

**ซินาจิส (SYNAGIS)**  
**(สารละลายสำหรับฉีด)**

**1. ชื่อผลิตภัณฑ์ยา**

ซินาจิส (Synagis)

**2. ส่วนประกอบและปริมาณตัวยาสำคัญ**

สารละลายซินาจิสปริมาณ 1 มิลลิลิตร ประกอบด้วยพาลิวิซูแมบ (palivizumab\*) 100 มิลลิกรัม  
ขวดไวแอลล (vial) ขนาด 0.5 มิลลิลิตร ประกอบด้วยพาลิวิซูแมบ (palivizumab) 50 มิลลิกรัม  
ขวดไวแอลล (vial) ขนาด 1 มิลลิลิตร ประกอบด้วยพาลิวิซูแมบ (palivizumab) 100 มิลลิกรัม

\*พาลิวิซูแมบ (palivizumab) เป็นโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่ปรับปรุงให้มีคุณสมบัติเหมือนแอนติบอดีของมนุษย์ (humanised monoclonal antibody) โดยผลิตในเซลล์มีย์โอโลมา (myeloma host cells) ของหนูเมาส์ โดยใช้เทคโนโลยีการตัดต่อดีเอ็นเอ (recombinant DNA technology)

ส่วนประกอบทั้งหมดของตำรับยา โปรดดูหัวข้อ 6.1

**3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม**

สารละลายสำหรับฉีด

สารละลายใส หรือขุ่นเล็กน้อย

**4. คุณสมบัติทางคลินิก**

**4.1 ข้อบ่งใช้ในการรักษา**

ยาซินาจิสมีข้อบ่งใช้สำหรับป้องกันโรกระบบทางเดินหายใจส่วนล่างชนิดร้ายแรงที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากการติดเชื้อไวรัสอาร์เอสวี (respiratory syncytial virus (RSV)) ในเด็กที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเป็นโรคอาร์เอสวี:

- เด็กที่คลอดก่อนกำหนดที่มีอายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 35 สัปดาห์และมีอายุต่ำกว่า 6 เดือนในฤดูกาลที่โรคอาร์เอสวีเริ่มระบาด
- เด็กอายุต่ำกว่า 2 ปีที่มีโรคปอดเรื้อรัง (bronchopulmonary dysplasia) ที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาภายใน 6 เดือนล่าสุด
- เด็กอายุต่ำกว่า 2 ปีที่เป็นโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดที่มีผลกระทบต่อระบบไหลเวียนโลหิตอย่างมีนัยสำคัญ (haemodynamically significant congenital heart disease)

## 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

### ขนาดยา

ขนาดยาพาลิวิซูแมบที่แนะนำคือ 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัมของน้ำหนักตัว โดยให้ยาเดือนละหนึ่งครั้งในช่วงเวลาที่คาดว่า จะมีความเสี่ยงของการติดเชื้อไวรัสฮิวมนิโมไวรัสในชุมชน

ปริมาณ (แสดงเป็นมิลลิลิตร) ของยาพาลิวิซูแมบที่ให้ทุกหนึ่งเดือน = [น้ำหนักของผู้ป่วยหน่วยเป็นกิโลกรัม] คูณด้วย 0.15

หากเป็นไปได้ ควรให้ยาครั้งแรกก่อนเริ่มต้นฤดูกาลที่โรคอาร์เอสวีระบาด การให้ยาครั้งต่อมาควรให้ทุกเดือนตลอด ฤดูกาลที่โรคอาร์เอสวีแพร่ระบาด ทั้งนี้ยังไม่มีที่ยืนยันประสิทธิภาพของยาพาลิวิซูแมบในขนาดอื่นๆ นอกเหนือจาก 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมหรือขนาดยาที่แตกต่างไปจากการให้ยาทุกเดือนตลอดฤดูกาลที่โรคอาร์เอสวีแพร่ระบาด

ประสบการณ์ส่วนใหญ่รวมถึงโครงการวิจัยทางคลินิกระยะที่ 3 นั้นเป็นการได้รับยาพาลิวิซูแมบ 5 เข็มในหนึ่งฤดูกาล ที่ระบาด (ดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์) มีข้อมูลที่ค่อนข้างจำกัดของการใช้ยามากกว่า 5 ครั้ง (ดูหัวข้อ 4.8 อาการไม่พึงประสงค์ หัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ และหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์)

เพื่อลดความเสี่ยงของการกลับเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลซ้ำ แนะนำให้เด็กที่ได้รับยาพาลิวิซูแมบอยู่ และต้องเข้า รับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยโรคอาร์เอสวีนั้น รับยาพาลิวิซูแมบเดือนละหนึ่งครั้งต่อไปตลอดช่วงฤดูกาลระบาดของ โรคอาร์เอสวี

สำหรับเด็กที่ได้รับการผ่าตัดบายพาสหัวใจ (cardiac bypass) แนะนำให้ฉีดยาพาลิวิซูแมบที่ขนาด 15 มิลลิกรัม/ กิโลกรัมของน้ำหนักตัว ทันทีที่มีอาการคงที่ภายหลังการผ่าตัดเพื่อให้มั่นใจว่าได้รับระดับยาพาลิวิซูแมบในซีรัมที่ เพียงพอ การให้ยาครั้งต่อมาควรกลับมาให้เดือนละหนึ่งครั้งตลอดช่วงเวลาที่เหลือของการแพร่ระบาดของโรคอาร์ เอสวีสำหรับเด็กที่ยังคงมีความเสี่ยงสูงต่อการเป็นโรคอาร์เอสวี (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์)

### วิธีการบริหารยา

ยาพาลิวิซูแมบให้โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ควรเป็นบริเวณส่วนหน้าด้านข้างของต้นขา ไม่ควรใช้กล้ามเนื้อสะโพกเป็น ตำแหน่งที่ฉีดยาประจำเนื่องจากมีความเสี่ยงที่จะทำให้เส้นประสาทไซอาติก (sciatic nerve) ได้รับความเสียหาย ควร ฉีดยาโดยใช้เทคนิคปลอดเชื้อแบบมาตรฐาน (standard aseptic technique)

การฉีดยาในปริมาณที่เกินกว่า 1 มิลลิลิตร ควรมีการแบ่งขนาดยา

ยาซิโนจิสเป็นสารละลายยาสำหรับฉีด อยู่ในรูปแบบยาฉีดพร้อมใช้ สำหรับคำแนะนำในการจัดการยาแบบพิเศษ ให้ดูหัวข้อ 6.6 คำแนะนำการใช้ยา การจัดการและการกำจัดยา

### 4.3 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ในผู้ที่มีการแพ้ภูมิไวเกินต่อสารออกฤทธิ์หรือส่วนประกอบอื่น ๆ ที่ระบุอยู่ในหัวข้อ 6.1 หรือผู้ที่แพ้โมโนโคลนอลแอนติบอดีที่ปรับปรุงให้มีคุณสมบัติเหมือนแอนติบอดีของมนุษย์ (humanised monoclonal antibodies)

### 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา

#### การตรวจสอบย้อนกลับ

เพื่อการปรับปรุงการตรวจสอบย้อนกลับของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ ควรบันทึกชื่อและรุ่นการผลิตของผลิตภัณฑ์ให้  
อย่างชัดเจน

มีรายงานพบอาการแพ้ซึ่งรวมถึง อาการแพ้แบบเฉียบพลันรุนแรง (anaphylaxis) และการหมดสติจากการแพ้แบบเฉียบพลันรุนแรง (anaphylactic shock) หลังจากการให้ยาพาลิวิซูแมบ แต่พบน้อยรายมาก มีรายงานพบการเสียชีวิตในผู้ได้รับยาบางราย (ดูหัวข้อ 4.8 อาการไม่พึงประสงค์)

ควรมีการเตรียมยาให้พร้อมตลอดเวลาเพื่อใช้ในการดูแลและให้การรักษาที่เหมาะสมในกรณีที่เกิดภาวะภูมิไวเกินในระดับรุนแรง รวมถึงอาการแพ้แบบเฉียบพลันรุนแรง (anaphylaxis) และการหมดสติจากการแพ้แบบเฉียบพลันรุนแรง (anaphylactic shock) หลังการให้ยาพาลิวิซูแมบ

