

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SYNAGİS 50 mg IM Enjeksiyon İçin Liyofilize Toz İçeren Flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Her bir flakon 50 mg palivizumab içerir ve önerildiği gibi sulandırıldığında 100 mg/ml palivizumab elde edilir.

Her kutuda, beher flakon için 1 ml steril enjeksiyonluk su Ph.Eur. içeren 1 adet çözücü ampul bulunur.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk solüsyon için liyofilize toz ve çözücü

SYNAGİS tozu: Berrak, renksiz tip I cam flakon, kauçuk tıpa; metal kapak.

Enjeksiyonluk Su: 1 ml, renksiz tip I cam ampul

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

SYNAGİS, yüksek respiratuvar sinsisyal (RSV) hastalığı riski taşıyan pediyatrik hastalarda virüs (RSV)'ün neden olduğu hastaneye yatışı gerektiren ciddi alt solunum yolu hastalığının önlenmesinde endikedir.

- ❖ Gestasyon yaşı 35 hafta veya daha az olan yenidoğanlar ve RSV sezonunda 6 aydan küçük olan bebekler
- ❖ Son 6 ayda bronkopulmoner displazi tedavisi olan ve 2 yaşından küçük olan çocuklar
- ❖ Hemodinamik olarak ciddi konjenital kalp hastalığı olan ve 2 yaşından küçük çocuklar

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

SYNAGİS'in önerilen dozu vücut ağırlığına göre 15 mg/kg'dır. Toplumdaki RSV risk sezonu boyunca ayda bir uygulanmalıdır. Mümkün olduğunda, ilk doz, RSV sezonu başlamadan önce uygulanmalıdır ve takip eden dozlar RSV sezonu boyunca aylık olarak uygulanmalıdır. SYNAGİS'in RSV sezonu boyunca kg başına 15 mg haricindeki dozlarda veya ayda bir uygulamadan farklı dozlamalarda etkililiği belirlenmemiştir.

Ilıman iklimlerde, RSV sezonu tipik olarak sonbahar aylarında başlar ve ilkbaharda sona erer. Bununla birlikte yaz sırasında da kaydedilen vakalar olmuştur. Reinfeksiyon riskinden korunmak için, SYNAGİS uygulanan RSV ile enfekte çocuklara, RSV sezonu boyunca, her ay SYNAGİS uygulanmasına devam edilmelidir.

Palivizumab ile yapılan faz III pivot klinik çalışmalar dahil edinilen deneyimin çoğu, bir sezonda uygulanan beş dozla elde edilmiştir (bkz. bölüm 5.1). Beş dozun üzerindeki uygulamalara dair kısıtlı da olsa veriler mevcuttur; bununla birlikte beş dozun üzerindeki uygulamalardan elde edilen yarar tespit edilmemiştir (bkz. bölüm 4.8 ve 5.1).

Yeniden hastaneye yatırma riskini azaltmak amacıyla, RSV hastalığı sebebiyle hastaneye yatırılmış ve palivizumab verilen çocuklara RSV sezonu boyunca aylık palivizumab dozları verilmesine devam edilmesi önerilir.

Kardiyak bypass ameliyatı olacak çocuklarda, palivizumabın yeterli serum düzeylerini sağlamak için, ameliyat sonrası stabil olur olmaz 15 mg/kg dozunda palivizumab enjeksiyonunun uygulanması önerilmektedir. RSV hastalığı bakımından yüksek risk taşıyan çocuklarda takip eden dozlar, RSV sezonu sonuna kadar aylık olarak uygulanmaya devam edilmelidir (bkz. bölüm 5.2).

Uygulama şekli

Kullanım için hazır hale getirilmiş SYNAGİS sadece intramüsküler enjeksiyon olarak uygulanır.

SYNAGİS tercihen uyluğun anterolateral yanına intramüsküler yoldan ayda bir kere 15 mg/kg dozunda verilmelidir. Gluteal kas rutin enjeksiyon yeri olarak kullanılmamalıdır çünkü siyatik sinire hasar verme riski vardır. Enjeksiyon, standart aseptik teknik kullanılarak uygulanmalıdır.

