub podmiotowych reakcji lub działań niepożądanych i natychmiastowe rozpoczęcie właściwego leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: surowice odpornościowe i immunoglobuliny, specyficzne immunoglobuliny; kod ATC: J06BB16

Paliwizumab jest humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem klasy IgG_{1κ} skierowanym przeciw epitopowi w antygenowym miejscu A białka fuzyjnego syncytialnego wirusa oddechowego (RSV). To humanizowane przeciwciało monoklonalne zbudowane jest z sekwencji ludzkich (95%) i mysich (5%) przeciwciał. Wykazuje silne działanie neutralizujące wirus i hamujące fuzję, w przypadku obydwu podtypów syncytialnego wirusa oddechowego, tzn. szczepów A i B.

Stężenia paliwizumabu w surowicy wynoszące około 30 µg/ml hamowały w 99% replikację RSV w tkance płucnej szczura z rodzaju *Sigmodon*.

Badania działania przeciwwirusowego *in vitro*

Przeciwwirusowe działanie paliwizumabu oceniano w teście mikroneutralizacji, w którym przeciwciała w zwiększających się stężeniach inkubowano z RSV przed dodaniem komórek nabłonka ludzkiego HEP-2. Po inkubacji przez 4-5 dni, antygen RSV oznaczano w teście immunoenzymooabsorpcyjnym (ELISA). Miano neutralizacji (50% skutecznego stężenia [EC₅₀]) wyrażane jest jako stężenie przeciwciał wymagane do zmniejszenia o 50% wykrywania antygeny RSV w porównaniu do nietraktowanych w ten sposób komórek zakażonych wirusem. Mediana wartości EC₅₀ dla paliwizumabu wynosiła 0,65 µg/ml (średnia [odchylenie standardowe] = 0,75 [0,53] µg/ml; n=69, zakres 0,07-2,89 µg/ml) oraz 0,28 µg/ml (średnia [odchylenie standardowe] = 0,35 [0,23] µg/ml; n=35, zakres 0,03-0,88 µg/ml) wobec izolatów klinicznych, odpowiednio RSV A i RSV B. Większość badanych izolatów klinicznych RSV (n=96) pobrano od pacjentów z USA.

Oporność

Paliwizumab wiąże się z wysoce konserwatywnym regionem domeny pozakomórkowej dojrzałego białka F RSV zwanego miejscem antygenowym II lub miejscem antygenowym A, w skład którego wchodzi aminokwasy 262 do 275. W genotypowej analizie 126 izolatów klinicznych od 123 dzieci, u których zawiodła immunoprofilaktyka, wykazano, że wszystkie zmutowane typy RSV, które były odporne na paliwizumab (n=8) zawierały zmiany aminokwasów w tym regionie białka F. Poza miejscem antygenowym A na białku F RSV nie wykazano żadnych polimorficznych lub niepolimorficznych odmian sekwencji, które powodowałyby oporność RSV na neutralizację przez paliwizumab. Co najmniej jedną z substytucji związanych z opornością na paliwizumab, N262D, K272E/Q lub S275F/L, stwierdzono w tych 8 izolatach klinicznych RSV, co daje łączną częstość występowania mutacji związanych z opornością wynoszącą 6,3% u tych pacjentów. Przegląd danych klinicznych nie wykazał związku między zmianami w sekwencji w miejscu antygenowym A, a ciężkim przebiegiem choroby wywołanej przez RSV u dzieci otrzymujących paliwizumab jako immunoprofilaktykę, u których wystąpiła choroba dolnych dróg oddechowych wywołana przez RSV. Analiza 254 klinicznych izolatów RSV pobranych od pacjentów, u których nie zastosowano immunoprofilaktyki, wykazała substytucje związane z opornością na paliwizumab w 2 izolatach (po

jednym przypadku N262D i S275F), co daje częstość występowania mutacji związanych z opornością wynoszącą 0,79%.

Immunogenność

Pojawienie się przeciwciał przeciw paliwizumabowi obserwowano u około 1% pacjentów w badaniu IMpact-RSV w czasie pierwszego kursu leczenia. Zjawisko to miało charakter przemijający, miano przeciwciał było niskie i zanikały one mimo kontynuacji stosowania produktu (pierwszy i drugi sezon). Przeciwciał nie wykryto u 55 z 56 niemowląt w czasie drugiego sezonu (w tym u dwóch niemowląt z oznaczalnym mianem przeciwciał w czasie pierwszego sezonu). Immunogenności nie badano u dzieci z wrodzonymi wadami serca. Przeciwciała przeciw paliwizumabowi oznaczano w czterech dodatkowych badaniach u 4337 pacjentów (do badań tych włączono dzieci urodzone w 35. tygodniu ciąży lub wcześniej oraz w wieku 6 miesięcy lub młodsze lub w wieku 24 miesięcy lub młodsze, albo z dysplazją oskrzelowo-płucną lub z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca), i stwierdzano jego obecność u 0% do 1,5% pacjentów w różnych punktach czasowych badań. Nie obserwowano związku między obecnością przeciwciała, a zdarzeniami niepożądanymi. Uważa się zatem, że odpowiedzi typu przeciwciał przeciwelektowych (ADA) nie mają znaczenia klinicznego.

Badania kliniczne z użyciem liofilizowanego paliwizumabu

W badaniu profilaktyki zakażeń RSV (badanie IMpact-RSV) z udziałem grupy kontrolnej otrzymującej placebo, przeprowadzonym u 1 502 dzieci o zwiększonym ryzyku zakażenia (Synagis – 1 002 pacjentów, placebo – 500 pacjentów), 5 dawek 15 mg/kg mc. podawanych co miesiąc zmniejszyło częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV o 55% ($p = < 0,001$). W grupie otrzymującej placebo współczynnik hospitalizacji z powodu zakażenia RSV wynosił 10,6%. Obliczona na tej podstawie bezwzględna redukcja zagrożenia wynosi 5,8%, co oznacza, że liczba pacjentów, których należy poddać leczeniu, aby zapobiec jednej hospitalizacji wynosi 17. U dzieci hospitalizowanych mimo profilaktycznego leczenia paliwizumabem nie zaobserwowano wpływu na ciężkość przebiegu zakażenia RSV, mierzoną liczbą dni pobytu na oddziale intensywnej terapii na 100 dzieci oraz liczbą dni wentylacji mechanicznej na 100 dzieci.

Łącznie 222 dzieci uczestniczyło w dwóch odrębnych badaniach w celu oceny bezpieczeństwa stosowania paliwizumabu podawanego w drugim sezonie występowania zakażeń RSV. 103 dzieci otrzymało wstrzyknięcia paliwizumabu raz w miesiącu po raz pierwszy, a 119 dzieci otrzymało paliwizumab przez dwa kolejne sezony. W żadnym z badań nie zaobserwowano różnic w immunogenności. Ponieważ nie przeprowadzono specjalnego badania skuteczności paliwizumabu podawanego pacjentom jako drugi kurs leczenia w kolejnym sezonie występowania zakażeń RSV, znaczenie tych danych w kategoriach skuteczności jest nieznanne.

Dane farmakokinetyczne uzyskane w otwartym klinicznym badaniu prospektywnym, którego celem była ocena właściwości farmakokinetycznych, bezpieczeństwa i immunogenności po podaniu 7 dawek paliwizumabu w ciągu jednego sezonu występowania zakażeń RSV wykazały, że u wszystkich 18 dzieci uczestniczących w badaniu osiągnięte zostało odpowiednie średnie stężenie paliwizumabu. Przemijające niskie stężenia przeciwciał przeciw paliwizumabowi stwierdzono u jednego dziecka po drugiej dawce paliwizumabu. Stężenie to zmniejszyło się do niewykrywalnego poziomu po piątej i siódmej dawce.

W badaniu z udziałem grupy kontrolnej otrzymującej placebo przeprowadzonym u 1 287 pacjentów w wieku ≤ 24 miesięcy z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca (Synagis – 639 pacjentów, placebo – 648 pacjentów), 5 dawek produktu Synagis 15 mg/kg mc. podawanych co miesiąc zmniejszyło częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV o 45% ($p = 0,003$) (badanie u pacjentów z wrodzoną wadą serca). Proporcja pacjentów z sinicą i bez sinicy była podobna w obydwu grupach. Współczynnik hospitalizacji wynosił 9,7% w grupie otrzymującej placebo i 5,3% w grupie otrzymującej produkt Synagis. Punkty końcowe badania wtórnej skuteczności wykazały istotne zmniejszenie całkowitej liczby dni hospitalizacji z powodu zakażenia RSV (zmniejszenie o 56%, $p = 0,003$) i łącznej liczby dni zakażenia RSV wymagającego zwiększonego podawania tlenu (zmniejszenie o 73%, $p = 0,014$) na 100 dzieci w grupie otrzymującej produkt Synagis w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

U małych dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca (ang. *hemodynamically significant congenital heart disease*, HSCHD) przeprowadzono retrospektywne badanie obserwacyjne porównujące występowanie pierwotnych ciężkich zdarzeń niepożądanych (zakażenie, zaburzenia rytmu serca i zgon) u pacjentów, którzy otrzymali profilaktycznie produkt Synagis (1009) oraz pacjentów, którzy nie otrzymali produktu Synagis (1009). Pacjentów dopasowano pod względem wieku, typu wady serca i wcześniejszej korekcji kardiochirurgicznej. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w postaci zaburzeń rytmu serca i zgonu była podobna u dzieci, u których zastosowano leczenie profilaktyczne i dzieci, u których leczenia profilaktycznego nie zastosowano. Częstość występowania zakażeń była mniejsza u dzieci, które otrzymały leczenie profilaktyczne w porównaniu do dzieci, które takiego leczenia nie otrzymały. Wyniki badania wskazują, że nie było zwiększonego ryzyka ciężkiego zakażenia, ciężkich zaburzeń rytmu serca lub zgonu u dzieci z HSCHD w związku z profilaktycznym zastosowaniem produktu Synagis w porównaniu do dzieci, które nie otrzymały leczenia profilaktycznego.

