

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Синагис, 100 мг/мл, раствор для внутримышечного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**2.1. Общее описание**

Паливизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG1к, взаимодействующее с эпитопом А антигена белка слияния (белка F) респираторно-синцитиального вируса. Молекула паливизумаба состоит из человеческих (95 %) и мышиных (5 %) аминокислотных последовательностей.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: паливизумаб.

Каждый мл содержит 100 мг паливизумаба.

Каждый флакон объемом 0,5 мл содержит 50 мг паливизумаба.

Каждый флакон объемом 1 мл содержит 100 мг паливизумаба.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутримышечного введения.

Прозрачный или слегка опалесцирующий, бесцветный или слегка желтоватый раствор.

Допустимо наличие небольших полупрозрачных частиц.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Синагис показан к применению для профилактики тяжелой инфекции нижних дыхательных путей, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ), у детей с высоким риском заражения РСВ, к которым относятся:

- дети, рожденные на сроке беременности 35 недель или ранее, и возраст которых к началу курса иммунизации младше 6 месяцев;
- дети в возрасте до 2 лет, которым требовалось лечение по поводу бронхолегочной дисплазии в течение последних 6 месяцев;
- дети в возрасте до 2 лет с гемодинамически значимыми врожденными пороками

сердца.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендованная разовая доза препарата Синагис составляет 15 мг/кг массы тела.

Схема применения состоит из 5 инъекций препарата, проводимых с интервалом 1 месяц в течение периодов ожидаемого подъема заболеваемости, вызываемой РСВ. Предпочтительно, чтобы первая инъекция была произведена до начала подъема заболеваемости.

Месячная доза (мл) препарата Синагис рассчитывается по формуле:

$$\frac{\text{Вес пациента (кг)} \times 15 \text{ мг/кг}}{100 \text{ мг/мл}}$$

Опыт применения паливизумаба, включая опорные исследования III фазы, был, в основном, получен при введении 5 доз препарата в течение одного эпидемического сезона. Имеются ограниченные данные о применении препарата с введением более чем 5 доз (см. разделы 4.8, 5.1 и 5.2).

Эффективность препарата Синагис при введении в дозах менее 15 мг/кг или при введении реже, чем раз в месяц в течение периода подъема заболеваемости РСВ, не установлена.

Детям, перенесшим операции на сердце с применением аппарата искусственного кровообращения, рекомендуется вводить дозу препарата Синагис (15 мг/кг массы тела) сразу же по достижении стабильного состояния после операции для поддержания необходимой концентрации препарата в сыворотке крови.

Детям, которые были инфицированы РСВ во время применения препарата Синагис, рекомендуется продолжить его применение ежемесячно в течение всего подъема заболеваемости, чтобы снизить риск реинфекции.

Способ применения

Препарат Синагис вводят внутримышечно, предпочтительно в наружную боковую область бедра. Ягодичную мышцу не следует часто использовать для проведения инъекций из-за риска повреждения седалищного нерва. Инъекцию следует проводить в стандартных асептических условиях. Если объем дозы превышает 1 мл, то препарат вводят пациенту дробно.

Препарат Синагис не требует разведения. Инструкцию по обращению с лекарственным препаратом перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к паливизумабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1, или к другим гуманизированным моноклональным антителам.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Применение препарата Синагис может сопровождаться аллергическими реакциями немедленного типа, включая анафилактические (очень редкие случаи анафилаксии и анафилактического шока, некоторые со смертельным исходом), в связи с этим применение, в котором осуществляется введение препарата, должно быть обеспечено средствами противошоковой терапии.

Среднетяжелое или тяжелое острое инфекционное заболевание или лихорадочное состояние могут служить основанием для приостановки терапии препаратом Синагис, за исключением случаев, когда, по мнению врача, отказ от препарата представляет больший риск. Легкое лихорадочное состояние, например, легкая инфекция верхних дыхательных путей, обычно не может служить причиной задержки применения препарата Синагис.

Препарат Синагис следует назначать с осторожностью пациентам с тромбоцитопенией или нарушениями системы свертывания крови.

Специальных исследований по изучению эффективности паливизумаба при назначении пациентам в качестве второго курса лечения в течение следующего эпидемического сезона РСВ не проводилось. Возможный риск усиления инфекции РСВ в эпидемический сезон, следующий за тем, в котором пациенты проходили лечение паливизумабом, не был окончательно исключен в рамках исследований, проведенных с этой целью.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Специальные исследования по изучению взаимодействия паливизумаба с другими лекарственными средствами не проводились, в связи с чем до настоящего времени отсутствуют данные о подобном взаимодействии.