Bir aylık aralıklarla uygulanacak Palivizumab hacmi (mL olarak ifade edilen) =
[kg cinsinden hasta ağırlığı] x 0.15

SYNAGİS için doğru hacmin sulandırıldığından emin olmak için, bkz. bölüm 6.6.

1 ml'nin üzerinde olan enjeksiyon hacimleri, bölünmüş dozlar halinde uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde kullanımı için yeterli veri yoktur.

Pediyatrik Popülasyon:

SYNAGİS, doğum yaşı 35 hafta veya daha az olan yenidoğanlar ve RSV sezonunda 6 aydan küçük olan bebekler, son 6 ayda kronik akciğer hastalığı tedavisi olan ve 2 yaşından küçük olan çocuklar, hemodinamik olarak ciddi doğumsal kalp hastalığı olan ve 2 yaşından küçük çocuklarda kullanılmaktadır.

Geriyatrik Popülasyon:

Geçerli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Palivizumab daha önce palivizumaba veya ilacın içerdiği maddelerden birine (bakınız bölüm 6.1) karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. SYNAGİS ayrıca, diğer insan monoklonal antikörlere karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda da kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Palivizumab uygulamasını takiben çok seyrek olarak, anafilaksi ve anafilaktik şok dahil alerjik reaksiyonlar kaydedilmiştir. Bazı durumlarda, ölümcül vakalar kaydedilmiştir (bakınız bölüm 4.8).

Palivizumab uygulamasını takiben hemen kullanılmak üzere anafilaksi ve anafilaktik şok dahil ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tedavisi için gerekli ilaçlar hazır bulundurulmalıdır.

Eğer ciddi bir aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşursa, Palivizumab tedavisine son verilmelidir. Bu popülasyona uygulanan diğer ajanlar gibi, daha hafif aşırı duyarlılık reaksiyonu ortaya çıkarsa, Palivizumab tekrar uygulandığında önlem alınmalıdır.

Palivizumab yalnızca intramüsküler kullanım içindir. Her intramüsküler enjeksiyonda olduğu gibi, Palivizumab trombositopeni veya başka bir koagülasyon bozukluğu olan hastalarda dikkatle uygulanmalıdır.

Sonraki RSV sezonu boyunca ikinci tedavi kürü olarak hastalara uygulandığında palivizumabın etkililiği, bu amaçla gerçekleştirilen bir çalışmada resmi olarak araştırılmamıştır. Hastaların palivizumab ile tedavi edildiği sezonu takip eden sezonda artan olası RSV enfeksiyonu riski, bu amacı taşıyan çalışmalarla tamamen ortadan kaldırılmamıştır.

Palivizumab'ın oluşmuş RSV hastalığında güvenliliği ve etkililiği gösterilmemiştir.

Orta şiddette veya ciddi seyreden ateşli (febril) hastalığın akut enfeksiyonu, hekim Palivizumab'ın kullanımının askıya alınmasının daha büyük bir risk taşıdığını düşünmediği sürece, Palivizumab kullanımının ertelenmesini gerektirir. Hafif üst solunum yolu enfeksiyonu gibi hafif bir ateşli (febril) hastalık, Palivizumab uygulanmasını daha sonraki bir tarihe ertelemek için genellikle bir neden teşkil etmez.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İlaç - ilaç etkileşim çalışmaları yapılmamıştır ve bu konuda bugüne kadar bir rapor bildirilmemiştir. Prematüre bronkopulmoner displazili pediatrik popülasyonlardaki faz III IMPact – RSV çalışmasında, plasebo ve Palivizumab gruplarında rutin çocukluk aşıları, grip (influenza) aşısı, bronkodilatörler veya kortikosteroidler kullanan hastaların oranları benzerdir ve bu ajanları kullanan hastalar arasında advers reaksiyonlarda sabit aralıklarla artan artış gözlenmemiştir.

Monoklonal antikor RSV için spesifik olduğundan, Palivizumab'ın, aşılarla immün yanıtta etkileşimi beklenmemektedir.