Badania kliniczne z użyciem paliwizumabu w płynie

Przeprowadzono dwa badania kliniczne w celu bezpośredniego porównania formułacji paliwizumabu w postaci płynu i liofilizatu. W pierwszym badaniu, wszystkie przedwcześnie urodzone niemowlęta (153) uczestniczące w badaniu otrzymały obydwie postaci leku w różnej kolejności. W drugim badaniu, 211 i 202 przedwcześnie urodzonych niemowląt lub dzieci z przewlekłą chorobą płuc otrzymywało paliwizumab odpowiednio w postaci płynu i liofilizatu. W dwóch dodatkowych badaniach, paliwizumab w postaci płynu stosowano jako referencyjną substancję czynną w grupie aktywnej kontroli (3918 dzieci) w celu oceny niezarejestrowanego przeciwciała monoklonalnego do stosowania w profilaktyce ciężkiej choroby wywołanej przez zakażenie RSV u wcześniaków lub dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną lub istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca (dodatkowe szczegółowe informacje o tych badaniach patrz poniżej). Ogólna częstość i wzorzec występowania zdarzeń niepożądanych, zaprzestanie stosowania badanego leku z powodu zdarzeń niepożądanych i liczba zgonów odnotowanych w tych badaniach klinicznych były zgodne z obserwowanymi w klinicznych programach badawczo-rozwojowych postaci liofilizowanej. W badaniach tych żadnego ze zgonów nie uznano za związany ze stosowaniem paliwizumabu, ani nie stwierdzono nowych działań niepożądanych.

Wcześniaki i dzieci z przewlekłą chorobą płuc związaną z wcześniactwem (ang. *chronic lung disease of prematurity*, CLDP). W tym badaniu klinicznym, prowadzonym w 347 ośrodkach w Ameryce Północnej, Unii Europejskiej i 10 innych krajach, uczestniczyli pacjenci z CLDP w wieku 24 miesięcy lub młodsi oraz przedwcześnie urodzone niemowlęta (w 35. tygodniu ciąży lub wcześniej) w wieku 6 miesięcy lub młodsze w chwili włączenia do badania. Pacjenci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca byli wyłączeni z rekrutacji do tego badania i włączeni do odrębnego badania. W opisywanym badaniu, pacjenci losowo przydzieleni do grupy aktywnej kontroli (N=3306) w badaniu niezarejestrowanego przeciwciała monoklonalnego (N=3329) otrzymali 5 comiesięcznych wstrzyknięć paliwizumabu w płynie w dawce 15 mg/kg mc. U dzieci uczestniczących w badaniu bezpieczeństwo stosowania i skuteczność sprawdzano przez 150 dni. Badanie ukończyło 98% wszystkich pacjentów otrzymujących paliwizumab, a 97% otrzymało wszystkie 5 wstrzyknięć. Pierwszorzędownym punktem końcowym była częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV. W grupie otrzymującej paliwizumab hospitalizowano 62 z 3306 (1,9%) pacjentów z powodu zakażenia RSV. Współczynnik hospitalizacji obserwowany u pacjentów zakwalifikowanych do udziału w badaniu z rozpoznaniem CLDP wynosił 28/723 (3,9%), a pacjentów z rozpoznaniem wcześniactwa bez CLDP – 34/2583 (1,3%).

Badanie u dzieci z wrodzoną wadą serca (CHD badanie 2). W tym badaniu, prowadzonym w 162 ośrodkach w Ameryce Północnej, Unii Europejskiej i 4 innych krajach przez dwa sezony zakażeń wywołanych przez RSV, uczestniczyli pacjenci w wieku 24 miesięcy lub młodsi z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy aktywnej kontroli (N=612) w badaniu niezarejestrowanego przeciwciała monoklonalnego (N=624) otrzymali 5 comiesięcznych wstrzyknięć paliwizumabu w płynie w dawce 15 mg/kg mc. Pacjentów podzielono ze względu na typ wady serca (z sinicą vs. wada innego typu) i bezpieczeństwo stosowania oraz skuteczność sprawdzano przez 150 dni. 97% wszystkich pacjentów otrzymujących paliwizumab ukończyło badanie, a 95% otrzymało wszystkie 5 wstrzyknięć. Pierwszorzędownym punktem

końcowym było podsumowanie zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych, a drugorzędowym punktem końcowym częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV. W grupie otrzymującej paliwizumab częstość hospitalizacji wynosiła 16 na 612 pacjentów (2,6%).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Paliwizumab w postaci liofilizatu

W badaniach u dorosłych ochotników profil farmakokinetyczny paliwizumabu był podobny do profilu ludzkiego przeciwciała klasy IgG₁ w przypadku objętości dystrybucji (średnio 57 ml/kg mc.) i okresu półtrwania (średnio 18 dni). W badaniach zastosowania profilaktycznego w populacjach wcześniaków i dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną średni okres półtrwania paliwizumabu wynosił 20 dni natomiast średnie minimalne stężenie substancji czynnej w surowicy, gdy produkt podawano co miesiąc domięśniowo w dawce 15 mg/kg mc., wynosiło 30. dnia przed podaniem następczej dawki około 40 µg/ml po pierwszym wstrzyknięciu, około 60 µg/ml po drugim wstrzyknięciu oraz około 70 µg/ml po trzecim i czwartym wstrzyknięciu. W badaniu u dzieci z wrodzoną wadą serca, którym podawano co miesiąc domięśniowo dawki 15 mg/kg mc. średnie minimalne stężenie substancji czynnej w surowicy wynosiło około 55 µg/ml po pierwszym wstrzyknięciu i około 90 µg/ml po czwartym wstrzyknięciu.

W badaniach u 139 dzieci z wrodzoną wadą serca, u których wykonano operację na otwartym sercu z użyciem krążenia pozaustrojowego i od których można było uzyskać odpowiednie pary próbek surowicy, średnie stężenie paliwizumabu w surowicy wynosiło około 100 µg/ml przed operacją na otwartym sercu i zmniejszyło się do około 40 µg/ml po operacji.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności pojedynczej dawki wykonanych na małpach makakach (maksymalna dawka 30 mg/kg mc.), królikach (maksymalna dawka 50 mg/kg mc.) i szczurach (maksymalna dawka 840 mg/kg mc.) nie stwierdzono istotnych działań toksycznych.

Badania wykonane na gryzoniach nie wykazały wzmożonej replikacji wirusa RS, zmian patologicznych wywołanych przez RSV, ani powstania mutacji wtórnych wirusa w obecności paliwizumabu w wybranych warunkach doświadczalnych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:

Histydyna

Glicyna

Mannitol (E421)

Rozpuszczalnik:

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Tego produktu leczniczego nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi, ani rozpuszczalnikami innymi niż woda do wstrzykiwań.

6.3 Okres ważności

4 lata

Po rozpuszczeniu produkt należy zużyć natychmiast, chociaż wykazano stabilność roztworu przez 3 godziny w temperaturze 20 – 24°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w tekturowym pudełku w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

50 mg proszku w 4 ml fiolce (szklana, typ I) z korkiem (kauczuk butylowy) i kapslem typu flip-off (aluminium).

1 ml wody do wstrzykiwań w ampułce (szklana, typ I).

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Fiolka 50 mg zawiera nadmiar, co pozwala na pobranie 50 mg produktu w roztworze przygotowanym zgodnie z poniższą instrukcją.

W celu przygotowania roztworu, usunąć ruchomą część kapsla z fiolki i oczyścić korek gumowy 70% etanolem lub podobnym środkiem.

Powoli dodawać 0,6 ml wody do wstrzykiwań, wstrzykując ją po wewnętrznej ściance fiolki, aby zmniejszyć możliwość spienienia. Po dodaniu wody, lekko przechylić fiolkę i delikatnie obracać ruchem wirowym przez 30 sekund. Nie wstrząsać. Roztwór paliwizumabu pozostawić w temperaturze pokojowej na co najmniej 20 minut, aż do jego sklarowania. Produkt leczniczy nie zawiera środka konserwującego i należy go podać w ciągu 3 godzin od przygotowania.

Stężenie roztworu przygotowanego zgodnie z zaleceniami wynosi 100 mg/ml.
Roztwór jest przezroczysty do lekko opalizującego.

Fiolka jednorazowego użytku. Wszystkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/117/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 13 sierpnia 1999 r.

Data przedłużenia pozwolenia: 13 sierpnia 2009 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Synagis 100 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 100 mg paliwizumabu*, co po przygotowaniu zgodnie z instrukcją daje roztwór paliwizumabu o stężeniu 100 mg/ml.

*Paliwizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym otrzymywanym metodą rekombinacji DNA z komórek szpiczaka mysiego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań.

Sprasowany proszek o barwie białej lub prawie białej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Synagis jest wskazany w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncyotialny wirus oddechowy (ang. *respiratory syncytial virus*, RSV) u dzieci z dużym zagrożeniem chorobą wywołaną przez RSV:

- u dzieci urodzonych w 35. tygodniu ciąży lub wcześniej i w wieku poniżej 6 miesięcy na początku sezonu występowania zakażeń RSV,
- u dzieci poniżej 2. roku życia wymagających leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej w okresie poprzednich 6 miesięcy,
- u dzieci poniżej 2. roku życia z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka paliwizumabu wynosi 15 mg/kg mc., podawane raz w miesiącu w sezonie spodziewanego zagrożenia zakażeniem RSV.