В ходе клинического исследования III фазы недоношенные дети и дети с бронхолегочной дисплазией получали паливизумаб одновременно с вакцинами для профилактики детских инфекций, гриппозной вакциной, бронхорасширяющими средствами и глюкокортикостероидами. Повышения частоты нежелательных реакций у детей, получавших эти препараты, не отмечалось.

Так как моноклональные антитела являются специфичными только в отношении РСВ, предполагается, что паливизумаб не должен препятствовать развитию иммунитета при вакцинации.

Влияние на результаты иммунохимических тестов

Применение паливизумаба может оказывать влияние на результаты иммунохимических диагностических тестов для выявления РСВ, например, некоторых тестов, основанных на обнаружении антигена. Кроме того, паливизумаб ингибирует репликацию вируса в культуре клеток, что может оказывать влияние на результаты тестов, основанных на культивировании

вируса в культуре клеток. Подобное взаимодействие может приводить к ложноотрицательным результатам диагностических тестов для выявления РСВ. При применении паливизумаба результаты диагностических тестов должны использоваться в сочетании с клиническими данными для достоверной постановки диагноза.

Применение паливизумаба не оказывает влияния на результаты диагностических тестов, основанных на полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием обратной транскриптазы.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Не применимо.

Препарат Синагис применяют у детей в возрасте до 2 лет (см. раздел 4.1). Данные о влиянии на фертильность, беременность и лактацию отсутствуют.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Не применимо.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее серьезными нежелательными реакциями при применении препарата Синагис являются анафилаксия и другие реакции гиперчувствительности немедленного типа. Наиболее частые нежелательные реакции, наблюдавшиеся при применении паливизумаба – лихорадка, сыпь и реакции в месте введения.

В исследованиях по применению препарата в профилактических целях нежелательные реакции у детей в контрольной группе и в группе детей, получавших препарат Синагис, были сходными. Нежелательные реакции были преходящими, степень их тяжести варьировала от легкой до умеренной.

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях и в период пострегистрационного применения для профилактики инфекций, вызванных РСВ, у недоношенных детей, детей с бронхолегочной дисплазией и детей с врожденными пороками сердца, возможно связанные с применением препарата, перечислены по системно-органным классам и частоте встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Информация о нежелательных реакциях в пострегистрационном периоде поступает в виде добровольных сообщений из популяции не установленного размера, поэтому не всегда возможно достоверно оценить частоту таких реакций или установить причинно-следственную связь с воздействием паливизумаба. Частота возникновения этих нежелательных реакций,

приведенная в таблице ниже, оценивалась с использованием данных о безопасности, полученных в ходе проведения двух регистрационных клинических исследований. По результатам данных исследований было выявлено, что эти реакции с одинаковой частотой возникали в группах пациентов, получавших паливизумаб и плацебо, и что реакции не были связаны с применяемым препаратом.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях и в период пострегистрационного применения		
Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Нечасто	Тромбоцитопения ¹
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Неизвестно	Анафилаксия, анафилактический шок (в том числе, были зарегистрированы случаи летальных исходов) ¹
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Нечасто	Судороги ¹
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Часто	Апноэ ¹
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Очень часто	Сыпь
	Нечасто	Крапивница ¹
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Очень часто	Повышение температуры тела
	Часто	Реакции в месте введения.

¹ Нежелательные реакции, отмеченные в период пострегистрационного применения.

Описание отдельных нежелательных реакций

Пострегистрационные данные

Была проведена оценка спонтанных сообщений о серьезных нежелательных реакциях, отмеченных при применении паливизумаба в период пострегистрационного наблюдения с 1998 по 2002 гг., охватывавший четыре эпидемических сезона РСВ. В общей сложности было получено 1291 сообщение о серьезных нежелательных реакциях при применении паливизумаба в соответствии с одобренными показаниями в течение одного эпидемического сезона. Развитие нежелательных реакций после введения шестой или последующих доз препарата отмечено только в 22 из общего числа сообщений (в 15 сообщениях – после шестой дозы, в 6 – после седьмой дозы и в одном – после восьмой дозы). Отмеченные нежелательные реакции по своему характеру были аналогичны нежелательным реакциям, возникавшим после введения первых пяти доз.

Мониторинг схемы введения паливизумаба и нежелательных реакций был проведен в группе, включавшей почти 20000 детей грудного возраста, включенных в регистр соблюдения пациентами режима терапии в период с 1998 по 2000 гг. Из этой группы 1 250 включенных в анализ детей грудного возраста получили 6 инъекций, 183 – 7 инъекций и 27 – 8 или 9 инъекций. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов после введения шестой или

последующих доз, по характеру и частоте были аналогичны нежелательным реакциям, возникавшим после введения первых пяти доз.