Palivizumab, bazı antijen belirleme bazlı tayinler gibi immün bazlı RSV tanı testleri ile etkileşim gösterebilir. Ayrıca, palivizumab hücre kültüründe virüs replikasyonunu inhibe eder ve bu nedenle viral kültür tayinleri ile etkileşim gösterebilir. Palivizumab, ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu bazlı tayinler ile etkileşim göstermez. Miktar tayini girişimi yalancı negatif RSV test sonuçlarına neden olabilir. Bu nedenle elde edildiğinde tanı test sonuçları tıbbi kararlara rehberlik etmesi açısından klinik bulgularla birlikte kullanılmalıdır.

4.6 Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Geçerli değildir.

Gebelik dönemi

SYNAGİS erişkinlerde kullanım için endike değildir. Hayvanlarda üreme çalışmaları yapılmamıştır. SYNAGİS'in gebe kadınlara verildiğinde fetusta hasara neden olup olmadığı veya üreme kapasitesini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

Laktasyon dönemi

Geçerli değildir.

Üreme Yeteneği/ Fertilite

Yeterli veri yoktur.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Erişkinlerde kullanım için endike olmadığından, geçerli değildir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti:

Pediyatrik profilaksi çalışmalarında bildirilen yan etkiler plasebo ve palivizumab gruplarında benzerdir. Yan etkilerin büyük çoğunluğu geçici, hafif ile orta şiddettedir.

Prematüre ve bronkopulmoner displazili pediyatrik popülasyonlarda yürütülen profilaksi çalışmalarında vücut sistemi bazında veya çocukların alt gruplarında klinik kategori, cinsiyet, yaş, gestasyon yaşı, ülke, ırk/etnik köken veya dörtte birlik serum palivizumab konsantrasyonu bazında yan etkilerde medikal olarak önemli farklar gözlenmemiştir. Aktif RSV enfeksiyonu olmayan çocuklar ile RSV nedeniyle hastaneye yatması gereken çocuklar arasında güvenlik profili açısından önemli bir fark gözlenmemiştir. Yan etkiler nedeniyle

palivizumab tedavisinin sürekli olarak kesilmesi yaygın değildir (%0.2). Görülen ölüm vakaları, plasebo ve palivizumab grupları arasında dengeli dağılıma sahiptir ve ilaçla ilgili değildir.

Konjenital kalp hastalığı çalışmasında vücut sistemi bazında veya çocukların alt gruplarında kardiyak kategori (siyatonik ve asiyatonik) bazında yan etkilerde medikal olarak önemli farklar gözlenmemiştir. Palivizumab ile ilgili olarak ciddi yan etkiler raporlanmamıştır. Planlanmış olarak sınıflandırılan kalp ameliyatı insidansı, planandan önce yapılması gerekenler ve acil yapılması gerekenlere göre gruplar arasında dengededir. Palivizumab grubundaki 2 hastada ve plasebo grubundaki 4 hastada RSV enfeksiyonu ile bağlantılı ölümler görülmüştür ve ilaçla ilgili değildir.

Yan etkilerin listesi:

Klinik ve laboratuvar ortamında palivizumab ile nedensel olarak ilgili olası yan etkiler, prematüre ve bronkopulmoner displazili pedyatrik hastalar ve konjenital kalp hastalığı olan hastalarda yürütülen çalışmalarda, sistem organ sınıfı ve sıklık (Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor), şeklinde gösterilmiştir (bkz Tablo 1).

Pazarlama sonrası gözlem ile tanımlanan yan etkiler, belirsiz boyutlu bir popülasyondan gönüllü olarak rapor edilmiştir; bunların sıklığını güvenilir şekilde hesaplamak veya palivizumaba maruz kalmayla ilgili nedensel bir ilişki belirlemek her zaman mümkün olmamıştır. Aşağıdaki tabloda belirtildiği gibi bu yan etkilerin sıklığı, iki ruhsatlandırma klinik çalışmasının güvenilirlik verileri kullanılarak hesaplanmıştır. Bu çalışmalarda olayların insidansı, palivizumab ve plasebo grupları arasında bir fark göstermemiştir ve olaylar ilaçla ilgili değildir.