Objętość roztworu paliwizumabu (wyrażona w ml), którą należy podawać raz w miesiącu = [masa ciała pacjenta w kg] pomnożona przez 0,15.

Jeśli to możliwe, pierwszą dawkę należy podać przed rozpoczęciem sezonu występowania zakażeń RSV. Kolejne dawki należy podawać co miesiąc przez cały sezon występowania zakażeń RSV. Nie ustalono skuteczności paliwizumabu w innych dawkach niż 15 mg/kg mc. lub innego dawkowania niż co miesiąc przez cały sezon występowania zakażeń RSV.

Większość doświadczeń dotyczących stosowania paliwizumabu, łącznie z głównymi badaniami klinicznymi III fazy, uzyskano podając produkt leczniczy 5 razy podczas jednego sezonu (patrz punkt 5.1). Dostępne dane dotyczące podawania więcej niż 5 dawek produktu (patrz punkty 4.8 i 5.1) są ograniczone i dlatego nie ustalono korzyści profilaktycznych wynikających z podawania więcej niż 5 dawek.

Aby uniknąć ryzyka powtórnej hospitalizacji, zaleca się, aby dzieci otrzymujące paliwizumab, hospitalizowane z powodu zakażenia RSV, otrzymywały co miesiąc dawkę paliwizumabu przez cały sezon zakażeń RSV.

U dzieci poddawanych operacji na otwartym sercu z użyciem krążenia pozaustrojowego zaleca się wstrzyknięcie paliwizumabu w dawce 15 mg/kg mc. jak najszybciej po ustabilizowaniu się stanu pacjenta po operacji, w celu zapewnienia odpowiedniego stężenia paliwizumabu w surowicy. Dzieciom, pozostającym w grupie wysokiego ryzyka występowania choroby wywołanej przez RSV, kolejne dawki należy podawać co miesiąc do końca sezonu występowania zakażeń RSV (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Paliwizumab podaje się we wstrzyknięciu domięśniowym, najlepiej w przednio-boczną część uda. Nie należy rutynowo wybierać mięśnia pośladkowego jako miejsca wstrzyknięcia, ponieważ grozi to uszkodzeniem nerwu kulszowego. Wstrzyknięcia należy dokonać stosując standardowe postępowanie aseptyczne.

Jeśli objętość roztworu przeznaczonego do podania przekracza 1 ml, należy go wstrzyknąć jako dawkę podzieloną.

W celu ustalenia czy została przygotowana właściwa objętość roztworu produktu Synagis, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na inne humanizowane przeciwciała monoklonalne.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Po podaniu paliwizumabu zgłaszano reakcje alergiczne, w tym bardzo rzadko przypadki anafilaksji i wstrząsu anafilaktycznego. W niektórych przypadkach zgłaszano zgon (patrz punkt 4.8).

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji i wstrząsu anafilaktycznego, powinny być dostępne do natychmiastowego zastosowania po podaniu paliwizumabu.

W przypadku ostrego zakażenia (od umiarkowanego do ciężkiego) lub choroby przebiegającej z gorączką, może być konieczne odroczenie podania paliwizumabu, chyba że w opinii lekarza wstrzymanie podania produktu spowoduje większe zagrożenie. Lekkie schorzenia przebiegające z gorączką takie, jak lekkie zakażenie górnych dróg oddechowych, na ogół nie są powodem odroczenia podania produktu.

Należy zachować ostrożność podając paliwizumab pacjentom z małopłytkowością lub innymi zaburzeniami krzepliwości krwi.

Nie wykonano odpowiedniego badania oceniającego skuteczność paliwizumabu podawanego pacjentom powtórnie (drugi kurs leczenia) w czasie następnego sezonu występowania zakażeń RSV. W badaniach wykonanych w tym celu nie wykluczono jednoznacznie możliwości zwiększonego zagrożenia zakażeniem RSV w następnym sezonie po tym, w którym pacjentów leczono paliwizumabem.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono odpowiednich badań interakcji paliwizumabu z innymi produktami leczniczymi. W badaniu fazy III IMPact-RSV, w populacjach wcześniaków i dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną, w grupach otrzymujących placebo lub paliwizumab, były podobne odsetki pacjentów, u których

zastosowano rutynowe szczepienia ochronne, szczepionkę przeciw grypie, leki rozszerzające oskrzela lub kortykosteroidy, i nie obserwowano zwiększenia częstości ani nasilenia reakcji niepożądanych u pacjentów otrzymujących te produkty lecznicze.

Ponieważ paliwizumab jest przeciwciałem monoklonalnym swoistym dla RSV, wpływ produktu na odpowiedź immunologiczną organizmu na szczepionki jest mało prawdopodobny.

Paliwizumab może wpływać na testy immunologiczne wykrywające obecność RSV, takie jak niektóre oznaczenia wykrywające obecność antygenu. Ponadto, paliwizumab hamuje replikację wirusa w hodowlach komórkowych i może wobec tego również wpływać na oznaczenia oparte o hodowlę wirusów. Paliwizumab nie wpływa na oznaczenia wykorzystujące łańcuchową reakcję polimerazy z odwrotną transkryptazą. Wpływ na oznaczenia mógłby prowadzić do fałszywie ujemnych wyników testów diagnostycznych RSV. Dlatego też, uzyskane wyniki testów diagnostycznych należy rozpatrywać łącznie z objawami klinicznymi i dopiero na tej podstawie podejmować decyzję o leczeniu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie dotyczy. Synagis nie jest wskazany do stosowania u osób dorosłych. Brak jest danych dotyczących płodności, ciąży i karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najcięższe działania niepożądane, występujące podczas stosowania paliwizumabu to anafilaksja i inne ostre reakcje nadwrażliwości. Działania niepożądane, występujące często podczas stosowania paliwizumabu to gorączka, wysypka i odczyn w miejscu podania.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane, zarówno kliniczne, jak i stwierdzone w badaniach laboratoryjnych, przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania (bardzo często $\geq 1/10$; często $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$; rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) w badaniach wykonanych u wcześniaków i dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną oraz u dzieci z wrodzoną wadą serca.

Działania niepożądane opisane po wprowadzeniu paliwizumabu do obrotu zgłaszane są dobrowolnie z populacji o nieznanym wielkości i dlatego nie zawsze jest możliwa rzetelna ocena częstości ich występowania lub ustalenie związku przyczynowego z narażeniem na paliwizumab. Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych w tabeli poniżej oceniono na podstawie danych o bezpieczeństwie stosowania pochodzących z dwóch rejestracyjnych badań klinicznych. Częstości występowania tych działań niepożądanych w wymienionych badaniach nie wykazały różnic między grupami otrzymującymi paliwizumab i placebo, a działania nie miały związku ze stosowaniem leku.

Działania niepożądane u dzieci w badaniach klinicznych* i po wprowadzeniu leku obrotu		
Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Trombocytopenia [#]
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	Anafilaksja, wstrząs anafilaktyczny (w niektórych przypadkach zgłaszano zgony) [#]
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Drgawki [#]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Bezdech [#]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka
	Niezbyt często	Pokrzywka [#]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka
	Często	Odczyn w miejscu podania

*Pełny opis badań, patrz punkt 5.1 Badania kliniczne.

[#]Działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Doświadczenia po wprowadzeniu leku do obrotu

Dokonano oceny ciężkich działań niepożądanych pochodzących ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowanych podczas leczenia paliwizumabem w okresie między rokiem 1998 a 2002, obejmującym cztery sezony występowania zakażeń RSV. Otrzymano łącznie 1 291 zgłoszeń o ciężkich działaniach niepożądanych obserwowanych, gdy paliwizumab podawano zgodnie ze wskazaniami, a leczenie prowadzono podczas jednego sezonu. Działania niepożądane wystąpiły po szóstej lub następnych dawkach w zaledwie 22 z tych zgłoszonych przypadków (15 po szóstej dawce, 6 po siódmej dawce i 1 po ósmej dawce). Działania te miały podobny charakter do obserwowanych po pierwszych pięciu dawkach.

Schemat leczenia paliwizumabem i działania niepożądane monitorowano w grupie prawie 20 000 niemowląt, posługując się rejestrem pacjentów przyjmujących przepisywane leki w okresie między rokiem 1998 a 2000. W grupie tej 1 250 zarejestrowanych niemowląt otrzymywało 6 wstrzyknięć, 183 niemowlęta – 7 wstrzyknięć, a 27 niemowląt – 8 lub 9 wstrzyknięć. Działania niepożądane obserwowane u pacjentów po szóstej lub dalszej dawce wykazywały podobny charakter i częstotliwość występowania jak po pierwszych 5 dawkach.

W badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym na podstawie analizy bazy danych po wprowadzeniu produktu do obrotu, zaobserwowano niewielkie zwiększenie częstości występowania astmy wśród przedwcześnie urodzonych dzieci otrzymujących paliwizumab. Związek przyczynowo-skutkowy jest jednak niepewny.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych troje dzieci otrzymało dawkę powyżej 15 mg/kg mc. Dawki te wynosiły 20,25 mg/kg mc., 21,1 mg/kg mc. i 22,27 mg/kg mc. W żadnym z tych przypadków przedawkowanie nie powodowało skutków zdrowotnych.

