

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜN ADI

SYNAGİS 100 mg/1,0 mL IM enjeksiyonluk çözelti içeren flakon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir 1 mL'lik flakon, 100 mg palivizumab* içermektedir.

*Palivizumab, rekombinant DNA teknolojisi ile fare miyeloma konak hücrelerinde üretilen bir humanize monoklonal antikordur.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.
Çözelti, berrak veya hafif opalesandır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

SYNAGİS, yüksek respiratuar 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 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 korumak 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:

SYNAGİS sadece intramusküler enjeksiyon olarak uygulanır.

SYNAGİS tercihen uyluğun anterolateral yanına intramusküler yoldan ayda bir defa 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) × 0,15

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

SYNAGİS enjeksiyonluk çözelti, kullanıma hazır formülasyondur. Özel kullanım gerekliliklerine dair talimatlar için Bölüm 6.6'ya bakınız.

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 2 yaşından küçük çocuklarda kullanılmaktadır.

Geriyatrik Popülasyon:

Geçerli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

SYNAGİS, daha önce palivizumaba veya ilacın içerdiği maddelerden birine (bkz. Bölüm 6.1) karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. SYNAGİS ayrıca, diğer insan monoklonal antikorlara 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 (bkz. 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.

Orta şiddette veya ciddi seyreden akut enfeksiyon veya ateşli (febril) hastalık, hekim palivizumabın 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.

Palivizumab yalnızca intramusküler kullanım içindir. Her intramusküler 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.

İzlenebilirlik

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için, uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

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 ve bronkopulmoner displazili pediatrik popülasyonlardaki faz III IMPact – RSV çalışmasında, plasebo ve palivizumab gruplarında rutin çocukluk aşılı, 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, palivizumabın, aşılara immün yanıtta etkileşimi beklenmemektedir.

Palivizumab, bazı antijen belirleme bazlı taysinler gibi immün bazlı RSV tanı testleri ile etkileşim gösterebilir. Ayrıca, palivizumab hücre kültüründeki virüs replikasyonunu inhibe eder ve bu nedenle viral kültür taysinleri 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Veri yoktur.

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

Veri yoktur.

Üreme Yeteneği/ Fertilitite

Yeterli veri yoktur.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Erişkinlerde kullanım için endike olmadığından, geçerli değildir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Palivizumab ile meydana gelen en ciddi advers reaksiyonlar anafilaksi ve diğer akut aşırı hassasiyet reaksiyonlarıdır. Palivizumab ile meydana gelen yaygın advers reaksiyonlar, ateş, döküntü ve enjeksiyon yeri reaksiyonudur.

Advers reaksiyonların tablo şeklinde listesi

Klinik ve laboratuvar ortamında palivizumab ile nedensel olarak ilgili olası advers reaksiyonlar, prematüre ve bronkopulmoner displazili pediyatrik hastalar ve pediyatrik konjenital kalp hastalığı (KKH) 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 advers reaksiyonlar, 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 advers ilaç reaksiyonlarının sıklığı, iki ruhsatlandırma klinik çalışmasının güvenlilik verileri kullanılarak hesaplanmıştır. Bu çalışmalarda bu reaksiyonların insidansı, palivizumab ve plasebo grupları arasında bir fark göstermemiştir ve reaksiyonlar ilaçla ilgili değildir.

Tablo 1. Pedyatrik hastalarda klinik çalışmalarda* ve pazarlama-sonrası raporlardaki istenmeyen etkiler		
MedDRA sistem organ sınıfı	Sıklık	Advers İlaç Reaksiyonları
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	Konvülsiyon [#]
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	Yaygın	Apne [#]
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Çok yaygın Yaygın olmayan	Döküntü Ürtiker [#]
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın Yaygın	Pireksi (ateş) Enjeksiyon yeri reaksiyonu

* Çalışmanın tam tanımı için, bkz. Bölüm 5.1 Klinik çalışmalar

Pazarlama sonrası gözetimde tanımlanan advers reaksiyonlar

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Pazarlama sonrası deneyim

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

Palivizumab tedavi şeması ve advers reaksiyonları 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 reaksiyonlar nitelik ve sıklık olarak ilk beş dozdan sonra gözlemlenenlerle benzerdir.