Tablo 1. Pedyatrik hastalarda klinik çalışmalarda* ve pazarlama sonrası raporlardaki istenmeyen etkiler		
MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	İstenmeyen Etkiler
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	Trombositopeni [#]
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Bilinmiyor	Anafilaksi, anafilaktik şok (bazı vakalarda ölümcül durumlar bildirilmiştir.) [#]
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	Konvülsiyonlar [#]
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	Yaygın	Apne [#]
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Çok yaygın	Döküntü
	Yaygın olmayan	Ürtiker [#]
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın	Pireksi (ateş)
	Yaygın	Enjeksiyon yeri reaksiyonu

* Tüm çalışma tanımı için, bkz Bölüm 5.1 Klinik Çalışmalar

#Pazarlama sonrası araştırmalarında tanımlanan advers etkiler

Pazarlama sonrası deneyim:

Pazarlama sonrası, 1998 ile 2002 yılları arasında dört RSV sezonunu kapsayan palivizumab tedavisi sırasında bildirilen ciddi spontan yan etkiler değerlendirilmiştir. Bir sezon boyunca endikasyona uygun şekilde palivizumab uygulanan hastalardan toplamda 1291 adet ciddi bildirim alınmıştır. Bu bildirimlerden sadece 22 tanesinde, yan etkiler, altıncı veya daha fazla sayıdaki dozdan sonra ortaya çıkmıştır (altıncı dozdan sonra 15, yedinci dozdan sonra 6 ve sekizinci dozdan sonra 1 bildirim). Bu yan etkiler, nitelik olarak başlangıçtaki beş dozdan sonra görülenlerle benzerdir.

Palivizumab tedavi şeması ve advers olayları bir hasta uyum kayıt sistemi çerçevesinde 1998 ve 2000 yılları arasında yaklaşık 20 000 bebekten oluşan bir grupta izlenmiştir. Bu gruptan 1250 bebeğe 6 enjeksiyon, 183 bebeğe 7 enjeksiyon ve 27 bebeğe 8 veya 9 enjeksiyon yapılmıştır. Bu kayıtlarda altıncı veya daha fazla dozdan sonra hastalarda gözlemlenen advers olaylar nitelik ve sıklık olarak ilk beş dozdan sonra gözlemlenenlerle benzerdir.

İmmunogenesite:

IMPact-RSV çalışmasında, ilk tedaviden sonra hastaların yaklaşık %1'inde palivizumaba karşı antikor oluştuğu görülmüştür. Geçici ve düşük titreli olan bu durum tedavinin devam etmesine rağmen çözülmüştür (ilk ve ikinci sezonda). İkinci sezonda (ilk sezon sırasındaki 2 titre dahil) 55/56 bebekte tespit edilmemiştir. Konjenital kalp hastalığı çalışmasında immünojenisite çalışılmamıştır.

Palivizumaba yönelik antikor, dört ilave çalışmada 4337 hastada (bronkopulmoner displazisi veya hemodinamik açıdan anlamlı kongenital kalp hastalığına sahip olan ve gebeliğin 35. haftasında veya daha erken doğan ve 6 aylık veya daha küçük veya 24 aylık veya daha küçük çocuklar çalışmaya dahil edilmiştir) değerlendirilmiştir ve çalışmanın farklı zaman noktalarında hastaların %0 – 1.5'inde gözlenmiştir. Antikor varlığı ve advers olaylar arasında gözlemlenen bir bağlantı yoktur. Bu nedenle, anti ilaç antikor yanıtları klinik açıdan ilgili görülmemektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr, e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda üç çocuğa 15 mg/kg'dan daha fazla yüksek doz uygulanmıştır. Bu dozlar 20.25 mg/kg, 21.1 mg/kg ve 22.27 mg/kg'dır. Bu uygulamalar sonucunda herhangi bir medikal bulguya rastlanmamıştır.