Po wprowadzeniu do obrotu, informowano o przedawkowaniu dawkami do 85 mg/kg mc. i w niektórych przypadkach odnotowano działania niepożądane, które nie różniły się od obserwowanych po zastosowaniu dawki 15 mg/kg mc. (patrz punkt 4.8). W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta celem wykrycia objawów przedmiotowych lub podmiotowych reakcji lub działań niepożądanych i natychmiastowe rozpoczęcie właściwego leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: surowice odpornościowe i immunoglobuliny, specyficzne immunoglobuliny; kod ATC: J06BB16

Paliwizumab jest humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem klasy IgG_{1κ} skierowanym przeciw epitopowi w antygenowym miejscu A białka fuzyjnego syncytialnego wirusa oddechowego (RSV). To humanizowane przeciwciało monoklonalne zbudowane jest z sekwencji ludzkich (95%) i mysich (5%) przeciwciał. Wykazuje silne działanie neutralizujące wirus i hamujące fuzję, w przypadku obydwu podtypów syncytialnego wirusa oddechowego, tzn. szczepów A i B.

Stężenia paliwizumabu w surowicy wynoszące około 30 µg/ml hamowały w 99% replikację RSV w tkance płucnej szczura z rodzaju *Sigmodon*.

Badania działania przeciwwirusowego *in vitro*

Przeciwwirusowe działanie paliwizumabu oceniano w teście mikroneutralizacji, w którym przeciwciała w zwiększających się stężeniach inkubowano z RSV przed dodaniem komórek nabłonka ludzkiego HEP-2. Po inkubacji przez 4-5 dni, antygen RSV oznaczano w teście immunoenzymooabsorpcyjnym (ELISA). Miano neutralizacji (50% skutecznego stężenia [EC₅₀]) wyrażane jest jako stężenie przeciwciał wymagane do zmniejszenia o 50% wykrywania antygeny RSV w porównaniu do nietraktowanych w ten sposób komórek zakażonych wirusem. Mediana wartości EC₅₀ dla paliwizumabu wynosiła 0,65 µg/ml (średnia [odchylenie standardowe] = 0,75 [0,53] µg/ml; n=69, zakres 0,07-2,89 µg/ml) oraz 0,28 µg/ml (średnia [odchylenie standardowe] = 0,35 [0,23] µg/ml; n=35, zakres 0,03-0,88 µg/ml) wobec izolatów klinicznych, odpowiednio RSV A i RSV B. Większość badanych izolatów klinicznych RSV (n=96) pobrano od pacjentów z USA.

Oporność

Paliwizumab wiąże się z wysoce konserwatywnym regionem domeny pozakomórkowej dojrzałego białka F RSV zwanego miejscem antygenowym II lub miejscem antygenowym A, w skład którego wchodzi aminokwasy 262 do 275. W genotypowej analizie 126 izolatów klinicznych od 123 dzieci, u których zawiodła immunoprofilaktyka, wykazano, że wszystkie zmutowane typy RSV, które były odporne na paliwizumab (n=8) zawierały zmiany aminokwasów w tym regionie białka F. Poza miejscem antygenowym A na białku F RSV nie wykazano żadnych polimorficznych lub niepolimorficznych odmian sekwencji, które powodowałyby oporność RSV na neutralizację przez paliwizumab. Co najmniej jedną z substytucji związanych z opornością na paliwizumab, N262D, K272E/Q lub S275F/L, stwierdzono w tych 8 izolatach klinicznych RSV, co daje łączną częstość występowania mutacji związanych z opornością wynoszącą 6,3% u tych pacjentów. Przegląd danych klinicznych nie wykazał związku między zmianami w sekwencji w miejscu antygenowym A, a ciężkim przebiegiem choroby wywołanej przez RSV u dzieci otrzymujących paliwizumab jako immunoprofilaktykę, u których wystąpiła choroba dolnych dróg oddechowych wywołana przez RSV. Analiza 254 klinicznych izolatów RSV pobranych od pacjentów, u których nie zastosowano immunoprofilaktyki, wykazała substytucje związane z opornością na paliwizumab w 2 izolatach (po

jednym przypadku N262D i S275F), co daje częstość występowania mutacji związanych z opornością wynoszącą 0,79%.

Immunogenność

Pojawienie się przeciwciał przeciw paliwizumabowi obserwowano u około 1% pacjentów w badaniu IMpact-RSV w czasie pierwszego kursu leczenia. Zjawisko to miało charakter przemijający, miano przeciwciał było niskie i zanikały one mimo kontynuacji stosowania produktu (pierwszy i drugi sezon). Przeciwciał nie wykryto u 55 z 56 niemowląt w czasie drugiego sezonu (w tym u dwóch niemowląt z oznaczalnym mianem przeciwciał w czasie pierwszego sezonu). Immunogenności nie badano u dzieci z wrodzonymi wadami serca. Przeciwciała przeciw paliwizumabowi oznaczano w czterech dodatkowych badaniach u 4337 pacjentów (do badań tych włączono dzieci urodzone w 35. tygodniu ciąży lub wcześniej oraz w wieku 6 miesięcy lub młodsze lub w wieku 24 miesięcy lub młodsze, albo z dysplazją oskrzelowo-płucną lub z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca) i stwierdzano jego obecność u 0% do 1,5% pacjentów w różnych punktach czasowych badań. Nie obserwowano związku między obecnością przeciwciała, a zdarzeniami niepożądanymi. Uważa się zatem, że odpowiedzi typu przeciwciał przeciwleukowych (ADA) nie mają znaczenia klinicznego.

Badania kliniczne z użyciem liofilizowanego paliwizumabu

W badaniu profilaktyki zakażeń RSV (badanie IMpact-RSV) z udziałem grupy kontrolnej otrzymującej placebo, przeprowadzonym u 1 502 dzieci o zwiększonym ryzyku zakażenia (Synagis – 1 002 pacjentów, placebo – 500 pacjentów), 5 dawek 15 mg/kg mc. podawanych co miesiąc zmniejszyło częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV o 55% ($p = < 0,001$). W grupie otrzymującej placebo współczynnik hospitalizacji z powodu zakażenia RSV wynosił 10,6%. Obliczona na tej podstawie bezwzględna redukcja zagrożenia wynosi 5,8%, co oznacza, że liczba pacjentów, których należy poddać leczeniu, aby zapobiec jednej hospitalizacji wynosi 17. U dzieci hospitalizowanych mimo profilaktycznego leczenia paliwizumabem nie zaobserwowano wpływu na ciężkość przebiegu zakażenia RSV, mierzoną liczbą dni pobytu na oddziale intensywnej terapii na 100 dzieci oraz liczbą dni wentylacji mechanicznej na 100 dzieci.

Łącznie 222 dzieci uczestniczyło w dwóch odrębnych badaniach w celu oceny bezpieczeństwa stosowania paliwizumabu podawanego w drugim sezonie występowania zakażeń RSV. 103 dzieci otrzymało wstrzyknięcia paliwizumabu raz w miesiącu po raz pierwszy, a 119 dzieci otrzymało paliwizumab przez dwa kolejne sezony. W żadnym z badań nie zaobserwowano różnic w immunogenności. Ponieważ nie przeprowadzono specjalnego badania skuteczności paliwizumabu podawanego pacjentom jako drugi kurs leczenia w kolejnym sezonie występowania zakażeń RSV, znaczenie tych danych w kategoriach skuteczności jest nieznanne.

Dane farmakokinetyczne uzyskane w otwartym klinicznym badaniu prospektywnym, którego celem była ocena właściwości farmakokinetycznych, bezpieczeństwa i immunogenności po podaniu 7 dawek paliwizumabu w ciągu jednego sezonu występowania zakażeń RSV wykazały, że u wszystkich 18 dzieci uczestniczących w badaniu osiągnięte zostało odpowiednie średnie stężenie paliwizumabu. Przemijające niskie stężenia przeciwciał przeciw paliwizumabowi stwierdzono u jednego dziecka po drugiej dawce paliwizumabu. Stężenie to zmniejszyło się do niewykrywalnego poziomu po piątej i siódmej dawce.

W badaniu z udziałem grupy kontrolnej otrzymującej placebo przeprowadzonym u 1 287 pacjentów w wieku ≤ 24 miesięcy z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca (Synagis – 639 pacjentów, placebo – 648 pacjentów), 5 dawek produktu Synagis 15 mg/kg mc. podawanych co miesiąc zmniejszyło częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV o 45% ($p = 0,003$) (badanie u pacjentów z wrodzoną wadą serca). Proporcja pacjentów z sinicą i bez sinicy była podobna w obydwu grupach. Współczynnik hospitalizacji wynosił 9,7% w grupie otrzymującej placebo i 5,3% w grupie otrzymującej produkt Synagis. Punkty końcowe badania wtórnej skuteczności wykazały istotne zmniejszenie całkowitej liczby dni hospitalizacji z powodu zakażenia RSV (zmniejszenie o 56%, $p = 0,003$) i łącznej liczby dni zakażenia RSV wymagającego zwiększonego podawania tlenu (zmniejszenie o 73%, $p = 0,014$) na 100 dzieci w grupie otrzymującej produkt Synagis w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

U małych dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca (ang. *hemodynamically significant congenital heart disease*, HSCHD) przeprowadzono retrospektywne badanie obserwacyjne porównujące występowanie pierwotnych ciężkich zdarzeń niepożądanych (zakażenie, zaburzenia rytmu serca i zgon) u pacjentów, którzy otrzymali profilaktycznie produkt Synagis (1009) oraz pacjentów, którzy nie otrzymali produktu Synagis (1009). Pacjentów dopasowano pod względem wieku, typu wady serca i wcześniejszej korekcji kardiochirurgicznej. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w postaci zaburzeń rytmu serca i zgonu była podobna u dzieci, u których zastosowano leczenie profilaktyczne i dzieci, u których leczenia profilaktycznego nie zastosowano. Częstość występowania zakażeń była mniejsza u dzieci, które otrzymały leczenie profilaktyczne w porównaniu do dzieci, które takiego leczenia nie otrzymały. Wyniki badania wskazują, że nie było zwiększonego ryzyka ciężkiego zakażenia, ciężkich zaburzeń rytmu serca lub zgonu u dzieci z HSCHD w związku z profilaktycznym zastosowaniem produktu Synagis w porównaniu do dzieci, które nie otrzymały leczenia profilaktycznego.