Gözlemsel, pazarlama sonrası veri tabanı çalışmasında, palivizumab alan prematüre bebeklerde astım sıklığında küçük bir artış gözlenmiştir; fakat neden sonuç ilişkisi tespit edilmemiştir.

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 (TUFAM)'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 reaksiyonlar 15 mg/kg ile gözlemlenen advers reaksiyonlardan farklılık göstermemiştir (bkz. 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 Özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için antienfektifler, spesifik immünoglobülinler
ATC Kodu: J06BB16

Palivizumab, respiratuvar sinsisyal virüs (RSV) füzyon proteininin A antijenik bölümündeki bir epitopa yönelik olarak rekombinant DNA teknolojisiyle üretilmiş humanize bir IgG_{1k} monoklonal antikordur. Bu humanize monoklonal antikor insan (%95) ve mürin (%5) antikor sekanslarının bir bileşimidir. RSV'nin her iki alt tipi olan A ve B suşlarına karşı güçlü nötralizan ve füzyon inhibitörü aktiviteye sahiptir.

Yaklaşık 30 mcg/mL'lik palivizumab serum konsantrasyonlarının, pamuk sıçanı modelinde pulmoner RSV replikasyonunu %99 azalttığı gösterilmiştir.

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 hastalardan 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. İmmunoprofilaksiste 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 hastalardan alınan 254 klinik RSV izolatının analizi, 2'sinde palivizumab direnç bağlantılı substitüsyon (1'i N262D ve 1'i S275F ile) ortaya çıkarmış olup, %0,79'lık direnç bağlantılı mutasyon sıklığı vermiştir.

İmmünojenisite

Palivizumaba karşı antikor, IMPact-RSV çalışmasında, ilk terapi kürü sırasında hastaların yaklaşık %1'inde gözlenmiştir. Bu geçici, düşük titreli idi, sürekli kullanıma (ilk ve ikinci sezon) karşın iyileşti ve ikinci sezon sırasında, 56 infanttan 55'inde (ilk sezon sırasında titreleri olan 2'si dahil) saptanamadı. İmmünojenisite, konjenital kalp hastalığı çalışmasında araştırılmamıştır. Palivizumaba karşı antikor, 4337 hastadaki (bu çalışmalara, gestasyonun 35. haftasında veya daha önce doğan, ve 6 aylık veya daha küçük çocuklar veya 24 aylık veya daha küçük olan ve bronkopulmoner displazisi olan, veya hemodinamik açıdan anlamlı konjenital kalp hastalığı olan çocuklar dahil edilmiştir) dört ilave çalışmada değerlendirilmiştir ve farklı çalışma zaman noktalarında, hastaların %0-%1,5'inde gözlenmiştir. Antikorum varlığı ve advers olaylar arasında bir ilişki gözlenmemiştir. Bu nedenle, anti-ilaç antikor (ADA) yanıtlarının, klinik önem taşımadığı düşünülmektedir.

Liyofilize palivizumab kullanılan 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= <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 yoğun bakım ünitesinde (YBÜ'de) kalma süresi ve 100 çocuk başına mekanik ventilasyon günleri açısından etkilenmemiştir.

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

Tek bir RSV sezonu içinde 7 doz palivizumab uygulanmasından sonraki 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 antikor düzeyleri gözlemlenmiş; bu da beşinci ve yedinci dozda saptanamayan düzeylere inmiştir.

Hemodinamik açıdan anlamlı konjenital kalp hastalığı olan, ≤ 24 aylık 1.287 hastada yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada (639 SYNAGİS; 648 plasebo), 5 aylık 15 mg/kg SYNAGİS dozu, RSV hospitalizasyonu insidansında %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 konjenital kalp hastalığına sahip olan küçük çocuklarda retrospektif bir gözlemsel çalışma gerçekleştirilmiş olup, bu çalışmada yaşa, kardiyak lezyon türüne ve önceki düzeltici ameliyata göre SYNAGİS profilaksisi alan (1009) ve almayan (1009) hastalarda primer ciddi advers reaksiyonların (enfeksiyon, aritmi ve ölüm) meydana gelmesi karşılaştırılmıştır. Aritmi ve ölüm gibi önlenemez ciddi advers reaksiyonların insidansı, profilaksi alan ve almayan çocuklarda benzerdir. Enfeksiyon gibi önlenemez ciddi advers reaksiyonların (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.