Pazarlama sonrası deneyimlerde; 85 mg/kg'a kadar doz aşımı bildirilmiştir ve bazı olgularda bildirilen advers etkiler 15 mg/kg ile gözlemlenen advers etkilerden farklılık göstermemiştir(Bakınız Bölüm 4.8). Doz aşımı durumunda, hastanın belirti ve semptomlar açısından izlenmesi ve hemen uygun semptomatik tedavinin başlatılması tavsiye edilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik Özellikleri

Farmakoterapötik Grup: Spesifik İmmünoglobulinler

ATC Kodu: J06BB16

Palivizumab, respiratuvar sinsisyal virüsün (RSV) F proteininin A antijenik bölümündeki bir epitopa yönelik olarak rekombinant DNA teknolojisiyle üretilmiş hümanize bir IgG₁ monoklonal antikordur. Bu humanize monoklonal antikor insan (%95) ve mürin (%5) amino asit sekanslarının bir bileşimidir. RSV'nin her iki alt tipi olan A ve B suşlarına karşı güçlü nötralizan ve füzyon inhibitörü aktiviteye sahiptir. Palivizumab iki ağır ve iki hafif zincirden oluşur ve ortalama molekül ağırlığı yaklaşık 148,000 daltondur.

Etki Mekanizması

Palivizumab RSV'ye karşı nötralize edici ve füzyonu inhibe edici aktivite gösterir. Bu aktiviteler, laboratuvar deneylerinde RSV replikasyonunu inhibe etmektedir. Laboratuvar çalışmalarında dirençli RSV suşları izole edilebilmekle birlikte klinik RSV izolatlarından oluşan panelin tümü palivizumab tarafından nötralize edilmiştir. Yaklaşık 30 µg/ml'lik palivizumab serum konsantrasyonlarının, pamuk sıçanı modelinde pulmoner RSV replikasyonunu %99 azalttığı gösterilmiştir.

SYNAGİS'in etkin maddesi palivizumabın *in vivo* nötralize edici aktivitesi, RSV hastalığı nedeni ile trakeal yoldan entübe edilmiş 35 pedyatrik hastada yapılan randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Bu hastalarda, palivizumab, alt solunum yollarındaki RSV miktarını kontrol hastaları ile karşılaştırıldığında anlamlı ölçüde azaltmıştır.

Antiviral aktiviteye ilişkin *in vitro* çalışmalar:

Palivizumabın antiviral aktivitesi, mikronötralizasyon tayininde değerlendirilmiş olup, bu tayinde antikorun artan konsantrasyonları, insan epitel hücreleri HEp-2 eklenmesinden önce RSV ile inkübe edilmiştir. 4-5 gün boyunca inkübasyon sonrasında, RSV antijeni enzime bağlı immunosorbent tayininde (ELISA) ölçülmüştür. Nötralizasyon titresi (%50 etkili konsantrasyon [EC50]), tedavi edilmemiş virüsle enfekte hücrelerle karşılaştırıldığında RSV antijeninin belirlenmesini %50 azaltmak için gerekli olan antikor konsantrasyonu olarak ifade edilir. Palivizumab, klinik RSV A ve RSV B izolatlarına karşı sırasıyla 0.65 mikrogram/ml (ortalama [standart sapma] = 0.75 [0.53] mikrogram/ml; n=69, aralık 0.07-2.89 mikrogram/ml) ve 0.28 mikrogram/ml'lik (ortalama [standart sapma] = 0.35 [0.23] mikrogram/ml; n=35, aralık 0.03-0.88 mikrogram/ml) medyan EC50 değerleri göstermiştir. Test edilen klinik RSV izolatlarının çoğunluğu (n=96) Birleşik Devletlerdeki deneklerden alınmıştır.