Badania kliniczne z użyciem paliwizumabu w płynie

Przeprowadzono dwa badania kliniczne w celu bezpośredniego porównania formułacji paliwizumabu w postaci płynu i liofilizatu. W pierwszym badaniu, wszystkie przedwcześnie urodzone niemowlęta (153) uczestniczące w badaniu otrzymały obydwie postaci leku w różnej kolejności. W drugim badaniu, 211 i 202 przedwcześnie urodzonych niemowląt lub dzieci z przewlekłą chorobą płuc otrzymywało paliwizumab odpowiednio w postaci płynu i liofilizatu. W dwóch dodatkowych badaniach, paliwizumab w postaci płynu stosowano jako referencyjną substancję czynną w grupie aktywnej kontroli (3918 dzieci) w celu oceny niezarejestrowanego przeciwciała monoklonalnego do stosowania w profilaktyce ciężkiej choroby wywołanej przez zakażenie RSV u wcześniaków lub dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną lub istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca (dodatkowe szczegółowe informacje o tych badaniach patrz poniżej). Ogólna częstość i wzorzec występowania zdarzeń niepożądanych, zaprzestanie stosowania badanego leku z powodu zdarzeń niepożądanych i liczba zgonów odnotowanych w tych badaniach klinicznych były zgodne z obserwowanymi w klinicznych programach badawczo-rozwojowych postaci liofilizowanej. W badaniach tych żadnego ze zgonów nie uznano za związany ze stosowaniem paliwizumabu, ani nie stwierdzono nowych działań niepożądanych.

Wcześniaki i dzieci z przewlekłą chorobą płuc związaną z wcześniactwem (ang. *chronic lung disease of prematurity*, CLDP). W tym badaniu klinicznym, prowadzonym w 347 ośrodkach w Ameryce Północnej, Unii Europejskiej i 10 innych krajach, uczestniczyli pacjenci z CLDP w wieku 24 miesięcy lub młodsi oraz przedwcześnie urodzone niemowlęta (w 35. tygodniu ciąży lub wcześniej) w wieku 6 miesięcy lub młodsze w chwili włączenia do badania. Pacjenci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca byli wyłączeni z rekrutacji do tego badania i włączeni do odrębnego badania. W opisywanym badaniu, pacjenci losowo przydzieleni do grupy aktywnej kontroli (N=3306) w badaniu niezarejestrowanego przeciwciała monoklonalnego (N=3329) otrzymali 5 comiesięcznych wstrzyknięć paliwizumabu w płynie w dawce 15 mg/kg mc. U dzieci uczestniczących w badaniu bezpieczeństwo stosowania i skuteczność sprawdzano przez 150 dni. Badanie ukończyło 98% wszystkich pacjentów otrzymujących paliwizumab, a 97% otrzymało wszystkie 5 wstrzyknięć. Pierwszorzędownym punktem końcowym była częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV. W grupie otrzymującej paliwizumab hospitalizowano 62 z 3306 (1,9%) pacjentów z powodu zakażenia RSV. Współczynnik hospitalizacji obserwowany u pacjentów zakwalifikowanych do udziału w badaniu z rozpoznaniem CLDP wynosił 28/723 (3,9%), a pacjentów z rozpoznaniem wcześniactwa bez CLDP – 34/2583 (1,3%).

Badanie u dzieci z wrodzoną wadą serca (CHD badanie 2). W tym badaniu, prowadzonym w 162 ośrodkach w Ameryce Północnej, Unii Europejskiej i 4 innych krajach przez dwa sezony zakażeń wywołanych przez RSV, uczestniczyli pacjenci w wieku 24 miesięcy lub młodsi z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy aktywnej kontroli (N=612) w badaniu niezarejestrowanego przeciwciała monoklonalnego (N=624) otrzymali 5 comiesięcznych wstrzyknięć paliwizumabu w płynie w dawce 15 mg/kg mc. Pacjentów podzielono ze względu na typ wady serca (z sinicą vs. wada innego typu) i bezpieczeństwo stosowania oraz skuteczność sprawdzano przez 150 dni. 97% wszystkich pacjentów otrzymujących paliwizumab ukończyło badanie, a 95% otrzymało wszystkie 5 wstrzyknięć. Pierwszorzędownym punktem

końcowym było podsumowanie zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych, a drugorzędowym punktem końcowym częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV. W grupie otrzymującej paliwizumab częstość hospitalizacji wynosiła 16 na 612 pacjentów (2,6%).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Paliwizumab w postaci liofilizatu

W badaniach u dorosłych ochotników profil farmakokinetyczny paliwizumabu był podobny do profilu ludzkiego przeciwciała klasy IgG₁ w przypadku objętości dystrybucji (średnio 57 ml/kg mc.) i okresu półtrwania (średnio 18 dni). W badaniach zastosowania profilaktycznego w populacjach wcześniaków i dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną średni okres półtrwania paliwizumabu wynosił 20 dni natomiast średnie minimalne stężenie substancji czynnej w surowicy, gdy produkt podawano co miesiąc domięśniowo w dawce 15 mg/kg mc., wynosiło 30. dnia przed podaniem następnej dawki około 40 µg/ml po pierwszym wstrzyknięciu, około 60 µg/ml po drugim wstrzyknięciu oraz około 70 µg/ml po trzecim i czwartym wstrzyknięciu. W badaniu u dzieci z wrodzoną wadą serca, którym podawano co miesiąc domięśniowo dawki 15 mg/kg mc. średnie minimalne stężenie substancji czynnej w surowicy wynosiło około 55 µg/ml po pierwszym wstrzyknięciu i około 90 µg/ml po czwartym wstrzyknięciu.

W badaniach u 139 dzieci z wrodzoną wadą serca, u których wykonano operację na otwartym sercu z użyciem krążenia pozaustrojowego i od których można było uzyskać odpowiednie pary próbek surowicy, średnie stężenie paliwizumabu w surowicy wynosiło około 100 µg/ml przed operacją na otwartym sercu i zmniejszyło się do około 40 µg/ml po operacji.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności pojedynczej dawki wykonanych na małpach makakach (maksymalna dawka 30 mg/kg mc.), królikach (maksymalna dawka 50 mg/kg mc.) i szczurach (maksymalna dawka 840 mg/kg mc.) nie stwierdzono istotnych działań toksycznych.

Badania wykonane na gryzoniach nie wykazały wzmożonej replikacji wirusa RS, zmian patologicznych wywołanych przez RSV, ani powstania mutacji wtórnych wirusa w obecności paliwizumabu w wybranych warunkach doświadczalnych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:

Histydyna

Glicyna

Mannitol (E421)

Rozpuszczalnik:

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Tego produktu leczniczego nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi, ani rozpuszczalnikami innymi niż woda do wstrzykiwań.

6.3 Okres ważności

4 lata

Po rozpuszczeniu produkt należy zużyć natychmiast, chociaż wykazano stabilność roztworu przez 3 godziny w temperaturze 20 – 24°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w tekturowym pudełku w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

100 mg proszku w 10 ml fiolce (szklana, typ I) z korkiem (kauczuk butylowy) i kapslem typu flip-off (aluminium).

1 ml wody do wstrzykiwań w ampułce (szklana, typ I).

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Fiolka 100 mg zawiera nadmiar, co pozwala na pobranie 100 mg produktu w roztworze przygotowanym zgodnie z poniższą instrukcją.

W celu przygotowania roztworu, usunąć ruchomą część kapsla z fiolki i oczyścić korek gumowy 70% etanolem lub podobnym środkiem.

Powoli dodawać 1,0 ml wody do wstrzykiwań, wstrzykując ją po wewnętrznej ściance fiolki, aby zmniejszyć możliwość spienienia. Po dodaniu wody, lekko przechylić fiolkę i delikatnie obracać ruchem wirowym przez 30 sekund. Nie wstrząsać. Roztwór paliwizumabu pozostawić w temperaturze pokojowej na co najmniej 20 minut, aż do jego sklarowania. Produkt leczniczy nie zawiera środka konserwującego i należy go podać w ciągu 3 godzin od przygotowania.

Stężenie roztworu przygotowanego zgodnie z zaleceniami wynosi 100 mg/ml.
Roztwór jest przezroczysty do lekko opalizującego.

Fiolka jednorazowego użytku. Wszystkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/117/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 13 sierpnia 1999 r.

Data przedłużenia pozwolenia: 13 sierpnia 2009 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Synagis 100 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml produktu Synagis roztwór zawiera 100 mg paliwizumabu*.

Każda fiolka 0,5 ml zawiera 50 mg paliwizumabu.

Każda fiolka 1 ml zawiera 100 mg paliwizumabu.

*Paliwizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym otrzymanym metodą rekombinacji DNA z komórek szpiczaka mysiego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór jest przezroczysty lub lekko opalizujący.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Synagis jest wskazany w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (ang. *respiratory syncytial virus*, RSV) u dzieci z dużym zagrożeniem chorobą wywołaną przez RSV:

- u dzieci urodzonych w 35. tygodniu ciąży lub wcześniej i w wieku poniżej 6. miesięcy na początku sezonu występowania zakażeń RSV,
- u dzieci poniżej 2. roku życia wymagających leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej w okresie poprzednich 6 miesięcy,
- u dzieci poniżej 2. roku życia z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka paliwizumabu wynosi 15 mg/kg mc., podawane raz w miesiącu w sezonie spodziewanego zagrożenia zakażeniem RSV.

Objętość (wyrażona w ml) paliwizumabu do podawania w odstępach jednego miesiąca = [masa ciała pacjenta w kg] pomnożona przez 0,15.

Jeśli to możliwe, pierwszą dawkę należy podać przed rozpoczęciem sezonu występowania zakażeń RSV. Kolejne dawki należy podawać co miesiąc przez cały sezon występowania zakażeń RSV. Nie ustalono skuteczności paliwizumabu w innych dawkach niż 15 mg/kg mc. lub innej częstotliwości podawania niż co miesiąc przez cały sezon występowania zakażeń RSV.

Większość doświadczeń dotyczących stosowania paliwizumabu, łącznie z głównymi badaniami klinicznymi III fazy, uzyskano podając produkt leczniczy 5 razy podczas jednego sezonu (patrz punkt 5.1). Dostępne dane dotyczące podawania więcej niż 5 dawek produktu (patrz punkty 4.8 i 5.1) są

ograniczone i dlatego nie ustalono korzyści profilaktycznych wynikających z podawania więcej niż 5 dawek.

Aby uniknąć ryzyka powtórnej hospitalizacji, zaleca się, aby dzieci otrzymujące paliwizumab, hospitalizowane z powodu zakażenia RSV, otrzymywały co miesiąc dawkę paliwizumabu przez cały sezon zakażeń RSV.

U dzieci poddawanych operacji na otwartym sercu z użyciem krążenia pozaustrojowego zaleca się wstrzyknięcie paliwizumabu w dawce 15 mg/kg mc. jak najszybciej po ustabilizowaniu się stanu pacjenta po operacji, w celu zapewnienia odpowiedniego stężenia paliwizumabu w surowicy. Dzieciom, pozostającym w grupie wysokiego ryzyka występowania choroby wywołanej przez RSV, kolejne dawki należy podawać co miesiąc do końca sezonu występowania zakażeń RSV (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Paliwizumab podaje się we wstrzyknięciu domięśniowym, najlepiej w przednio-boczną część uda. Nie należy rutynowo wybierać mięśnia pośladkowego jako miejsca wstrzyknięcia, ponieważ grozi to uszkodzeniem nerwu kulszowego. Wstrzyknięcia należy dokonać stosując standardowe postępowanie aseptyczne.

Jeśli objętość roztworu przeznaczonego do podania przekracza 1 ml, należy go wstrzyknąć jako dawkę podzieloną.

Produkt Synagis roztwór do wstrzykiwań jest w postaci gotowej do podania. Instrukcje dotyczące podawania produktu, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na inne humanizowane przeciwciała monoklonalne.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Po podaniu paliwizumabu zgłaszano reakcje alergiczne, w tym bardzo rzadko przypadki anafilaksji i wstrząsu anafilaktycznego. W niektórych przypadkach zgłaszano zgon (patrz punkt 4.8).

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji i wstrząsu anafilaktycznego, powinny być dostępne do natychmiastowego zastosowania po podaniu paliwizumabu.

W przypadku ostrego zakażenia (od umiarkowanego do ciężkiego) lub choroby przebiegającej z gorączką, może być konieczne odroczenie podania paliwizumabu, chyba że w opinii lekarza wstrzymanie podania produktu spowoduje większe zagrożenie. Lekkie schorzenia przebiegające z gorączką takie, jak lekkie zakażenie górnych dróg oddechowych, na ogół nie są powodem odroczenia podania produktu.

Należy zachować ostrożność podając paliwizumab pacjentom z małopłytkowością lub innymi zaburzeniami krzepliwości krwi.

Nie wykonano odpowiedniego badania oceniającego skuteczność paliwizumabu podawanego pacjentom powtórnie (drugi kurs leczenia) w czasie następnego sezonu występowania zakażeń RSV. W badaniach wykonanych w tym celu nie wykluczono jednoznacznie możliwości zwiększonego zagrożenia zakażeniem RSV w następnym sezonie po tym, w którym pacjentów leczono paliwizumabem.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono odpowiednich badań interakcji paliwizumabu z innymi produktami leczniczymi. W badaniu fazy III IMPact-RSV, w populacjach wcześniaków i dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną, w grupach otrzymujących placebo lub paliwizumab, były podobne odsetki pacjentów, u których zastosowano rutynowe szczepienia ochronne, szczepionkę przeciw grypie, leki rozszerzające oskrzela lub kortykosteroidy, i nie zaobserwowano zwiększenia częstości ani nasilenia reakcji niepożądanych u pacjentów otrzymujących te produkty lecznicze.

Ponieważ paliwizumab jest przeciwciałem monoklonalnym swoistym dla RSV, wpływ produktu na odpowiedź immunologiczną organizmu na szczepionki jest mało prawdopodobny.

Paliwizumab może wpływać na testy immunologiczne wykrywające obecność RSV, takie jak niektóre oznaczenia wykrywające obecność antygeny. Ponadto, paliwizumab hamuje replikację wirusa w hodowlach komórkowych i może wobec tego również wpływać na oznaczenia oparte o hodowlę wirusów. Paliwizumab nie wpływa na oznaczenia wykorzystujące łańcuchową reakcję polimerazy z odwrotną transkryptazą. Wpływ na oznaczenia mógłby prowadzić do fałszywie ujemnych wyników testów diagnostycznych RSV. Dlatego też, uzyskane wyniki testów diagnostycznych należy rozpatrywać łącznie z objawami klinicznymi i dopiero na tej podstawie podejmować decyzję o leczeniu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie dotyczy. Synagis nie jest wskazany do stosowania u osób dorosłych. Brak jest danych dotyczących płodności, ciąży i karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najcięższe działania niepożądane, występujące podczas stosowania paliwizumabu to anafilaksja i inne ostre reakcje nadwrażliwości. Działania niepożądane, występujące często podczas stosowania paliwizumabu to gorączka, wysypka i odczyn w miejscu podania.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane, zarówno kliniczne, jak i stwierdzone w badaniach laboratoryjnych przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania (bardzo często $\geq 1/10$; często $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$; rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) w badaniach wykonanych u wcześniaków i dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną oraz u dzieci z wrodzoną wadą serca.

Działania niepożądane opisane po wprowadzeniu paliwizumabu do obrotu zgłaszane są dobrowolnie z populacji o nieznanym wielkości i dlatego nie zawsze jest możliwa rzetelna ocena częstości ich występowania lub ustalenie związku przyczynowego z narażeniem na paliwizumab. Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych w tabeli poniżej oceniono na podstawie danych o bezpieczeństwie stosowania pochodzących z dwóch rejestracyjnych badań klinicznych. Częstości występowania tych działań niepożądanych w wymienionych badaniach nie wykazały różnic między grupami otrzymującymi paliwizumab i placebo, a działania nie miały związku ze stosowaniem leku.

Działania niepożądane u dzieci w badaniach klinicznych* i po wprowadzeniu leku do obrotu		
Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Trombocytopenia [#]
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	Anafilaksja, wstrząs anafilaktyczny (w niektórych przypadkach zgłaszano zgony) [#]
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Drgawki [#]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Bezdech [#]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często Niezbyt często	Wysypka Pokrzywka [#]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często Często	Gorączka Odczyn w miejscu podania

*Pełny opis badań, patrz punkt 5.1 Badania kliniczne.

[#]Działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Doświadczenia po wprowadzeniu leku do obrotu

Dokonano oceny ciężkich działań niepożądanych pochodzących ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowanych podczas leczenia paliwizumabem w okresie między rokiem 1998 a 2002, obejmującym cztery sezony występowania zakażeń RSV. Otrzymano łącznie 1 291 zgłoszeń o ciężkich działaniach niepożądanych obserwowanych, gdy paliwizumab podawano zgodnie ze wskazaniami, a leczenie prowadzono podczas jednego sezonu. Działania niepożądane wystąpiły po szóstej lub następnych dawkach w zaledwie 22 z tych zgłoszonych przypadków (15 po szóstej dawce, 6 po siódmej dawce i 1 po ósmej dawce). Działania te miały podobny charakter do obserwowanych po pierwszych pięciu dawkach.

Schemat leczenia paliwizumabem i działania niepożądane monitorowano w grupie prawie 20 000 niemowląt, posługując się rejestrem pacjentów przyjmujących przepisywane leki w okresie między rokiem 1998 a 2000. W grupie tej 1 250 zarejestrowanych niemowląt otrzymywało 6 wstrzyknięć, 183 niemowlęta – 7 wstrzyknięć, a 27 niemowląt – 8 lub 9 wstrzyknięć. Działania niepożądane obserwowane u pacjentów po szóstej lub dalszej dawce wykazywały podobny charakter i częstotliwość występowania jak po pierwszych 5 dawkach.

W badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym na podstawie analizy bazy danych po wprowadzeniu produktu do obrotu, zaobserwowano niewielkie zwiększenie częstości występowania astmy wśród przedwcześnie urodzonych dzieci otrzymujących paliwizumab. Związek przyczynowo-skutkowy jest jednak niepewny.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych troje dzieci otrzymało dawkę powyżej 15 mg/kg mc. Dawki te wynosiły 20,25 mg/kg mc., 21,1 mg/kg mc. i 22,27 mg/kg mc. W żadnym z tych przypadków przedawkowanie nie powodowało skutków zdrowotnych.