Sıvı palivizumab kullanılan çalışmalar

Palivizumabın sıvı ve liyofilize formülasyonlarını doğrudan karşılaştırmak amacıyla iki klinik çalışma yürütülmüştür. İlk çalışmada, 153 prematüre infantın hepsi, farklı sıralar ile her iki formülasyonu da almıştır. İkinci çalışmada, 211 ve 202 prematüre infant veya kronik akciğer hastalığı olan çocuklar, sırasıyla sıvı ve liyofilize palivizumab almıştır. İki ilave çalışmada, sıvı palivizumab, araştırma amaçlı bir monoklonal antikoru, prematüre infantlarda veya BPD'si veya hemodinamik açıdan anlamlı KKH'si olan çocuklarda ciddi RSV hastalığının profilaksisini değerlendirmek amaçlı bir aktif kontrol olarak (3918 pediatrik hasta) palivizumab kullanılmıştır (bu iki çalışmanın detayları için aşağıya bakınız). Bu klinik çalışmalarda rapor edilen advers reaksiyonların toplam oranı ve paterni, advers reaksiyonlar nedeniyle çalışma ilacının kesilmesi ve ölümlerin sayısı, liyofilize formülasyon için klinik gelişim programları sırasında gözlemlenenler ile tutarlı idi. Bu çalışmalarda, palivizumab ile ilişkili kabul edilen herhangi bir ölüm olmamıştır ve yeni advers reaksiyonlar tespit edilmemiştir.

Prematüre Kronik Akciğer Hastalığı (PKAH) olan prematüre bebekler ve çocuklar: Kuzey Amerika'da, Avrupa Birliği'nde ve diğer 10 ülkede 347 merkezde yürütülen bu çalışmada, PKAH'si olan 24 aylık veya daha küçük yaşta hastaları ve çalışmaya girişte 6 aylık veya daha küçük olan, prematüre doğumlu (35 hafta veya daha erken gestasyon) hastaları araştırılmıştır. Hemodinamik açıdan anlamlı konjenital kalp hastalığı olan hastalar, bu çalışmaya kaydedilmemiştir ve ayrı bir çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmada hastalar, araştırma amaçlı bir monoklonal antikor (N=3329) için aktif kontrol olarak kullanılan sıvı palivizumabın 5 adet 15 mg/kg aylık enjeksiyonunu (N=3306) almak üzere randomize edilmiştir. Hastalar, güvenlik ve etkililik için 150 gün süreyle takip edilmiştir. Palivizumab alan bütün hastaların yüzde doksan sekizi çalışmayı tamamlanmıştır ve %97'si, beş enjeksiyonun hepsini almıştır. Primer sonlanım noktası, RSV nedeniyle hastaneye yatış insidansı idi. RSV nedeniyle hastaneye yatışlar, palivizumab grubundaki 3306 hastadan 62'sinde (%1,9) meydana gelmiştir. PKAH tanısı ile kaybolan hastalar içerisindeki RSV nedeniyle hastaneye yatış oranı 28/723

(%3,9) olarak ve PKAH olmadan prematürite tanısı ile kaydolun hastalarda 34/2583 (%1,3) olarak gözlenmiştir.

KKH Çalışma 2: iki RSV sezonu boyunca Kuzey Amerika'da, Avrupa Birliği'nde ve diğer 4 ülkede 162 merkezde yürütülen bu çalışmada, hemodinamik açıdan anlamlı KKH'si olan, 24 aylık veya daha küçük hastalar araştırılmıştır. Bu çalışmada hastalar, araştırma amaçlı bir monoklonal antikor (N=624) için aktif kontrol olarak kullanılan sıvı palivizumabın 5 adet 15 mg/kg aylık enjeksiyonunu (N=612) almak üzere randomize edilmiştir. Hastalar, kardiyak lezyona (siyanotik vs. diğer) göre katmanlandırılmıştır ve güvenilirlik ve etkililik için 150 gün süreyle takip edilmiştir. Palivizumab alan bütün hastaların yüzde doksan yedisi çalışmayı tamamlanmıştır ve %95'i, beş enjeksiyonun hepsini almıştır. Primer sonlanım noktası, advers reaksiyonların ve ciddi advers reaksiyonlarının bir özeti idi ve sekonder sonlanım noktası, RSV nedeniyle hastaneye yatış insidansı idi. RSV nedeniyle hastaneye yatış insidansı, palivizumab grubunda, 612 hastadan 16'sında (%2,6) olmuştur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Palivizumabın sıvı formülasyonu:

Palivizumab sıvı formülasyonunun ve palivizumab liyofilize formülasyonunun farmakokinetiği ve güvenilirliği 15 mg/kg intramusküler uygulamanın ardından, 6 aylık veya daha küçük olan ve prematürite geçmişi olan (35 hafta veya daha erken gestasyon yaşı) 153 infanttaki bir çapraz geçişli çalışmada karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, palivizumabın dip serum konsantrasyonlarının, sıvı formülasyon ve liyofilize formülasyon arasında benzer olduğunu göstermiştir ve ayrıca sıvı ve liyofilize formülasyonun biyoeşdeğerliği gösterilmiştir.

Palivizumabın liyofilize formülasyonu:

Emilim:

Prematüre ve bronkopulmoner displazili pediatrik popülasyonla yapılan profilaktik çalışmalarda, ilk enjeksiyondan sonra aylık 15 mg/kg dozundaki intramusküler 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 intramusküler enjeksiyonlarla ortalama 30 gün süreyle, serumda yaklaşık 55 mikrogram/mL'lik ve dördüncü enjeksiyondan sonra yaklaşık 90 mikrogram/mL'lik ilaç konsantrasyonları elde edilmiştir.

Tek bir RSV mevsimi içinde 7 doz palivizumab uygulanmasından sonra farmakokinetik, güvenilirlik 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 antikoru na benzeyen bir farmakokinetik profile sahiptir. Prematüre ve bronkopulmoner displazili pediyatrik popülasyonla yapılan profilaktik çalışmalarda, palivizumabın 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.

Ayrıca hemodinamik olarak anlamlı konjenital kalp hastalığı (KKH) bulunan ve yaşları 24 ay veya daha küçük olan, palivizumab verilmiş ve açık kalp cerrahisi için kardiyopulmoner bypass uygulanmış olan 139 pediyatrik hastada, ortalama serum palivizumab konsantrasyonu kardiyak bypasstan önce ortalama 100 mikrogram/mL'dir ve bypasstan sonra ortalama 40 mikrogram/mL'ye inmiştir.

5.3 Klinik ncesi güvenlik 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

Histidin
Glisin
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, diğer tıbbi ürünler veya çözücüler ile karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf mr

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C ila 8°C arasında buzdolabında saklayınız. Dondurmayınız. Işıktan korumak amacıyla, flakonu kutusu içerisinde muhafaza ediniz.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Tek kullanımlık flakonlar: 1 mL enjeksiyonluk çözelti içeren, klorobütıl tapalı ve itilerek açılan kapaklı, 3 mL kapasiteli, berrak, renksiz tip I cam flakon.

1 flakonluk ambalaj boyutu.

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

Palivizumab sıvı ve liyofilize formülasyonlarını birbirleri ile karıştırmayınız.

Ürünü seyreltmeyiniz.

Flakonu alkalamayınız.

1 mL’lik flakon, 100 mg çekilmesine imkan sağlamak amacıyla fazla dolum içermektedir.

Uygulamak amacıyla, flakon kapağının çıkıntı bölümünü çıkartınız ve tapayı %70 etanol veya eşdeğeri ile temizleyiniz. İğneyi flakona sokunuz ve enjektöre uygun hacimde çözelti çekiniz.

Palivizumab enjeksiyonluk çözelti koruyucu içermez, tek kullanım içindir ve dozun enjektöre çekilmesinin ardından hemen uygulanmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

AstraZeneca İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. Yapı Kredi Plaza, B Blok
Kat 3-4, Levent – İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2021/188

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.06.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLEME TARİHİ