Нежелательные реакции, отмеченные в небольшом открытом проспективном исследовании с участием 14 пациентов, получивших по 6 доз препарата, соответствовали известному профилю безопасности паливизумаба.

В пострегистрационном исследовании было отмечено незначительное увеличение частоты возникновения астмы у недоношенных пациентов, однако причинно-следственная связь не установлена.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях на фоне применения лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375 17 242 00 29

Факс: +375 17 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <http://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13, БЦ «Нурсаулет 2»

Телефон: +7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Симптомы

В трех случаях передозировки препарата Синагис в клинических исследованиях (препарат вводился в дозах 20,25 мг/кг массы тела, 21,1 мг/кг массы тела и 22,27 мг/кг массы тела); какие-либо неблагоприятные последствия отсутствовали.

В пострегистрационном периоде были отмечены случаи передозировки препарата Синагис до 85 мг/кг, и нежелательные реакции, возникавшие в некоторых случаях, не отличались от таковых при применении препарата Синагис в дозе 15 мг/кг.

Лечение

При передозировке рекомендуется наблюдение за пациентом для своевременного выявления симптомов и признаков нежелательных реакций и для назначения соответствующего симптоматического лечения.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунные сыворотки и иммуноглобулины; иммуноглобулины; противовирусные моноклональные антитела.

Код АТХ: J06BD01

Механизм действия

Паливизумаб оказывает выраженное нейтрализующее и ингибирующее действие на белки слияния штаммов РСВ подтипов А и В.

Паливизумаб при концентрации в плазме крови хлопковых крыс около 30 мкг/мл показывал снижение репликации РСВ в среднем на 99 %.

Резистентность

Паливизумаб связывается с высококонсервативным участком внеклеточного домена зрелого белка F РСВ (антигенный участок II или антигенный участок A), охватывающим аминокислоты с 262 по 275. Все мутации РСВ, приводившие к резистентности к паливизумабу, характеризовались аминокислотными заменами в данном участке белка F. Не было отмечено возникновения резистентности РСВ к связыванию паливизумабом в случае полиморфных или неполморфных аминокислотных замен в белке F, кроме антигенного участка A. У 8 из 126 клинических изолятов РСВ, полученных от пациентов, не ответивших на иммунопрофилактику, была выявлена как минимум одна из аминокислотных замен, ассоциированных с резистентностью к паливизумабу (N262D, K272E/Q или S275F/L); общая частота мутаций, ассоциированных с резистентностью к паливизумабу, составила 6,3 %. Анализ клинических данных не выявил взаимосвязи между аминокислотными заменами в антигенном участке A и тяжестью РСВ-инфекции у детей, которым вводился паливизумаб в

профилактических целях, и у которых развилась РСВ-инфекция нижних дыхательных путей. Анализ 254 клинических изолятов РСВ, полученных у пациентов, ранее не получавших иммунопрофилактику паливизумабом, выявил 2 случая мутаций, ассоциированных с резистентностью к паливизумабу (с аминокислотными заменами N262D и S275F, соответственно); таким образом, частота мутаций, ассоциированных с резистентностью к паливизумабу, составила 0,79 %.

Иммуногенность

В клиническом исследовании установлено, что при проведении первого курса терапии препаратом Синагис в 1 % случаев формировались антитела, специфичные к паливизумабу, характеризовавшиеся низким титром. При проведении второго курса терапии у 55 из 56 детей антитела не выявлялись, включая два случая обнаружения антител в течение первого курса. В исследованиях у детей с врожденными пороками сердца антигенная активность препарата не изучалась.

Формирование антител к паливизумабу также изучалось в четырех дополнительных исследованиях у 4337 пациентов, получавших лечение паливизумабом (дети, рожденные на сроке беременности 35 недель и ранее, в возрасте 6 месяцев и менее, или в возрасте менее 24 месяцев с бронхолегочной дисплазией или гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца). Формирование антител к паливизумабу наблюдалось у 0–1,5 % пациентов в различные моменты наблюдения. Не было выявлено взаимосвязи между присутствием антител к паливизумабу и возникновением нежелательных реакций. Таким образом, формирование антител к паливизумабу носит временный характер и не имеет клинического значения.