Po wprowadzeniu do obrotu, informowano o przedawkowaniu dawkami do 85 mg/kg mc. i w niektórych przypadkach odnotowano działania niepożądane, które nie różniły się od obserwowanych po zastosowaniu dawki 15 mg/kg mc. (patrz punkt 4.8). W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta celem wykrycia objawów przedmiotowych lub podmiotowych reakcji lub działań niepożądanych i natychmiastowe rozpoczęcie właściwego leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: surowice odpornościowe i immunoglobuliny, specyficzne immunoglobuliny; kod ATC: J06BB16

Paliwizumab jest humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem klasy IgG_{1κ} skierowanym przeciw epitopowi w antygenowym miejscu A białka fuzyjnego syncytialnego wirusa oddechowego (RSV). To humanizowane przeciwciało monoklonalne zbudowane jest z sekwencji ludzkich (95%) i mysich (5%) przeciwciał. Wykazuje silne działanie neutralizujące wirus i hamujące fuzję, w przypadku obydwu podtypów syncytialnego wirusa oddechowego, tzn. szczepów A i B.

Stężenia paliwizumabu w surowicy wynoszące około 30 µg/ml hamowały w 99% replikację RSV w tkance płucnej szczura z rodzaju *Sigmodon*.

Badania działania przeciwwirusowego *in vitro*

Przeciwwirusowe działanie paliwizumabu oceniano w teście mikroneutralizacji, w którym przeciwciała w zwiększających się stężeniach inkubowano z RSV przed dodaniem komórek nabłonka ludzkiego HEp-2. Po inkubacji przez 4-5 dni, antygen RSV oznaczano w teście immunoenzymooabsorpcyjnym (ELISA). Miano neutralizacji (50% skutecznego stężenia [EC₅₀]) wyrażane jest jako stężenie przeciwciał wymagane do zmniejszenia o 50% wykrywania antygeny RSV w porównaniu do nietraktowanych w ten sposób komórek zakażonych wirusem. Mediana wartości EC₅₀ dla paliwizumabu wynosiła 0,65 µg/ml (średnia [odchylenie standardowe] = 0,75 [0,53] µg/ml; n=69, zakres 0,07-2,89 µg/ml) oraz 0,28 µg/ml (średnia [odchylenie standardowe] = 0,35 [0,23] µg/ml; n=35, zakres 0,03-0,88 µg/ml) wobec izolatów klinicznych, odpowiednio RSV A i RSV B. Większość badanych izolatów klinicznych RSV (n=96) pobrano od pacjentów z USA.

Oporność

Paliwizumab wiąże się z wysoce konserwatywnym regionem domeny pozakomórkowej dojrzałego białka F RSV zwanego miejscem antygenowym II lub miejscem antygenowym A, w skład którego wchodzi aminokwasy 262 do 275. W genotypowej analizie 126 izolatów klinicznych od 123 dzieci, u których zawiodła immunoprofilaktyka, wykazano, że wszystkie zmutowane typy RSV, które były odporne na paliwizumab (n=8) zawierały zmiany aminokwasów w tym regionie białka F. Poza miejscem antygenowym A na białku F RSV nie wykazano żadnych polimorficznych lub niepolimorficznych odmian sekwencji, które powodowałyby oporność RSV na neutralizację przez paliwizumab. Co najmniej jedną z substytucji związanych z opornością na paliwizumab, N262D, K272E/Q lub S275F/L, stwierdzono w tych 8 izolatach klinicznych RSV, co daje łączną częstość występowania mutacji związanych z opornością wynoszącą 6,3% u tych pacjentów. Przegląd danych klinicznych nie wykazał związku między zmianami w sekwencji w miejscu antygenowym A, a ciężkim przebiegiem choroby wywołanej przez RSV u dzieci otrzymujących paliwizumab jako immunoprofilaktykę, u których wystąpiła choroba dolnych dróg oddechowych wywołana przez RSV. Analiza 254 klinicznych izolatów RSV pobranych od pacjentów, u których nie zastosowano immunoprofilaktyki, wykazała substytucje związane z opornością na paliwizumab w 2 izolatach (po

jednym przypadku N262D i S275F), co daje częstość występowania mutacji związanych z opornością wynoszącą 0,79%.

Immunogenność

Pojawienie się przeciwciał przeciw paliwizumabowi obserwowano u około 1% pacjentów w badaniu IMpact-RSV w czasie pierwszego kursu leczenia. Zjawisko to miało charakter przemijający, miano przeciwciał było niskie i zanikały one mimo kontynuacji stosowania produktu (pierwszy i drugi sezon). Przeciwciał nie wykryto u 55 z 56 niemowląt w czasie drugiego sezonu (w tym u dwóch niemowląt z oznaczalnym mianem przeciwciał w czasie pierwszego sezonu). Immunogenności nie badano u dzieci z wrodzonymi wadami serca. Przeciwciała przeciw paliwizumabowi oznaczano w czterech dodatkowych badaniach u 4337 pacjentów (do badań tych włączono dzieci urodzone w 35. tygodniu ciąży lub wcześniej oraz w wieku 6 miesięcy lub młodsze lub w wieku 24 miesięcy lub młodsze, albo z dysplazją oskrzelowo-płucną lub z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca) i stwierdzano jego obecność u 0% do 1,5% pacjentów w różnych punktach czasowych badań. Nie obserwowano związku między obecnością przeciwciała, a zdarzeniami niepożądanymi. Uważa się zatem, że odpowiedzi typu przeciwciał przeciwelektowych (ADA) nie mają znaczenia klinicznego.

Badania kliniczne z użyciem liofilizowanego paliwizumabu

W badaniu profilaktyki zakażeń RSV (badanie IMpact-RSV) z udziałem grupy kontrolnej otrzymującej placebo, przeprowadzonym u 1 502 dzieci o zwiększonym ryzyku zakażenia (Synagis – 1 002 pacjentów, placebo – 500 pacjentów), 5 dawek 15 mg/kg mc. podawanych co miesiąc zmniejszyło częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV o 55% ($p = < 0,001$). W grupie otrzymującej placebo współczynnik hospitalizacji z powodu zakażenia RSV wynosił 10,6%. Obliczona na tej podstawie bezwzględna redukcja zagrożenia wynosi 5,8%, co oznacza, że liczba pacjentów, których należy poddać leczeniu, aby zapobiec jednej hospitalizacji wynosi 17. U dzieci hospitalizowanych mimo profilaktycznego leczenia paliwizumabem nie zaobserwowano wpływu na ciężkość przebiegu zakażenia RSV, mierzoną liczbą dni pobytu na oddziale intensywnej terapii na 100 dzieci oraz liczbą dni wentylacji mechanicznej na 100 dzieci.

Łącznie 222 dzieci uczestniczyło w dwóch odrębnych badaniach w celu oceny bezpieczeństwa stosowania paliwizumabu podawanego w drugim sezonie występowania zakażeń RSV. 103 dzieci otrzymało wstrzyknięcia paliwizumabu raz w miesiącu po raz pierwszy, a 119 dzieci otrzymało paliwizumab przez dwa kolejne sezony. W żadnym z badań nie zaobserwowano różnic w immunogenności. Ponieważ nie przeprowadzono specjalnego badania skuteczności paliwizumabu podawanego pacjentom jako drugi kurs leczenia w kolejnym sezonie występowania zakażeń RSV, znaczenie tych danych w kategoriach skuteczności jest nieznanne.

Dane farmakokinetyczne uzyskane w otwartym klinicznym badaniu prospektywnym, którego celem była ocena właściwości farmakokinetycznych, bezpieczeństwa i immunogenności po podaniu 7 dawek paliwizumabu w ciągu jednego sezonu występowania zakażeń RSV wykazały, że u wszystkich 18 dzieci uczestniczących w badaniu osiągnięte zostało odpowiednie średnie stężenie paliwizumabu. Przemijające niskie stężenia przeciwciał przeciw paliwizumabowi stwierdzono u jednego dziecka po drugiej dawce paliwizumabu. Stężenie to zmniejszyło się do niewykrywalnego poziomu po piątej i siódmej dawce.

W badaniu z udziałem grupy kontrolnej otrzymującej placebo przeprowadzonym u 1 287 pacjentów w wieku ≤ 24 miesięcy z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca (Synagis – 639 pacjentów, placebo – 648 pacjentów), 5 dawek produktu Synagis 15 mg/kg mc. podawanych co miesiąc zmniejszyło częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV o 45% ($p = 0,003$) (badanie u pacjentów z wrodzoną wadą serca). Proporcja pacjentów z sinicą i bez sinicy była podobna w obydwu grupach. Współczynnik hospitalizacji wynosił 9,7% w grupie otrzymującej placebo i 5,3% w grupie otrzymującej produkt Synagis. Punkty końcowe badania wtórnej skuteczności wykazały istotne zmniejszenie całkowitej liczby dni hospitalizacji z powodu zakażenia RSV (zmniejszenie o 56%, $p = 0,003$) i łącznej liczby dni zakażenia RSV wymagającego zwiększonego podawania tlenu (zmniejszenie o 73%, $p = 0,014$) na 100 dzieci w grupie otrzymującej produkt Synagis w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

U małych dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca (ang. *hemodynamically significant congenital heart disease*, HSCHD) przeprowadzono retrospektywne badanie obserwacyjne porównujące występowanie pierwotnych ciężkich zdarzeń niepożądanych (zakażenie, zaburzenia rytmu serca i zgon) u pacjentów, którzy otrzymali profilaktycznie produkt Synagis (1009) oraz pacjentów, którzy nie otrzymali produktu Synagis (1009). Pacjentów dopasowano pod względem wieku, typu wady serca i wcześniejszej korekcji kardiochirurgicznej. Częstość występowania zaburzeń rytmu serca i zgonu była podobna u dzieci, u których zastosowano leczenie profilaktyczne i dzieci, u których leczenia profilaktycznego nie zastosowano. Częstość występowania pierwotnych ciężkich zdarzeń niepożądanych w postaci zakażeń była mniejsza u dzieci, które otrzymały leczenie profilaktyczne w porównaniu do dzieci, które takiego leczenia nie otrzymały. Wyniki badania wskazują, że nie było zwiększonego ryzyka ciężkiego zakażenia, ciężkich zaburzeń rytmu serca lub zgonu u dzieci z HSCHD w związku z profilaktycznym zastosowaniem produktu Synagis w porównaniu do dzieci, które nie otrzymały leczenia profilaktycznego.