การติดเชื้อแบบเฉียบพลันหรือมีภาวะไข้เฉียบพลัน ในระดับปานกลางถึงรุนแรงอาจทำให้ต้องเลื่อนการให้ยาพาลิวิซูแมบออกไป เว้นแต่ว่า ในความเห็นของแพทย์ การชะลอหรือยับยั้งการให้ยาพาลิวิซูแมบทำให้มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น ภาวะไข้ที่มีอาการเล็กน้อย เช่น การติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจส่วนบนที่มีอาการเพียงเล็กน้อย ไม่เป็นเหตุผลที่ทำให้ต้องเลื่อนการให้ยาพาลิวิซูแมบเสมอไป

ควรให้ยาพาลิวิซูแมบด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) หรือมีการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (coagulation disorder)

ยังไม่มีการศึกษาอย่างเป็นทางการถึงประสิทธิภาพของยาพาลิวิซูแมบเมื่อให้การรักษาเป็นรอบที่ 2 กับผู้ป่วยในฤดูกาลที่โรคอาร์เอสวีระบาด และจากการศึกษา ยังไม่สามารถสรุปได้ถึงความเสี่ยงที่เป็นไปได้ต่อการติดเชื้อไวรัสอาร์เอสวีที่เพิ่มขึ้นในฤดูกาลหลังจากฤดูกาลที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาพาลิวิซูแมบ

### 4.5 อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ หรืออันตรกิริยาอื่น ๆ

ไม่มีการศึกษาอันตรกิริยากับยาอื่น ๆ อย่างเป็นทางการ ในการศึกษา IMpact- RSV ซึ่งเป็นการศึกษาวิจัยระยะที่ 3 ในกลุ่มประชากรเด็กที่คลอดก่อนกำหนดและเป็นโรคปอดเรื้อรัง (premature and bronchopulmonary dysplasia) โดยมีสัดส่วนของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกและยาพาลิวิซูแมบที่ได้รับวัคซีนป้องกันโรคสำหรับเด็ก

ตามปกติ (routine childhood vaccines), วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ (influenza vaccine), ยาขยายหลอดลมหรือคอร์ติโคสเตียรอยด์ ที่ใกล้เคียงกันและไม่พบว่ามีอาการไม่พึงประสงค์ที่เพิ่มขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาดังกล่าวข้างต้น

เนื่องจากเป็นโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่จำเพาะเจาะจงต่อเชื้อไวรัสอาร์เอสวี ยาพาลิวิซูแมบจึงไม่น่าจะไปรบกวนการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อวัคซีน

ยาพาลิวิซูแมบอาจรบกวนการตรวจวินิจฉัยโรคอาร์เอสวีโดยวิธีทางภูมิคุ้มกัน เช่น วิธีทดสอบที่ใช้ตรวจหาแอนติเจนบางชนิด นอกจากนี้ ยาพาลิวิซูแมบยังยับยั้งการเพิ่มจำนวนของไวรัสในเซลล์เพาะเลี้ยง ดังนั้นจึงอาจรบกวนการวิเคราะห์การเพาะเชื้อไวรัส (viral culture assays) แต่ยาพาลิวิซูแมบไม่รบกวนการวิเคราะห์ reverse transcriptase polymerase chain reaction-based assays ทั้งนี้การรบกวนต่อการวิเคราะห์ข้างต้นอาจทำให้เกิดผลลบเทียม (false-negative) จากการตรวจวินิจฉัยโรคอาร์เอสวี ดังนั้นผลจากการตรวจวินิจฉัยโรค เมื่อได้รับผลแล้ว ควรนำมาใช้พิจารณาร่วมกับผลตรวจทางคลินิกเพื่อเป็นแนวทางในการตัดสินใจทางการแพทย์

#### 4.6 การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

ไม่เกี่ยวข้อง เนื่องจากยาซิโนจิสไม่มีข้อบ่งใช้สำหรับการใช้ในผู้ใหญ่ ดังนั้นจึงไม่มีข้อมูลการใช้ยาในสตรีวัยเจริญพันธุ์, สตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

#### 4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี่และทำงานกับเครื่องจักร

ไม่เกี่ยวข้อง

#### 4.8 อาการไม่พึงประสงค์

##### บทสรุปข้อมูลด้านความปลอดภัย

อาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงที่สุดจากการใช้ยาพาลิวิซูแมบ คือ การแพ้แบบเฉียบพลันรุนแรง (anaphylaxis) และปฏิกิริยาภูมิไวเกินแบบเฉียบพลัน (acute hypersensitivity reactions) อื่นๆ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจากการใช้ยาพาลิวิซูแมบ ได้แก่ มีไข้, ผื่น และปฏิกิริยาเฉพะที่ซึ่งเกิดขึ้นในบริเวณที่ฉีดยา

##### ตารางแสดงอาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบทั้งในการศึกษาทางคลินิกและทางห้องปฏิบัติการ จำแนกตามระบบอวัยวะและความถี่ที่พบ (พบบ่อยมาก  $\geq 1/10$ ; พบบ่อย  $\geq 1/100$  ถึง  $< 1/10$ ; พบไม่บ่อย  $\geq 1/1,000$  ถึง  $< 1/100$ ; พบน้อย  $\geq 1/10,000$  ถึง  $< 1/1,000$ ) โดยศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคปอดเรื้อรังในทารกที่คลอดก่อนกำหนด (premature and bronchopulmonary dysplasia) และผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด (congenital heart disease)

อาการไม่พึงประสงค์ที่ทราบผ่านทางระบบการเฝ้าระวังความปลอดภัยของยาหลังจากออกสู่ตลาด ซึ่งเป็นการรายงานโดยสมัครใจจากกลุ่มประชากรที่ไม่สามารถระบุจำนวนได้ จึงไม่อาจประมาณความถี่ที่พบหรือพิสูจน์ความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์กับการได้รับยาพาลิวิซูแมบได้อย่างแน่นอน ความถี่ของอาการไม่พึงประสงค์จากยาเหล่านี้ที่แสดงอยู่ในตารางด้านล่างนั้นประมาณการณจากการใช้ข้อมูลด้านความปลอดภัยของการศึกษาทางคลินิกแบบลงทะเบียน 2 การศึกษา อุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้จากทั้ง 2 การศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาพาลิวิซูแมบและกลุ่มที่ได้รับยาหลอก อีกทั้งอาการไม่พึงประสงค์ที่พบไม่มีความสัมพันธ์กับยา

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบในการศึกษาทางคลินิก* และจากรายงานภายหลังจากยาออกสู่ตลาด ในผู้ป่วยเด็ก		
ระบบของอวัยวะ (MedDRA System Organ Class)	ความถี่	อาการไม่พึงประสงค์
ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง	พบไม่บ่อย	ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) <sup>#</sup>
ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน	ไม่ทราบความถี่	อาการแพ้แบบเฉียบพลันรุนแรง (anaphylaxis) และการหมดสติจากการแพ้แบบเฉียบพลันรุนแรง (anaphylactic shock) (ในบางรายพบรายงานการเสียชีวิต) <sup>#</sup>
ความผิดปกติของระบบประสาท	พบไม่บ่อย	การชัก <sup>#</sup>
ภาวะผิดปกติของการหายใจ ช่องอก และช่องหัวใจ	พบบ่อย	ภาวะหยุดหายใจ <sup>#</sup>
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ชั้นผิวหนัง	พบบ่อยมาก	ผื่น
	พบไม่บ่อย	ลมพิษ <sup>#</sup>
ความผิดปกติทั่วไป และสภาพของบริเวณที่ฉีดยา	พบบ่อยมาก	มีไข้
	พบบ่อย	ปฏิกิริยาเฉพาะที่ซึ่งเกิดขึ้นในบริเวณที่ฉีดยา

\* สำหรับรายละเอียดของการศึกษาระดับเพิ่มเติม ดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ – การศึกษาทางคลินิก

<sup>#</sup>อาการไม่พึงประสงค์จากยาได้ข้อมูลจากระบบการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาหลังจากออกสู่ตลาด