Фармакокинетические параметры, безопасность и иммуногенность после введения 6 доз препарата в течение одного эпидемического сезона РСВ были оценены в открытом проспективном исследовании. Фармакокинетические данные свидетельствуют о достижении адекватных средних концентраций у всех 14 пациентов, у которых были доступны значения минимальных концентраций паливизумаба в сыворотке через 30 дней после введения шестой дозы препарата (см. раздел 5.2). У этих 14 пациентов не было отмечено существенного повышения титра антител к паливизумабу. Транзиторные антитела к паливизумабу в низком титре были выявлены у одного ребенка после введения второй дозы паливизумаба; после введения пятой и седьмой доз концентрация антител снизилась до неопределяемой.

5.2. Фармакокинетические свойства

В исследованиях у взрослых добровольцев паливизумаб имел фармакокинетический профиль, сходный с профилем человеческого антитела IgG₁ с учетом отношения объема распределения (среднее значение 57 мл/кг) и периода полувыведения (среднее значение 18 дней). В клинических исследованиях, проводимых у детей, среднее значение периода полувыведения после однократного внутримышечного введения препарата в дозе 15 мг/кг составило 20 дней. Через 30 дней минимальная концентрация действующего вещества в сыворотке крови

составляла около 40 мкг/мл после первой инъекции, около 60 мкг/мл после второй инъекции и около 70 мкг/мл после третьей и четвертой инъекций. Препарат вводили внутримышечно 1 раз в месяц.

Фармакокинетику и безопасность препарата Синагис в форме раствора для внутримышечного введения и в лиофилизированной форме при внутримышечном введении в дозе 15 мг/кг оценивали в перекрестном исследовании у 153 преждевременно рожденных детей в возрасте не более 6 месяцев. Результаты исследования свидетельствуют о том, что минимальная концентрация паливизумаба в сыворотке крови была одинаковой при применении препарата Синагис в виде раствора для внутримышечного введения и в лиофилизированной форме, которая использовалась в клинических исследованиях.

В открытом клиническом исследовании фармакокинетики при ежемесячном внутримышечном введении паливизумаба в дозе 15 мг/кг в течение 6 месяцев среднее значение минимальной концентрации паливизумаба в сыворотке через 30 дней после введения препарата составило 40 мкг/мл после первой дозы, 120 мкг/мл после четвертой дозы и 140 мкг/мл после шестой дозы.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Глицин

Гистидин

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °С.

6.5. Характер и содержимое упаковки

По 0,5 мл или 1 мл (номинальный объем) препарата во флаконе 2R с кольцевой канавкой / кольцевым выступом на внутренней поверхности горлышка («блоу-бэк») из прозрачного, бесцветного стекла типа I, укупоренном хлорбутиловой пробкой с тефлоновым покрытием и обжатом лакированным алюминиевым колпачком с полипропиленовой крышечкой. По одному флакону в пластиковом контейнере, по одному пластиковому контейнеру вместе с

листом-вкладышем в пачке картонной с контролем первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Не следует встряхивать флакон и сильно перемешивать его содержимое.

Перед применением препарата Синагис необходимо провести его визуальную оценку для исключения изменения цвета. Не используйте препарат, если его цвет изменился.

Соблюдая правила асептики, наденьте стерильную иглу на стерильный шприц. Удалите пластиковую съемную крышечку с флакона и обработайте резиновую пробку дезинфицирующим средством (например, 70 % изопропиловым спиртом). Введите иглу во флакон и наберите в шприц необходимый объем раствора, после чего сразу же сделайте инъекцию.

Препарат Синагис выпускается во флаконах, содержащих одну дозу, и не содержит консервантов. После того, как препарат набран в шприц, вводить его обратно во флакон нельзя; неиспользованный раствор следует утилизировать. Один флакон предназначен только для однократного введения препарата.

Используйте стерильные шприцы и иглы одноразового применения. Для предотвращения передачи вирусов гепатита и других инфекционных агентов НЕ используйте шприцы и иглы повторно.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швеция

АстраЗенека АБ, SE-151 85 Содерталье, Швеция

AstraZeneca AB, SE-151 85 Sodertalje, Sweden

Электронная почта: MAN_EAEU@astrazeneca.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Беларусь

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»

123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, этаж 30, комнаты 13 и 14

Тел.: +7 (495) 799 56 99

Факс: +7 (495) 799 56 98

Электронная почта:

в Российской Федерации

Safety.Russia@astrazeneca.com

ProductQuality.ru@astrazeneca.com

в Республике Беларусь

Frontiers-PV@astrazeneca.com

ProductQualityEurasia@astrazeneca.com

Республика Казахстан

ТОО «АстраЗенека Казахстан»

Республика Казахстан, г. Алматы, 050000, ул. Кунаева, д. 77, офис 101

Тел.: +7 771 951 2686

Электронная почта: adverse.events.kz@astrazeneca.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(005684)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Синагис доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств на информационном портале Евразийского экономического союза.