Badania kliniczne z użyciem paliwizumabu w płynie

Przeprowadzono dwa badania kliniczne w celu bezpośredniego porównania formułacji paliwizumabu w postaci płynu i liofilizatu. W pierwszym badaniu, wszystkie przedwcześnie urodzone niemowlęta (153) uczestniczące w badaniu otrzymały obydwie postaci leku w różnej kolejności. W drugim badaniu, 211 i 202 przedwcześnie urodzonych niemowląt lub dzieci z przewlekłą chorobą płuc otrzymywało paliwizumab odpowiednio w postaci płynu i liofilizatu. W dwóch dodatkowych badaniach, paliwizumab w postaci płynu stosowano jako referencyjną substancję czynną w grupie aktywnej kontroli (3918 dzieci) w celu oceny niezarejestrowanego przeciwciała monoklonalnego do stosowania w profilaktyce ciężkiej choroby wywołanej przez zakażenie RSV u wcześniaków lub dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną lub istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca (dodatkowe szczegółowe informacje o tych badaniach patrz poniżej). Ogólna częstość i wzorzec występowania zdarzeń niepożądanych, zaprzestanie stosowania badanego leku z powodu zdarzeń niepożądanych i liczba zgonów odnotowanych w tych badaniach klinicznych były zgodne z obserwowanymi w klinicznych programach badawczo-rozwojowych postaci liofilizowanej. W badaniach tych żadnego ze zgonów nie uznano za związany ze stosowaniem paliwizumabu, ani nie stwierdzono nowych działań niepożądanych.

Wcześniaki i dzieci z przewlekłą chorobą płuc związaną z wcześniactwem (ang. *chronic lung disease of prematurity*, CLDP). W tym badaniu klinicznym, prowadzonym w 347 ośrodkach w Ameryce Północnej, Unii Europejskiej i 10 innych krajach, uczestniczyli pacjenci z CLDP w wieku 24 miesięcy lub młodsi oraz przedwcześnie urodzone niemowlęta (w 35. tygodniu ciąży lub wcześniej) w wieku 6 miesięcy lub młodsze w chwili włączenia do badania. Pacjenci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca byli wyłączeni z rekrutacji do tego badania i włączeni do odrębnego badania. W opisywanym badaniu, pacjenci losowo przydzieleni do grupy aktywnej kontroli (N=3306) w badaniu niezarejestrowanego przeciwciała monoklonalnego (N=3329) otrzymali 5 comiesięcznych wstrzyknień paliwizumabu w płynie w dawce 15 mg/kg mc. U dzieci uczestniczących w badaniu bezpieczeństwo stosowania i skuteczność sprawdzano przez 150 dni. Badanie ukończyło 98% wszystkich pacjentów otrzymujących paliwizumab, a 97% otrzymało wszystkie 5 wstrzyknień. Pierwszorzędownym punktem końcowym była częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV. W grupie otrzymującej paliwizumab hospitalizowano 62 z 3306 (1,9%) pacjentów z powodu zakażenia RSV. Współczynnik hospitalizacji obserwowany u pacjentów zakwalifikowanych do udziału w badaniu z rozpoznaniem CLDP wynosił 28/723 (3,9%), a pacjentów z rozpoznaniem wcześniactwa bez CLDP – 34/2583 (1,3%).

Badanie u dzieci z wrodzoną wadą serca (CHD badanie 2). W tym badaniu, prowadzonym w 162 ośrodkach w Ameryce Północnej, Unii Europejskiej i 4 innych krajach przez dwa sezony zakażeń wywołanych przez RSV, uczestniczyli pacjenci w wieku 24 miesięcy lub młodsi z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy aktywnej kontroli (N=612) w badaniu niezarejestrowanego przeciwciała monoklonalnego (N=624) otrzymali 5 comiesięcznych wstrzyknień paliwizumabu w płynie w dawce 15 mg/kg mc. Pacjentów podzielono ze względu na typ wady serca (z sinicą vs. wada innego typu) i bezpieczeństwo stosowania oraz skuteczność sprawdzano przez 150 dni. 97% wszystkich pacjentów otrzymujących paliwizumab ukończyło badanie, a 95% otrzymało wszystkie 5 wstrzyknień. Pierwszorzędownym punktem

końcowym było podsumowanie zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych, a drugorzędowym punktem końcowym częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV. W grupie otrzymującej paliwizumab częstość hospitalizacji wynosiła 16 na 612 pacjentów (2,6%).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Paliwizumab w postaci liofilizatu

W badaniach u dorosłych ochotników profil farmakokinetyczny paliwizumabu był podobny do profilu ludzkiego przeciwciała klasy IgG₁ pod względem objętości dystrybucji (średnio 57 ml/kg mc.) i okresu półtrwania (średnio 18 dni). W badaniach zastosowania profilaktycznego w populacjach wcześniaków i dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną średni okres półtrwania paliwizumabu wynosił 20 dni natomiast średnie minimalne stężenie substancji czynnej w surowicy, gdy produkt podawano co miesiąc domięśniowo w dawce 15 mg/kg mc., wynosiło, 30. dnia przed podaniem następnej dawki, około 40 µg/ml po pierwszym wstrzyknięciu, około 60 µg/ml po drugim wstrzyknięciu oraz około 70 µg/ml po trzecim i czwartym wstrzyknięciu. W badaniu u dzieci z wrodzoną wadą serca, którym podawano co miesiąc domięśniowo dawki 15 mg/kg mc. średnie minimalne stężenie substancji czynnej w surowicy wynosiło około 55 µg/ml po pierwszym wstrzyknięciu i około 90 µg/ml po czwartym wstrzyknięciu.

W badaniach u 139 dzieci z wrodzoną wadą serca, u których wykonano operację na otwartym sercu z użyciem krążenia pozaustrojowego i od których można było uzyskać odpowiednie pary próbek surowicy, średnie stężenie paliwizumabu w surowicy wynosiło około 100 µg/ml przed operacją na otwartym sercu i zmniejszało się do około 40 µg/ml po operacji.

Paliwizumab w płynie

Właściwości farmakokinetyczne i bezpieczeństwo stosowania paliwizumabu w płynie i liofilizowanego paliwizumabu, po podaniu domięśniowym dawki 15 mg/kg mc. porównano w badaniu krzyżowym 153 niemowląt w wieku 6 miesięcy lub młodszych z wcześniactwem w wywiadzie (urodzonych w 35. tygodniu ciąży lub wcześniej). Wyniki tego badania klinicznego wykazały, że minimalne stężenia paliwizumabu w surowicy, oznaczane bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki, były zbliżone w przypadku podania płynu i postaci liofilizowanej oraz że obie postaci – płyn i liofilizat są biorównoważne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności pojedynczej dawki wykonanych na małpach makakach (maksymalna dawka 30 mg/kg mc.), królikach (maksymalna dawka 50 mg/kg mc.) i szczurach (maksymalna dawka 840 mg/kg mc.) nie stwierdzono istotnych działań toksycznych.

Badania wykonane na gryzoniach nie wykazały wzmożonej replikacji wirusa RS, zmian patologicznych wywołanych przez RSV, ani powstania mutacji wtórnych wirusa w obecności paliwizumabu w wybranych warunkach doświadczalnych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Histydyna
Glicyna
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Tego produktu leczniczego nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w tekturowym pudełku w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki jednorazowego użytku: pojemność 3 ml, przezroczysta, bezbarwna fiolka ze szkła (typ I) z korkiem z kauczuku chlorobutylowego i kapslem typu flip-off zawierająca 0,5 lub 1 ml roztworu do wstrzykiwań.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Nie mieszać paliwizumabu w płynie i w postaci liofilizowanej.

Nie rozcieńczać produktu leczniczego.

Nie wstrząsać fiolki.

Fiolki 0,5 ml i 1 ml zawierają nadmiar, co pozwala na pobranie odpowiednio 50 mg lub 100 mg produktu.

W celu podania, usunąć ruchomą część kapsla z fiolki i oczyścić korek gumowy 70% etanolem lub podobnym środkiem. Wprowadzić igłę do fiolki i nabrać do strzykawki odpowiednią objętość roztworu.

Roztwór paliwizumabu do wstrzykiwań nie zawiera środka konserwującego, przeznaczony jest do jednorazowego podania i należy go podać bezpośrednio po pobraniu dawki do strzykawki.

Wszystkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/117/003

EU/1/99/117/004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 13 sierpnia 1999 r.

Data przedłużenia pozwolenia: 13 sierpnia 2009 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.