## รายละเอียดของอาการไม่พึงประสงค์ที่คัดเลือก

### ประสบการณ์ภายหลังจากยาออกสู่ตลาด

มีการประเมินอาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงซึ่งเป็นการรายงานโดยสมัครใจภายหลังจากที่ยาออกสู่ตลาด ในระหว่างที่มีการใช้ยาพาลิวิซูแมบในปี ค.ศ. 1998 ถึง 2002 โดยครอบคลุม 4 ฤดูกาลที่โรคอาร์เอสวีระบาด พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงทั้งหมดจำนวน 1,291 ราย จากการให้ยาพาลิวิซูแมบตามข้อบ่งใช้และตามระยะเวลาในการรักษาคือภายใน 1 ฤดูกาล อาการไม่พึงประสงค์ที่พบหลังจากการให้ยาตั้งแต่ครั้งที่ 6 ขึ้นไปพบเพียง 22 รายจากรายงานทั้งหมด (พบ 15 รายหลังจากการให้ยาครั้งที่ 6 พบ 6 รายหลังจากการให้ยาครั้งที่ 7 และพบ 1 รายหลังจากการให้ยาครั้งที่ 8) ซึ่งลักษณะของอาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้คล้ายคลึงกับที่พบจากการได้รับยาใน 5 ครั้งแรก

ตารางการให้ยาพาลิวิซูแมบและอาการไม่พึงประสงค์ได้รับการเฝ้าติดตามในกลุ่มทารกเกือบ 20,000 คนจากการติดตามผ่านทางระบบ patient compliance registry ในปี ค.ศ. 1998 ถึง ปี ค.ศ. 2000 ซึ่งในกลุ่มนี้มีทารกจำนวน 1,250 คนที่ลงทะเบียนว่าได้รับยา 6 เข็ม, มีจำนวน 183 คนที่ลงทะเบียนว่าได้รับยา 7 เข็ม และมีจำนวน 27 คนที่ลงทะเบียนว่าได้รับยา 8 หรือ 9 เข็ม ทั้งนี้อาการไม่พึงประสงค์ที่พบหลังจากการให้ยาตั้งแต่ครั้งที่ 6 ขึ้นไปนั้นคล้ายคลึงกับที่พบจากการได้รับยาใน 5 ครั้งแรก

จากการศึกษาวิจัยแบบเปิดฉลากที่เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้าขนาดเล็กที่ทำการศึกษาวิจัยในอาสาสมัครจำนวน 14 รายที่ได้รับยา 6 ครั้ง พบว่ารายงานอาการไม่พึงประสงค์มีความสอดคล้องกับข้อมูลความปลอดภัยของยาพาลิวิซูแมบที่ได้รับข้อมูลมาก่อนหน้านี้

ในฐานข้อมูลของการศึกษาเชิงสังเกตภายหลังจากยาออกสู่ตลาด พบความถี่ของการเกิดโรคหอบหืดเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในทารกที่คลอดก่อนกำหนดที่ได้รับยาพาลิวิซูแมบ อย่างไรก็ตาม ความสัมพันธ์เชิงสาเหตุกับยาอย่างไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด

### การรายงานอาการที่สงสัยว่าเป็นอาการไม่พึงประสงค์

การรายงานอาการที่สงสัยว่าเป็นอาการไม่พึงประสงค์หลังจากการผลิตยาคือได้รับอนุญาตแล้วเป็นสิ่งที่สำคัญ ทำให้สามารถติดตามการประเมินประโยชน์ต่อความเสี่ยงของยาได้อย่างต่อเนื่อง ผู้ประกอบวิชาชีพด้านสุขภาพควรรายงานอาการที่สงสัยว่าเป็นอาการไม่พึงประสงค์ผ่านทางระบบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ของประเทศ

## **4.9 การได้รับยาเกินขนาด**

ในการศึกษาทางคลินิกหลายการศึกษา มีเด็ก 3 รายที่ได้รับยาเกินขนาด คือมากกว่า 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม โดยได้รับขนาดยา 20.25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม, 21.1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม และ 22.27 มิลลิกรัม/กิโลกรัม แต่ไม่พบผลกระทบต่อสุขภาพในเหตุการณ์ดังกล่าว

จากประสบการณ์ภายหลังจากยาออกสู่ตลาด มีรายงานการได้รับยาเกินขนาดที่ขนาดยาจนถึง 85 มิลลิกรัม/กิโลกรัม และในบางรายพบรายงานอาการไม่พึงประสงค์แต่ไม่แตกต่างไปจากที่พบในผู้ที่ได้รับยาขนาด 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (ดูหัวข้อ 4.8 อาการไม่พึงประสงค์) ในกรณีที่ได้รับยาเกินขนาด แนะนำให้มีการเฝ้าระวังผู้ป่วยถึงอาการและอาการแสดงต่าง ๆ ของอาการไม่พึงประสงค์หรือผลจากการได้รับยาเกินขนาด และให้การรักษาอย่างเหมาะสมตามอาการทันที

## 5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

### 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

กลุ่มการรักษาทางเภสัชวิทยา : เซรุ่ม (immune sera) และอิมมูโนโกลบูลิน (immunoglobulins), โมโนโคลนอลแอนติบอดีต้านไวรัส (antiviral monoclonal antibodies); ATC Code: J06BD01

ยาพาลีวิซูแมบเป็นโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่มีการปรับคุณสมบัติให้เหมือนแอนติบอดี IgG<sub>1K</sub> ของมนุษย์ (humanised IgG<sub>1K</sub> monoclonal antibody) ที่เข้าจับโดยตรงกับ epitope ในส่วน antigenic site A ของ fusion protein ของเชื้อไวรัสอาร์เอสวี โดยโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่มีการปรับคุณสมบัติให้เหมือนของมนุษย์นี้ประกอบไปด้วย antibody sequences ของมนุษย์ 95% และของหนู (murine) 5% มีฤทธิ์ในการป้องกันยับยั้งไวรัสเข้าสู่เซลล์ (neutralising) และมีฤทธิ์ยับยั้งการหลอมรวมเปลือกของไวรัสเข้ากับเยื่อหุ้มเซลล์ (fusion-inhibitory) ได้ดี ต่อเชื้อไวรัสอาร์เอสวีทั้งสายพันธุ์ย่อย A และ B

ความเข้มข้นของยาพาลีวิซูแมบในซีรัมที่ประมาณ 30 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร พบว่าสามารถลดการเพิ่มจำนวนของไวรัสอาร์เอสวีในปอดได้ 99% ในแบบจำลอง cotton rat model

### ฤทธิ์ต้านไวรัสจากการศึกษานอกร่างกาย (*In vitro*)

มีการประเมินฤทธิ์ต้านไวรัสของยาพาลีวิซูแมบด้วยวิธี microneutralization assay โดยการเพิ่มความเข้มข้นของแอนติบอดีที่บ่มเพาะกับเชื้อไวรัสอาร์เอสวีก่อนใส่เซลล์เยื่อบุผิว (human epithelial cells HEp-2) หลังจากบ่มเพาะเชื้อเป็นเวลา 4-5 วัน มีการวัดปริมาณแอนติเจนของเชื้อไวรัสอาร์เอสวีด้วยวิธี enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ระดับ neutralizing titer (50% effective concentration [EC<sub>50</sub>]) แสดงในรูปแบบของความเข้มข้นของแอนติบอดีที่ต้องการเพื่อลดการตรวจพบแอนติเจนของเชื้อไวรัสอาร์เอสวีลงร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัสที่ไม่ได้รับยา ยาพาลีวิซูแมบมีค่ามัธยฐานของค่า EC<sub>50</sub> เท่ากับ 0.65 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (ค่าเฉลี่ย [ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน] = 0.75 [0.53] ไมโครกรัม/มิลลิลิตร; n=69, พิสัย 0.07–2.89 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) และ 0.28 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (ค่าเฉลี่ย [ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน] = 0.35 [0.23] ไมโครกรัม/มิลลิลิตร; n=35, พิสัย 0.03–0.88 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) ในการต้านเชื้อไวรัสอาร์เอสวีสายพันธุ์ A และสายพันธุ์ B ตามลำดับ การทดสอบส่วนใหญ่ของเชื้อไวรัสอาร์เอสวีทั้ง 2 สายพันธุ์ในทางคลินิก (n=96) ถูกเก็บรวบรวมจากอาสาสมัครในประเทศสหรัฐอเมริกา