Direnç:

Palivizumab, 262 ila 275 amino asitlerini saran antijenik saha II veya A antijenik saha olarak atıf yapılan olgun RSV F proteininin ekstraselüler domainindeki oldukça korunmuş bir alana bağlanır. İmmunoprolifaksida başarısız olan 123 çocuktan alınan 126 klinik izolatın genotipik analizinde, palivizumaba direnç gösteren tüm RSV mutantlarının (n=8), F proteininin bu bölgesinde amino asit değişiklikleri içerdiği gösterilmiştir. RSV F proteininin A antijenik sahasının dışında hiçbir polimorfik veya polimorfik olmayan sekans varyansının, palivizumab ile nötralizasyona dirençli RSV vermediği gösterilmiştir. Bu 8 klinik RSV izolatında en az bir

palivizumaba direnç bağlantılı substitüsyon N262D, K272E/Q veya S275F/L tanınmış olup, bu durum bu hastalarda %6.3 sıklıkta direnç bağlantılı mutasyon kombinasyonu vermiştir. Klinik bulgulara ilişkin değerlendirme, RSV alt solunum yolu hastalığı geliştiren ve palivizumab immunoprofilaksi alan çocuklar arasında A antijenik saha sekans değişiklikleri ve RSV hastalık şiddeti arasında bir bağlantı ortaya çıkarmamıştır. İmmunoprofilaksi almamış deneklerinden alınan 254 klinik RSV izolatının analizi, 2'inde palivizumab direnç bağlantılı substitüsyon (1'i N262S ve 1'i S275F ile) ortaya çıkarmış olup, %0.79'lık direnç bağlantılı mutasyon sıklığı vermiştir.

Klinik çalışmalar

RSV hastalığı profilaksisine ilişkin plasebo kontrollü bir çalışmada (IMpact-RSV çalışması) 1502 yüksek riskli çocuk (1002 SYNAGİS; 500 plasebo), 5 ay süreyle aylık 15 mg/kg dozunda palivizumab almış ve RSV ile ilgili hospitalizasyon insidansında %55 azalma olmuştur ($p \leq 0.001$). RSV hospitalizasyonu oranı plasebo grubunda %10.6 olmuştur. Buna göre, mutlak risk azalması %5.8 olup bu da bir hospitalizasyonu önlemek için gereken tedavi sayısının 17 olması anlamına gelmektedir. Palivizumab profilaksisine rağmen hospitalize edilen çocuklarda RSV hastalığının şiddeti, 100 çocuk başına YBÜ'de kalma süresi ve 100 çocuk başına mekanik ventilasyon günleri açısından etkilenmemiştir.

İkinci bir RSV sezonu için verilen palivizumabın güvenliliğini incelemek amacıyla iki ayrı çalışmaya toplam 222 çocuk alınmıştır. Yüz üç (103) çocuğa ilk kez aylık palivizumab enjeksiyonları uygulanırken 119 çocuk iki ardışık sezonda palivizumab almıştır. Her iki çalışmada da gruplar arasında immünojenisite yönünden fark gözlemlenmemiştir. Ancak, bu amaçla yapılan bir çalışmada, izleyen bir RSV sezonunda ikinci tedavi kürünü alan hastalara uygulanan palivizumabın etkinliği resmi olarak araştırılmadığından, bu verilerin etkinlik açısından anlamı bilinmemektedir.

Tek bir RSV sezonu içinde 7 doz palivizumab uygulanmasından sonra farmakokinetik, güvenlilik ve immünojenisiteyi değerlendirmek için tasarlanan açık etiketli prospektif çalışmada farmakokinetik veriler, çalışmaya alınan 18 çocuğun tümünde yeterli ortalama palivizumab düzeylerine ulaşıldığını göstermiştir. Bir çocukta ikinci palivizumab dozundan sonra geçici olarak düşük antipalivizumab antikoru düzeyleri gözlemlenmiş, bu da beşinci ve yedinci dozda saptanamayan düzeylere inmiştir.