## การดื้อยา

ยาพาลิวิซูแมบจับกับบริเวณที่ไม่ค่อยกลายพันธุ์ บน mature F protein ของเชื้อไวรัสอาร์เอสวีที่อยู่นอกเซลล์ ซึ่งคือแอนติเจนตำแหน่ง II หรือ A (antigenic site II หรือ A) ซึ่งครอบคลุมกรดอะมิโนจำนวน 262 ถึง 275 ชนิด ในการวิเคราะห์สายพันธุ์ไวรัส 126 ตัวอย่างทางคลินิกที่แยกได้จากเด็ก 123 คนที่เข้ารับภูมิคุ้มกันสำหรับป้องกัน (immunoprophylaxis) แต่ไม่ได้ผล พบว่าการกลายพันธุ์ของเชื้อไวรัสอาร์เอสวีทั้งหมดที่ติดต่อยาพาลิวิซูแมบ (n=8) นั้นมีการเปลี่ยนแปลงกรดอะมิโนในบริเวณ F protein ดังกล่าวนี้ โดยไม่พบว่าความผันแปรในลำดับเบส (sequence variations) ของ polymorphic หรือ non-polymorphic ภายนอกบริเวณแอนติเจนตำแหน่ง A บน F protein นั้นส่งผลให้เกิดการดื้อของเชื้อไวรัสอาร์เอสวีต่อฤทธิ์ของยาพาลิวิซูแมบในการยับยั้งไวรัสเข้าสู่เซลล์ มีอย่างน้อยหนึ่งตำแหน่งการแทนที่ที่สัมพันธ์กับการดื้อยาพาลิวิซูแมบ คือ N262D, K272E/Q หรือ S275F/L ที่ตรวจพบจากเชื้อไวรัสอาร์เอสวี 8 ตัวอย่างที่ได้จากทางคลินิกที่ส่งผลให้มีการดื้อยา ร่วมกับการกลายพันธุ์ด้วยอัตราการเกิดร้อยละ 6.3 ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ จากข้อมูลทางคลินิกไม่ได้แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงในลำดับเบส ของแอนติเจนตำแหน่ง A กับความรุนแรงของการติดเชื้อไวรัสอาร์เอสวีในเด็กที่ได้รับยา

พาลิวิซูแมบเพื่อเสริมภูมิคุ้มกันสำหรับป้องกัน (immunoprophylaxis) แล้วเกิดการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ ส่วนล่างจากไวรัสอาร์เอสวี จากการวิเคราะห์เชื้อไวรัสอาร์เอสวี 254 ตัวอย่างที่ได้จากทางคลินิกซึ่งเป็นการเก็บรวบรวมจากอาสาสมัครที่ไม่เคยได้รับยาเพื่อเสริมภูมิคุ้มกันสำหรับป้องกันมาก่อน (immunimmunoprophylaxis-naïve) พบว่าการแทนที่ลำดับเบส 2 ที่ (1 ตำแหน่งที่ N262D และ 1 ตำแหน่งที่ S275F) ส่งผลให้มีการดื้อยา ร่วมที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ที่ความถี่ร้อยละ 0.79

## การกระตุ้นภูมิคุ้มกัน

การสร้างแอนติบอดีต่อยาพาลิวิซูแมบพบประมาณร้อยละ 1 ของผู้ป่วยจากการศึกษา IMpact-RSV ในระหว่างการให้ยาในรอบการรักษาแรก ซึ่งพบชั่วคราวด้วยไตเตอร์ที่ต่ำ (low titre) และหายไปได้แม้ว่าจะยังคงใช้ยาต่อ (ฤดูกาลแรก และฤดูกาลที่ 2 ที่โรคอาร์เอสวีแพร่ระบาด) และตรวจไม่พบในทารกจำนวน 55 คนจาก 56 คนในระหว่างฤดูกาลที่ 2 ที่โรคอาร์เอสวีแพร่ระบาด (นับรวม 2 คนที่มีค่าไตเตอร์ในระหว่างฤดูกาลแรกที่โรคอาร์เอสวีแพร่ระบาด) ทั้งนี้ไม่มีการศึกษาการกระตุ้นภูมิคุ้มกันในผู้ที่เป็โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด (congenital heart disease) มีการประเมินการสร้างแอนติบอดีต่อยาพาลิวิซูแมบในการศึกษาเพิ่มเติม 4 การศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 4337 คน (ซึ่งรวมถึงเด็กที่คลอดก่อนกำหนด โดยมีอายุครรภ์ไม่เกิน 35 สัปดาห์ และมีอายุไม่เกิน 6 เดือน หรือ มีอายุไม่เกิน 24 เดือนร่วมกับมีโรคปอดเรื้อรัง (bronchopulmonary dysplasia) หรือร่วมกับโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดที่มีผลกระทบต่อระบบไหลเวียนโลหิตอย่างมีนัยสำคัญ (haemodynamically significant congenital heart disease) โดยพบร้อยละ 0 ถึงร้อยละ 1.5 ของผู้ป่วยที่เวลาต่างกัน ทั้งนี้ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กันระหว่างแอนติบอดีที่พบกับอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น ดังนั้นจึงสรุปได้ว่าแอนติบอดีต่อต้านยา (anti-drug antibody; ADA) นั้น ไม่มีความเกี่ยวข้องในทางคลินิก

## การศึกษาที่มีการใช้ยาพาลิวิซูแมบในรูปแบบผงแห้ง (lyophilized)

ในโครงการวิจัย (IMpact-RSV trial) เพื่อป้องกันโรคอาร์เอสวีที่มีการควบคุมด้วยยาหลอกในเด็กที่มีความเสี่ยงสูงจำนวน 1,502 คน (1002 คนได้รับยาชินาจิส; 500 คนได้รับยาหลอก) โดยให้ยาที่ขนาด 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม เดือน



ละหนึ่งครั้ง เป็นจำนวนทั้งหมด 5 ครั้ง พบว่าสามารถลดอุบัติการณ์ของการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากการติดเชื้อไวรัสอาร์เอสวีลงร้อยละ 55 ( $p = <0.001$ ) โดยอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากการติดเชื้อไวรัสอาร์เอสวีในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเท่ากับร้อยละ 10.6 จากหลักฐานนี้ การลดความเสี่ยงสัมบูรณ์ (absolute risk reduction) จะมีค่าเท่ากับร้อยละ 5.8 โดยมี number needed to treat คือ 17 ต่อการป้องกันการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหนึ่งครั้ง อย่างไรก็ตามพบว่า การป้องกันด้วยยาพาลิวิซูแมบไม่มีผลต่อความรุนแรงของโรคอาร์เอสวีในเด็กที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ในด้านจำนวนวันที่ต้องอยู่ในห้องไอซียูต่อเด็ก 100 คน และจำนวนวันที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจต่อเด็ก 100 คน

จากจำนวนเด็กที่ลงทะเบียนทั้งหมด 222 คนใน 2 การศึกษาที่แยกกันเพื่อประเมินความปลอดภัยของยาพาลิวิซูแมบเมื่อให้ในฤดูกาลที่ 2 ที่โรคอาร์เอสวีแพร่ระบาด มีเด็กจำนวน 103 คนที่ได้รับยาฉีดพาลิวิซูแมบเดือนละหนึ่งครั้งเป็นครั้งแรก และมีเด็กจำนวน 119 คนที่ได้รับยาฉีดพาลิวิซูแมบติดต่อกัน 2 ฤดูกาลที่โรคอาร์เอสวีแพร่ระบาด พบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างสองกลุ่มในด้านการกระตุ้นภูมิคุ้มกันในทั้ง 2 การศึกษา อย่างไรก็ตามยังไม่มีผลการประเมินอย่างเป็นทางการในการศึกษาประสิทธิภาพของยาพาลิวิซูแมบเมื่อให้กับผู้ป่วยในฤดูกาลระบอบที่สอง ดังนั้นข้อมูลของประสิทธิภาพในด้านนี้จึงยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด

ในโครงการศึกษาวิจัยแบบเปิดฉลากที่เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้าเพื่อประเมินด้านเภสัชจลนศาสตร์และการกระตุ้นภูมิคุ้มกันหลังจากการให้ยาพาลิวิซูแมบ 6 ครั้งภายในหนึ่งฤดูกาลที่โรคอาร์เอสวีแพร่ระบาด ซึ่งข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์บ่งชี้ว่าสามารถระดับยาพาลิวิซูแมบเฉลี่ยได้ตามเป้าหมายในเด็กที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 14 คน โดยดูจากข้อมูลความเข้มข้นของซีรัม ณ วันที่ 30 หลังจากเด็กที่เข้าร่วมการศึกษาได้รับยาครั้งที่ 6 ไม่พบว่าแอนติบอดีต่อต้านยาพาลิวิซูแมบเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในเด็กที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 14 คน โดยพบแอนติบอดีต่อต้านยาพาลิวิซูแมบในระดับต่ำและเป็นแบบชั่วคราวในเด็ก 1 คนหลังจากให้ยาพาลิวิซูแมบครั้งที่ 2 ซึ่งมีค่าลดลงจนอยู่ในระดับที่ไม่สามารถตรวจพบได้เมื่อให้ยาในครั้งที่ 5 และ ครั้งที่ 7