Hemodinamik açıdan anlamlı konjenital kalp hastalığı olan ≤ 24 aylık 1287 hastada yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada (639 SYNAGİS; 648 plasebo) 5 adet aylık 15 mg/kg SYNAGİS dozu RSV hospitalizasyonu insidansı %45 azalma göstermiştir ($p=0.003$) (konjenital kalp hastalığı çalışması). Gruplarda siyanotik ve asiyanotik hastalar dengeli dağılmaktadır. RSV hospitalizasyonlarının oranı plasebo grubunda %9.7 ve SYNAGİS grubunda %5.3 olmuştur. Sekonder etkililik sonlanım noktaları, 100 çocuk başına, toplam RSV hospitalizasyonu günlerinde (%56 azalma, $p=0.003$) ve oksijen desteğinin artırıldığı toplam RSV günlerinde (%73 azalma, $p=0.014$) plaseboyla karşılaştırıldığında SYNAGİS grubunda anlamlı azalmalar olduğunu göstermiştir.

Hemodinamik açıdan anlamlı kongenital kalp hastalığına sahip olan küçük çocuklarda retrospektif bir gözlemsel çalışma gerçekleştirilmiş olup, bu çalışmada yaşa, kardiyak lezyon türüne ve önceki düzeltici ameliyata göre SYNAGİS profilaksi alan (1009) ve almayan (1009) hastalarda primer ciddi advers olayların meydana gelmesi karşılaştırılmıştır. Aritmi ve ölüm önlenebilir ciddi advers olaylarının (PSAE) insidansı, profilaksi alan ve almayan çocuklarda benzerdir. Enfeksiyon önlenebilir ciddi advers olaylarının (PSAE) insidansı, profilaksi

almayan hastalarla karşılaştırıldığında profilaksi alan hastalarda daha düşüktü. Çalışmanın sonuçları, profilaksi almayan çocuklarla karşılaştırıldığında profilaksi alan hemodinamik açıdan anlamlı konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda SYNAGİS ile ilişkili artan ciddi enfeksiyon, ciddi aritmi veya ölüm riski göstermemiştir.

5.2. Farmakokinetik Özellikleri

Genel Özellikler

Emilim:

Prematüre ve bronkopulmoner displazili pediatrik popülasyonla yapılan profilaktik çalışmalarda, ilk enjeksiyondan sonra aylık 15 mg/kg dozundaki intramüsküler enjeksiyonlarla ortalama 30 gün süreyle, serumda yaklaşık 40 mikrogram/ml'lik ilaç konsantrasyonları elde edilmiştir. Bu konsantrasyonlar ikinci enjeksiyondan sonra yaklaşık 60 mikrogram/ml ve üçüncü ile dördüncü enjeksiyondan sonra yaklaşık 70 mikrogram/ml'dir.

Konjenital kalp hastalığı çalışmasından, ilk enjeksiyondan sonra aylık 15 mg/kg dozundaki intramüsküler enjeksiyonlarla ortalama 30 gün süreyle, serumda yaklaşık 55 mikrogram/ml'lik ve dördüncü enjeksiyondan sonra yaklaşık 70 mikrogram/ml'lik ilaç konsantrasyonları elde edilmiştir.

Pediatrik hastalarda ikinci sezonda verilen palivizumab ile ilk ve dördüncü enjeksiyonları takiben ortalama serum konsantrasyonları sırasıyla 60 mikrogram/mL ve 90 mikrogram/mL'dir.

Hemodinamik olarak anlamlı konjenital kalp hastalığı (CHD) bulunan ve yaşları 24 ay veya daha küçük olan, palivizumab verilmiş ve açık kalp cerrahisi için kardiyopulmoner baypas uygulanmış olan 139 pediatrik hastada, ortalama serum palivizumab konsantrasyonu kardiyak baypastan önce ortalama 100 mikrogram/ml'dir ve baypastan sonra ortalama 40 mikrogram/ml'ye inmiştir.

Tek bir RSV mevsimi içinde 7 doz palivizumab uygulanmasından sonra farmakokinetik, emniyet ve immünojenisiteyi değerlendirmek için tasarlanmış olan bir prospektif faz II, açık çalışmaya katılan 18 çocuğun tümünde yeterli ortalama palivizumab düzeylerine ulaşıldığı gösterilmiştir.

Dağılım:

Erişkin gönüllülerde yapılan çalışmalarda Palivizumab ortalama 57 ml/kg dağılım hacmine sahiptir. Bu yönden insan IgG₁ antikoruna benzeyen bir farmakokinetik profile sahiptir.