ในโครงการศึกษาวิจัยที่ควบคุมด้วยยาหลอกในผู้ป่วย 1,287 คนที่มีอายุไม่เกิน 24 เดือน ที่เป็นโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดที่มีผลกระทบต่อระบบไหลเวียนโลหิตอย่างมีนัยสำคัญ (639 คนได้รับยาซิโนจิส; 648 คนได้รับยาหลอก) โดยให้ยาซิโนจิสที่ขนาด 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม เดือนละหนึ่งครั้งเป็นจำนวนทั้งหมด 5 ครั้ง พบว่าสามารถลดอุบัติการณ์ของการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากการติดเชื้อไวรัสอาร์เอสวีลงร้อยละ 45 ( $p = 0.003$ ) (ในการศึกษาโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด (congenital heart disease)) โดยมีการแบ่งกลุ่มอย่างเท่า ๆ กันระหว่างผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดที่มีอาการเขียว (cyanotic) และชนิดไม่มีอาการเขียว (acyanotic) ผลการศึกษาพบว่าอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากการติดเชื้อไวรัสอาร์เอสวีในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเท่ากับร้อยละ 9.7 และร้อยละ 5.3 ในกลุ่มที่ได้รับยาซิโนจิส จุดยุติรองด้านประสิทธิภาพแสดงให้เห็นว่าจำนวนวันทั้งหมดที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากการติดเชื้อไวรัสอาร์เอสวีในกลุ่มที่ได้รับยาซิโนจิสลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (ลดลงร้อยละ 56,  $p = 0.003$ ) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก และจำนวนวันทั้งหมดที่ต้องได้รับออกซิเจนเสริมจากการติดเชื้อไวรัส

อาร์เอสวีในกลุ่มที่ได้รับยาซิมาจิสก็ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (ลดลงร้อยละ 73,  $p = 0.014$ ) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ต่อเด็ก 100 คน

การศึกษาเชิงสังเกตแบบย้อนหลังที่ศึกษาในเด็กเล็กที่เป็นโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดที่มีผลกระทบต่อระบบไหลเวียนโลหิตอย่างมีนัยสำคัญ (hemodynamically significant congenital heart disease (HSCHD)) เพื่อเปรียบเทียบการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สำคัญชนิดร้ายแรง (ซึ่งได้แก่ การติดเชื้อ, ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ และเสียชีวิต) ระหว่างผู้ที่ได้รับยาซิมาจิสเพื่อป้องกันการติดเชื้อ (1,009 คน) กับผู้ที่ไม่ได้รับยาซิมาจิสเพื่อป้องกันการติดเชื้อ (1,009 คน) โดยมีการจับคู่กันทางสถิติในด้านอายุ, พยาธิสภาพของหัวใจ (cardiac lesion) และการได้รับการผ่าตัดเพื่อแก้ไขความผิดปกติมาก่อน พบว่าอุบัติการณ์ของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สำคัญชนิดร้ายแรงที่เป็นภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะและการเสียชีวิตนั้น ใกล้เคียงกันในเด็กที่ได้รับยาและไม่ได้รับยาซิมาจิสเพื่อป้องกันการติดเชื้อ ส่วนอุบัติการณ์ของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สำคัญชนิดร้ายแรงด้านการติดเชื้อในเด็กที่ได้รับยาซิมาจิสนั้นพบน้อยกว่าเมื่อเทียบกับเด็กที่ไม่ได้รับยาซิมาจิสเพื่อป้องกันการติดเชื้อ ผลการศึกษาบ่งชี้ว่าการได้รับยาซิมาจิสเพื่อป้องกันการติดเชื้อ ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงของการติดเชื้อที่ร้ายแรง, ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดร้ายแรง และการเสียชีวิต ในเด็กที่เป็นโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดที่มีผลกระทบต่อระบบไหลเวียนโลหิตอย่างมีนัยสำคัญ (HSCHD) เมื่อเทียบกับเด็กที่ไม่ได้รับยาซิมาจิสเพื่อป้องกันการติดเชื้อ

### **การศึกษาที่มีการใช้ยาพาลิวิซูแมบในรูปแบบสารละลาย (liquid)**

มีการศึกษาทางคลินิก 2 การศึกษาที่จัดทำขึ้นเพื่อเปรียบเทียบโดยตรงระหว่างยาพาลิวิซูแมบในรูปแบบสารละลาย (liquid) และรูปแบบผงแห้ง (lyophilized) โดยในการศึกษาแรก ทารกคลอดก่อนกำหนดจำนวนทั้งหมด 153 คนได้รับยาทั้งสองรูปแบบในลำดับที่แตกต่างกัน ส่วนในการศึกษาที่ 2 ทารกคลอดก่อนกำหนดหรือเด็กที่เป็นโรคปอดเรื้อรังได้รับยาพาลิวิซูแมบในรูปแบบสารละลาย (liquid) และรูปแบบผงแห้ง (lyophilized) จำนวน 211 คนและ 202 คน ตามลำดับ ในการศึกษาเพิ่มเติมสองการศึกษา มีการใช้ยาพาลิวิซูแมบในรูปแบบสารละลายเป็นกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาที่มีฤทธิ์ (อาสาสมัครเด็กจำนวน 3,918 คน) เพื่อประเมินยาวิจียโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่ใช้เพื่อการป้องกันโรคอาร์เอสวีที่รุนแรงในทารกที่คลอดก่อนกำหนดหรือเด็กที่เป็นโรคปอดเรื้อรัง (BPD) หรือโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด (CHD) ที่มีผลกระทบต่อระบบไหลเวียนโลหิตอย่างมีนัยสำคัญ (ดูรายละเอียดเพิ่มเติมของทั้งสองการศึกษาด้านล่าง) อัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์โดยรวมและลักษณะของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์, การหยุดยาวิจียเนื่องจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ และจำนวนผู้เสียชีวิตที่มีการรายงานในการศึกษาทางคลินิกดังกล่าวมีความสอดคล้องกับที่พบในระหว่างดำเนินโครงการทางคลินิกในการพัฒนายาในรูปแบบผงแห้ง (lyophilized) โดยไม่พบการเสียชีวิตที่เกี่ยวข้องกับยาพาลิวิซูแมบหรือเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ใหม่ที่เกี่ยวข้องกับยาที่มีการระบุไว้ในการศึกษาดังกล่าว

ทารกที่คลอดก่อนกำหนดและเด็กที่เป็นโรคปอดเรื้อรังในทารกคลอดก่อนกำหนด (Chronic Lung Disease of Prematurity (CLDP)): โครงการศึกษาวิจัยนี้ดำเนินการใน 347 ศูนย์ในทวีปอเมริกาเหนือ, สหภาพยุโรปและประเทศอื่น ๆ อีก 10 ประเทศ โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีอายุไม่เกิน 24 เดือนที่เป็นโรคปอดเรื้อรังจากการคลอดก่อน

กำหนด (CLDP) และในผู้ป่วยคลอดก่อนกำหนด (อายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 35 สัปดาห์) ซึ่งมีอายุไม่เกิน 6 เดือน ในเวลาที่เข้าร่วมการศึกษา ทั้งนี้ผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดที่มีผลกระทบต่อระบบไหลเวียนโลหิตอย่างมีนัยสำคัญ (hemodynamically significant congenital heart disease) จะถูกคัดออกจากการศึกษานี้และไปอยู่ในอีกการศึกษาหนึ่งที่แยกออกไป ในการศึกษาผู้ป่วยจะถูกสุ่มให้รับยาฉีดพาลีวิซูแมบในรูปแบบสารละลาย (N=3,306) ที่ขนาดยา 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม เดือนละหนึ่งครั้งเป็นจำนวนทั้งหมด 5 ครั้ง เป็นกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาที่มีฤทธิ์ และกลุ่มที่ได้รับยาวิจายโมโนโคลนอลแอนติบอดี (N=3,329) อาสาสมัครจะได้รับการติดตามความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยาเป็นเวลา 150 วัน มีอาสาสมัครร้อยละ 98 ได้รับยาพาลีวิซูแมบจนเสร็จสิ้นการศึกษาและร้อยละ 97 ได้รับยาเป็นจำนวนทั้งหมด 5 ครั้ง โดยมีจุดยุติหลักเป็นอุบัติการณ์ของการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากการติดเชื้อไวรัสอาร์เอสวี ทั้งนี้พบว่าผู้ป่วยจำนวน 62 คนจาก 3,306 คน (ร้อยละ 1.9) ที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากการติดเชื้อไวรัสอาร์เอสวีในกลุ่มที่ได้รับยาพาลีวิซูแมบ อัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากการติดเชื้อไวรัสอาร์เอสวีที่พบในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคปอดเรื้อรังในทารกคลอดก่อนกำหนด (CLDP) เท่ากับ 28/723 (ร้อยละ 3.9) ส่วนในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าคลอดก่อนกำหนดแต่ไม่มีภาวะ CLDP เท่ากับ 34/2583 (ร้อยละ 1.3)

การศึกษาในผู้ที่เป็โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด (CHD Study 2): โครงการศึกษาวิจัยนี้ดำเนินการใน 162 ศูนย์ในทวีปอเมริกาเหนือ, สหภาพยุโรปและประเทศอื่น ๆ อีก 4 ประเทศ โดยครอบคลุมสองฤดูกาลที่โรคอาร์เอสวีแพร่ระบาด และทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีอายุไม่เกิน 24 เดือนที่เป็นโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดที่มีผลกระทบต่อระบบไหลเวียนโลหิตอย่างมีนัยสำคัญ (hemodynamically significant CHD) ในการศึกษาผู้ป่วยจะถูกสุ่มให้ได้รับยาฉีดในรูปแบบสารละลาย (N=612) ที่ขนาดยา 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม เดือนละหนึ่งครั้งเป็นจำนวนทั้งหมด 5 ครั้ง เป็นกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาที่มีฤทธิ์ และกลุ่มที่ได้รับยาวิจายโมโนโคลนอลแอนติบอดี (N=624) โดยอาสาสมัครจะถูกแบ่งกลุ่มตามพยาธิสภาพของหัวใจ (ชนิดที่มีอาการเขียว (cyanotic) กับชนิดอื่นๆ) และได้รับการติดตามความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยาเป็นเวลา 150 วัน มีอาสาสมัครร้อยละ 97 ได้รับยาพาลีวิซูแมบจนเสร็จสิ้นการศึกษาและร้อยละ 95 ได้รับยาเป็นจำนวนทั้งหมด 5 ครั้ง จุดยุติหลักคือจำนวนรวมของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง ส่วนจุดยุติรองคืออุบัติการณ์ของการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากการติดเชื้อไวรัสอาร์เอสวี ทั้งนี้พบว่าผู้ป่วยจำนวน 16 คนจาก 612 คน (ร้อยละ 2.6) ที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากการติดเชื้อไวรัสอาร์เอสวีในกลุ่มที่ได้รับยาพาลีวิซูแมบ

## 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

### ยาพาลีวิซูแมบในรูปแบบผงแห้ง (lyophilized)

จากการศึกษาในอาสาสมัครผู้ใหญ่ ยาพาลีวิซูแมบมีข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ที่คล้ายคลึงกับแอนติบอดี IgG1 ของมนุษย์ ในด้านปริมาตรการกระจายตัวของยา (ค่าเฉลี่ย 57 มิลลิลิตร/กิโลกรัม) และค่าครึ่งชีวิต (ค่าเฉลี่ย 18 วัน) ในการศึกษาเพื่อใช้ป้องกันโรคในกลุ่มประชากรเด็กที่เป็นโรคปอดเรื้อรังในทารกคลอดก่อนกำหนด (premature and bronchopulmonary dysplasia) พบว่ายาพาลีวิซูแมบมีค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยเท่ากับ 20 วันและการให้ยาเข้าทางกล้ามเนื้อทุกเดือนที่ขนาดยา 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม มีค่าเฉลี่ยความเข้มข้นของระดับสารออกฤทธิ์ในซีรัมต่ำสุดก่อนให้

ยาครั้งถัดไปประมาณ 40 ไมโครกรัม/มิลลิลิตรที่เวลา 30 วันหลังจากได้รับยาเข็มแรก, ประมาณ 60 ไมโครกรัม/มิลลิลิตรหลังจากได้รับยาเข็มที่สอง, ประมาณ 70 ไมโครกรัม/มิลลิลิตรหลังจากได้รับยาเข็มที่สามและสี่ ส่วนการศึกษาในผู้ที่ เป็นโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด (congenital heart disease) โดยให้ยาเข้าทางกล้ามเนื้อทุกเดือนที่ขนาดยา 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม มีค่าเฉลี่ยความเข้มข้นของระดับสารออกฤทธิ์ในซีรัมต่ำสุดก่อนให้ยาครั้งถัดไปประมาณ 55 ไมโครกรัม/มิลลิลิตรที่เวลา 30 วันหลังจากได้รับยาเข็มแรกและประมาณ 90 ไมโครกรัม/มิลลิลิตรหลังจากได้รับยาเข็มที่สี่

จากการศึกษาวิจัยแบบเปิดฉลากที่เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้าเพื่อประเมินคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ โดยการให้ยาพาลิวิซูแมบขนาด 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม โดยให้ยาเข้าทางกล้ามเนื้อทุกเดือนเป็นเวลา 6 เดือน พบว่าค่าเฉลี่ยของความเข้มข้นของซีรัมที่เวลา 30 วันมีค่าประมาณ 40 ไมโครกรัม/มิลลิลิตรหลังจากได้รับยาเข็มแรกและประมาณ 120 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร หลังจากได้รับยาเข็มที่สี่ และประมาณ 140 ไมโครกรัม/มิลลิลิตรหลังจากได้รับยาเข็มที่หก

การศึกษาในเด็กจำนวน 139 คนที่เป็นโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด (congenital heart disease) ที่ได้รับยาพาลิวิซูแมบ ซึ่งเป็นผู้ที่มีการใช้เครื่องปอด-หัวใจเทียม (cardiopulmonary bypass) และในผู้ที่มีตัวอย่างซีรัมแบบจับคู่ พบว่าค่าเฉลี่ยความเข้มข้นของยาพาลิวิซูแมบในซีรัมอยู่ที่ประมาณ 100 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ก่อนการผ่าตัดบายพาสหัวใจ และลดลงมาอยู่ที่ประมาณ 40 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร หลังการผ่าตัดบายพาส

### **ยาพาลิวิซูแมบในรูปแบบสารละลาย (liquid)**

เภสัชจลนศาสตร์และความปลอดภัยของยาพาลิวิซูแมบในรูปแบบสารละลาย (liquid) และรูปแบบผงแห้ง (lyophilized) หลังจากฉีดเข้าทางกล้ามเนื้อที่ขนาดยา 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม มีการเปรียบเทียบในการศึกษาวิจัยแบบไขว้กลุ่มโดยศึกษาในทารกที่มีอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือนและมีประวัติคลอดก่อนกำหนด (อายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 35 สัปดาห์) จำนวน 153 คน ผลจากการศึกษาบ่งชี้ว่าความเข้มข้นของระดับยาพาลิวิซูแมบในซีรัมต่ำสุดก่อนให้ยาครั้งถัดไป คล้ายคลึงกันระหว่างรูปแบบสารละลาย (liquid) และรูปแบบผงแห้ง (lyophilized) และแสดงให้เห็นว่ารูปแบบสารละลาย (liquid) และรูปแบบผงแห้ง (lyophilized) มีชีวสมมูล (bioequivalence) กัน

### **5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก**

จากการศึกษาความเป็นพิษโดยให้ยาครั้งเดียวในลิงแสม (cynomolgus) (ขนาดยาสูงสุดเท่ากับ 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม), กระจ่าง (ขนาดยาสูงสุดเท่ากับ 50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม) และหนู (ขนาดยาสูงสุดเท่ากับ 840 มิลลิกรัม/กิโลกรัม) ไม่พบว่ามีผลกระทบอย่างมีนัยสำคัญ