Biyotransformasyon:

Metabolizma değerlendirilmemiştir.

Eliminasyon:

Erişkin gönüllülerde yapılan çalışmalarda Palivizumab ortalama 18 gün yarılanma ömrüne sahiptir. Bu yönden insan IgG₁ antikoruna benzeyen bir farmakokinetik profile sahiptir.

Prematüre ve bronkopulmoner displazili pedyatrik popülasyonla yapılan profilaktik çalışmalarda, Palivizumab'ın ortalama yarılanma ömrü 20 gündür.

Doğrusallık /Doğrusal Olmayan Durum:

Palivizumab'ın farmakokinetiklerinin, serum konsantrasyonu zaman eğrisi altında kalan ortalama alan ve doz arasında doğrusal bir ilişki gösterdiği görünmektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sinomolgus maymunları (maksimum doz 30 mg/kg), tavşanlar (maksimum doz 50 mg/kg) ve sıçanlarda (maksimum doz 840 mg/kg) tek doz toksikoloji çalışmaları yapılmıştır. Anlamlı bulgular gözlemlenmemiştir.

Kemirgenlerde yapılan çalışmalarda seçilmiş deneysel koşullar altında palivizumab varlığında RSV replikasyonunda artış veya RSV ile indüklenen patoloji veya kaçan virüs mutantlarının oluşmasına ilişkin göstergeler bulunmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Toz:

Histidin

Glisin

Mannitol

Solvent:

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

SYNAGİS, Enjeksiyonluk Su Ph. Eur. dışında başka bir çözelti veya ilaçla karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Toz ve çözücü: 36 ay

Çözelti hazırlandıktan sonra 3 saat içinde uygulanmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında 2 °C – 8 °C'de orjinal ambalajında saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır. Son kullanma tarihini geçen ürünler kullanılmamalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

SYNAGİS Flakonu: 4 ml, berrak, renksiz tip I cam flakon, kauçuk tıpa; metal kapak.
Enjeksiyonluk Su: 1 ml, renksiz tip I cam ampul

Her kutuda bir SYNAGİS toz flakonu ve bir ampul Enjeksiyonluk Su bulunur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

SYNAGİS, Steril Enjeksiyonluk Su hariç başka bir ilaçla veya dilüentle karıştırılmamalıdır.

Enfeksiyon hastalıklarının bulaşmasını önlemek için, steril tek kullanımlık enjektör ve iğneler kullanılmalıdır. Kullanılmış enjektör ve iğneleri tekrar kullanmayınız.

Rekonstitüsyon için, flakon kapağının üst kısmını çıkartıp, lastik tıpayı %70'lik etanol ile temizleyiniz.

50 mg flakona yavaşca, 1.0 ml steril enjeksiyonluk su içeren çözücü ampulden 0.6 ml'yi enjektör ile ilave ediniz. Köpük oluşmasını önlemek için flakonu yavaşca 30 saniye döndürünüz. FLAKONU ÇALKALAMAYINIZ.

Kullanıma hazırlanmış SYNAGİS solüsyon berraklaşana kadar, oda sıcaklığında en az 20 dakika bekletilmelidir.

Palivizumab'ın tek kullanımlık flakonu koruyucu madde içermez ve kullanıma hazırlandıktan (rekonstitüsyondan) sonra 3 saat içinde uygulanmalıdır.

Kullanım için hazır hale getirilmiş solüsyon berrak veya hafif opak görünümündedir.

Tek kullanımlık flakon, kullanılmayan kısmı atınız.

Önerildiği şekilde sulandırıldığında, nihai konsantrasyon 100 mg/ml'dir.

7. RUHSAT SAHİBİ

AbbVie Tıbbi İlaçlar Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi
Saray Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad.
No:2 Akkom Ofis Park, Kelif Plaza 3. Blok
Kat:16-17 34768 Ümraniye/İstanbul

Tel: 0216 6360600

Faks: 0216 4250969

8. RUHSAT NUMARASI

134/41

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

15.10.2012

10. KÜB'ÜN REVİZYON TARİHİ