การศึกษาในสัตว์ฟันแทะไม่พบการบ่งชี้ถึงการเพิ่มจำนวนของไวรัสอาร์เอสวี, หรือพยาธิวิทยาจากเชื้อไวรัสอาร์เอสวี หรือก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ของไวรัสที่หลบเลี่ยงจากยาพาลิวิซูแมบในสภาวะการทดลองที่เลือกใช้

## 6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

### 6.1 รายการตัวยาไม่สำคัญ

Histidine

Glycine

Water for injections

### 6.2 ความไม่เข้ากันของยา

ไม่ควรผสมผลิตภัณฑ์ยานี้กับผลิตภัณฑ์ยาชนิดอื่น ๆ

### 6.3 อายุของยา

3 ปี

### 6.4 ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา

เก็บในตู้เย็น (2 องศาเซลเซียส ถึง 8 องศาเซลเซียส)

ห้ามแช่แข็ง

เก็บขวดไวแอลไว้ในกล่องเพื่อป้องกันแสง

### 6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

ขวดไวแอล (vial) สำหรับใช้ครั้งเดียว: ขวดแก้วใส ไม่มีสี ความจุขนาด 3 มิลลิลิตร (แก้ว Type I) พร้อมจุกยางปิด ขวดชนิดคลอโรบิวทิลและฝาครอบจุกยางแบบ flip-off บรรจุสารละลายสำหรับฉีดปริมาตร 0.5 มิลลิลิตร หรือ 1 มิลลิลิตร

ขนาดบรรจุ กล่องละ 1 ขวด

### 6.6 คำแนะนำในการใช้ การบริหารจัดการ และการกำจัด

ห้ามเจือจางผลิตภัณฑ์

ห้ามเขย่าขวดยา

ขวดยาทั้งสองขนาดบรรจุคือ 0.5 มิลลิลิตร และ 1 มิลลิลิตร มีปริมาณที่บรรจุไว้เกิน (overfill) เพื่อให้สามารถดูดยาขนาด 50 มิลลิกรัมหรือ 100 มิลลิกรัมได้ครบ ตามลำดับ

ในการให้ยา ให้ดึงแถบของฝาครอบขวดยาออกก่อนและทำความสะอาดจุกยางด้วยเอทานอล 70% หรือเทียบเท่าทางเข็มลงในขวดยา และดูดยาเข้ามาในกระบอกฉีดยาให้ได้ปริมาตรของสารละลายที่ต้องการ

สารละลายสำหรับฉีดของยาพาลีวิซูแมบไม่มีส่วนประกอบของสารกันเสีย เพราะสำหรับใช้เพียงครั้งเดียวและควรให้ยาทันทีหลังจากดูดยาเข้าไปในกระบอกฉีดยา

ผลิตภัณฑ์ที่ไม่ได้ใช้หรือวัสดุของเสียควรกำจัดทิ้งตามข้อกำหนดในท้องถิ่น

**7.ชื่อผู้รับอนุญาตนำเข้าหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร**  
บริษัท แอสตราเซนเนกา (ประเทศไทย) จำกัด, กรุงเทพฯ , ประเทศไทย

**8.เลขทะเบียนตำรับยา**

1C 17/66 (NBC)

**9.วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา**

25 ตุลาคม 2566

**10.วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร**

1 มีนาคม 2567

## SYNAGIS

### (Solution for Injection)

#### 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Synagis

#### 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

1 mL of Synagis solution contains 100 mg of palivizumab\*

Each 0.5 mL vial contains 50 mg of palivizumab.

Each 1 mL vial contains 100 mg of palivizumab.

\*Palivizumab is a recombinant humanised monoclonal antibody produced by DNA technology in mouse myeloma host cells.

For the full list of excipients, see section 6.1.

#### 3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection.

The solution is clear or slightly opalescent.

#### 4. CLINICAL PARTICULARS

##### 4.1 Therapeutic indications

Synagis is indicated for the prevention of serious lower respiratory tract disease requiring hospitalisation caused by respiratory syncytial virus (RSV) in children at high risk for RSV disease:

- Children born at 35 weeks of gestation or less and less than 6 months of age at the onset of the RSV season.
- Children less than 2 years of age and requiring treatment for bronchopulmonary dysplasia within the last 6 months.
- Children less than 2 years of age and with haemodynamically significant congenital heart disease.

## 4.2 Posology and method of administration

### Posology

The recommended dose of palivizumab is 15 mg/kg of body weight, given once a month during anticipated periods of RSV risk in the community.

The volume (expressed in ml) of palivizumab to be administered at one-monthly intervals = [patient weight in kg] multiplied by 0.15.

Where possible, the first dose should be administered prior to commencement of the RSV season. Subsequent doses should be administered monthly throughout the RSV season. The efficacy of palivizumab at doses other than 15 mg per kg or of dosing differently from monthly throughout the RSV season, has not been established.

The majority of experience including the pivotal phase III clinical trials with palivizumab has been gained with 5 injections during one season (see section 5.1 Pharmacodynamic properties). Data, although limited, are available on greater than 5 doses (see sections 4.8 Undesirable effects, 5.1 Pharmacodynamic properties, 5.2 Pharmacokinetic properties).

To reduce risk of rehospitalisation, it is recommended that children receiving palivizumab who are hospitalised with RSV continue to receive monthly doses of palivizumab for the duration of the RSV season.

For children undergoing cardiac bypass, it is recommended that a 15 mg/kg of body weight injection of palivizumab be administered as soon as stable after surgery to ensure adequate palivizumab serum levels. Subsequent doses should resume monthly through the remainder of the RSV season for children that continue to be at high risk of RSV disease (see section 5.2 Pharmacokinetic properties).

### Method of administration

Palivizumab is administered intramuscularly, preferably in the anterolateral aspect of the thigh. The gluteal muscle should not be used routinely as an injection site because of the risk of damage to the sciatic nerve. The injection should be given using standard aseptic technique.

Injection volumes over 1 ml should be given as a divided dose.



Synagis solution for injection is a ready to use formulation. For instructions on special handling requirements, see section 6.6 Instructions for use, handling and disposal.

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1, or to other humanised monoclonal antibodies.

### **4.4 Special warnings and special precautions for use**

#### **Traceability**

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Allergic reactions including very rare cases of anaphylaxis and anaphylactic shock have been reported following palivizumab administration. In some cases, fatalities have been reported (see section 4.8 Undesirable effects).

Medicinal products for the treatment of severe hypersensitivity reactions, including anaphylaxis and anaphylactic shock, should be available for immediate use following administration of palivizumab.

A moderate to severe acute infection or febrile illness may warrant delaying the use of palivizumab, unless, in the opinion of the physician, withholding palivizumab entails a greater risk. A mild febrile illness, such as mild upper respiratory infection, is not usually reason to defer administration of palivizumab.

Palivizumab should be given with caution to patients with thrombocytopenia or any coagulation disorder.

The efficacy of palivizumab when administered to patients as a second course of treatment during an ensuing RSV season has not been formally investigated in a study performed with this objective. The possible risk of enhanced RSV infection in the season following the season in which the patients were treated with palivizumab has not been conclusively ruled out by studies performed aiming at this particular point.

#### 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No formal interactions studies with other medicinal products were conducted. In the phase III IMpact- RSV study in the premature and bronchopulmonary dysplasia paediatric populations, the proportions of patients in the placebo and palivizumab groups who received routine childhood vaccines, influenza vaccine, bronchodilators or corticosteroids were similar and no incremental increase in adverse reactions was observed among patients receiving these agents.

Since the monoclonal antibody is specific for RSV, palivizumab is not expected to interfere with the immune response to vaccines.

Palivizumab may interfere with immune-based RSV diagnostic tests, such as some antigen detection based assays. In addition, palivizumab inhibits virus replication in cell culture and, therefore, may also interfere with viral culture assays. Palivizumab does not interfere with reverse transcriptase polymerase chain reaction-based assays. Assay interference could lead to false-negative RSV diagnostic test results. Therefore, diagnostic test results, when obtained, should be used in conjunction with clinical findings to guide medical decisions.

#### 4.6 Pregnancy and lactation

Not relevant. Synagis is not indicated for use in adults. Data on fertility, pregnancy and lactation are not available.

#### 4.7 Effects on ability to drive and use machines

Not relevant.

#### 4.8 Undesirable effects

##### Summary of the safety profile

The most serious adverse reactions occurring with palivizumab are anaphylaxis and other acute hypersensitivity reactions. Common adverse reactions occurring with palivizumab are fever, rash, and injection site reaction.

##### Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions both clinical and laboratory, are displayed by system organ class and frequency (very common  $\geq 1/10$ ; common  $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ; uncommon  $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ; rare  $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ) in studies conducted in premature and bronchopulmonary dysplasia paediatric

patients, and paediatric congenital heart disease patients.

The adverse reactions identified via post-marketing surveillance are reported voluntarily from a population of uncertain size; it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to palivizumab exposure. The frequency for these "ADRs" as presented in the table below was estimated using the safety data of the two registration clinical studies. The incidences of these reactions in these studies showed no difference between the palivizumab and placebo groups and the reactions were not drug related.

<b>Undesirable effects in clinical studies* and post-marketing reports in paediatric patients</b>		
<b>MedDRA system organ class</b>	<b>Frequency</b>	<b>ADR</b>
Blood and lymphatic system disorders	Uncommon	Thrombocytopenia <sup>#</sup>
Immune system disorders	Not known	Anaphylaxis, anaphylactic shock (in some cases, fatalities have been reported.) <sup>#</sup>
Nervous system disorders	Uncommon	Convulsion <sup>#</sup>
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common	Apnoea <sup>#</sup>
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very common	Rash
	Uncommon	Urticaria <sup>#</sup>
General disorders and administrative site conditions	Very common	Pyrexia
	Common	Injection site reaction

\* For full study description, see section 5.1 Pharmacodynamic properties - Clinical studies

<sup>#</sup> ADRs identified from post-marketing surveillance

## **Description of selected adverse reactions**

### ***Post-marketing experience***

Post-marketing serious spontaneous adverse reactions reported during palivizumab treatment between 1998 and 2002 covering four RSV seasons were evaluated. A total of 1,291 serious reports were received where palivizumab had been administered as indicated and the duration of therapy

was within one season. The onset of the adverse reactions occurred after the sixth or greater dose in only 22 of these reports (15 after the sixth dose, 6 after the seventh doses and 1 after the eighth dose). These adverse reactions are similar in character to those after the initial five doses.

Palivizumab treatment schedule and adverse reactions were monitored in a group of nearly 20,000 infants tracked through a patient compliance registry between 1998 and 2000. Of this group 1,250 enrolled infants had 6 injections, 183 infants had 7 injections, and 27 infants had either 8 or 9 injections. Adverse reactions observed in patients after a sixth or greater dose were similar in character and frequency to those after the initial 5 doses.

In a small open label prospective trial of 14 subjects, who received 6 doses, the adverse events reported were consistent with the known safety profile of palivizumab.

In an observational, post-marketing, database study, a small increase in the frequency of asthma was observed among preterm palivizumab recipients; however, the causal relationship is uncertain.

#### **Reporting of suspected adverse reactions**

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system.

#### **4.9 Overdose**

In clinical studies, three children received an overdose of more than 15 mg/kg. These doses were 20.25 mg/kg, 21.1 mg/kg and 22.27 mg/kg. No medical consequences were identified in these instances.

From the post-marketing experience, overdoses with doses up to 85 mg/kg have been reported and in some cases, adverse reactions were reported which did not differ from those observed with 15 mg/kg dose (see section 4.8 Undesirable effects). In case of overdose, it is recommended that the patient be monitored for any signs or symptoms of adverse reactions or effects and appropriate symptomatic treatment instituted immediately.

## 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: immune sera and immunoglobulins, antiviral monoclonal antibodies;  
ATC Code: J06BD01.

Palivizumab is a humanised IgG<sub>1K</sub> monoclonal antibody directed to an epitope in the A antigenic site of the fusion protein of respiratory syncytial virus (RSV). This humanised monoclonal antibody is composed of human (95%) and murine (5%) antibody sequences. It has potent neutralising and fusion-inhibitory activity against both RSV subtype A and B strains.

Palivizumab serum concentrations of approximately 30 µg/ml have been shown to produce a 99% reduction in pulmonary RSV replication in the cotton rat model.

#### In vitro studies of antiviral activity

The antiviral activity of palivizumab was assessed in a microneutralization assay in which increasing concentrations of antibody were incubated with RSV prior to addition of the human epithelial cells HEp-2. After incubation for 4-5 days, RSV antigen was measured in an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The neutralization titre (50% effective concentration [EC<sub>50</sub>]) is expressed as the antibody concentration required to reduce detection of RSV antigen by 50% compared with untreated virus-infected cells. Palivizumab exhibited median EC<sub>50</sub> values of 0.65 µg/ml (mean [standard deviation] = 0.75 [0.53] µg/ml; n=69, range 0.07–2.89 µg/ml) and 0.28 µg/ml (mean [standard deviation] = 0.35 [0.23] µg/ml; n=35, range 0.03–0.88 µg/ml) against clinical RSV A and RSV B isolates, respectively. The majority of clinical RSV isolates tested (n=96) were collected from subjects in the United States.

#### Resistance

Palivizumab binds a highly conserved region on the extracellular domain of mature RSV F protein, referred to as antigenic site II or A antigenic site, which encompasses amino acids 262 to 275. In a genotypic analysis of 126 clinical isolates from 123 children who failed immunoprophylaxis, all RSV mutants that exhibited resistance to palivizumab (n=8) were shown to contain amino acid changes in this region of the F protein. No polymorphic or non-polymorphic sequence variations outside of the A antigenic site on the RSV F protein were shown to render RSV resistant to neutralisation by palivizumab. At least one of the palivizumab resistance-associated substitutions, N262D, K272E/Q, or S275F/L was identified in these 8 clinical RSV isolates resulting in a combined resistance-

associated mutation frequency of 6.3% in these patients. A review of clinical findings did not reveal an association between A antigenic site sequence changes and RSV disease severity among children receiving palivizumab immunoprophylaxis who develop RSV lower respiratory tract disease. Analysis of 254 clinical RSV isolates collected from immunoprophylaxis-naïve subjects revealed palivizumab resistance-associated substitutions in 2 (1 with N262D and 1 with S275F), resulting in a resistance associated mutation frequency of 0.79%.

### **Immunogenicity**

Antibody to palivizumab was observed in approximately 1% of patients in the IMPact-RSV during the first course of therapy. This was transient, low titre, resolved despite continued use (first and second season), and could not be detected in 55 of 56 infants during the second season (including 2 with titres during the first season). Immunogenicity was not studied in the congenital heart disease study. Antibody to palivizumab was evaluated in four additional studies in 4337 patients (children born at 35 weeks of gestation or less and 6 months of age or less, or 24 months of age or less with bronchopulmonary dysplasia, or with haemodynamically significant congenital heart disease were included in these studies) and was observed in 0% – 1.5% of patients at different study timepoints. There was no association observed between the presence of antibody and adverse events. Therefore, anti-drug antibody (ADA) responses appear to be of no clinical relevance.

### **Studies using lyophilised palivizumab**

In a placebo-controlled trial of RSV disease prophylaxis in (IMPact-RSV trial) 1502 high-risk children (1002 Synagis; 500 placebo), 5 monthly doses of 15 mg/kg reduced the incidence of RSV related hospitalisation by 55% ( $p = <0.001$ ). The RSV hospitalisation rate was 10.6% in the placebo group. On this basis, the absolute risk reduction is 5.8% which means the number needed to treat is 17 to prevent one hospitalisation. The severity of RSV disease in children hospitalised despite prophylaxis with palivizumab in terms of days in ICU stay per 100 children and days of mechanical ventilation per 100 children was not affected.

A total of 222 children were enrolled in two separate studies to examine the safety of palivizumab when it is administered for a second RSV season. One hundred and three (103) children received monthly palivizumab injections for the first time, and 119 children received palivizumab for two consecutive seasons. No difference between groups regarding immunogenicity was observed in either study. However, as the efficacy of palivizumab when administered to patients as a second course of treatment during an ensuing RSV season has not been formally investigated in a study

performed with this objective, the relevance of these data in terms of efficacy is unknown.

In an open label prospective trial pharmacokinetics and immunogenicity were evaluated after administration of 6 doses of palivizumab within a single RSV season. The pharmacokinetic data indicated that adequate mean palivizumab levels were achieved in all 14 children for whom data on 30 day trough serum concentrations after the sixth dose were available (see section 5.2). No significant elevations of anti-palivizumab antibody titer were observed in these 14 participants. Transient, low levels of anti-palivizumab antibody were observed in one child after the second dose of palivizumab that dropped to undetectable levels at the fifth and seventh dose.

In a placebo-controlled trial in 1,287 patients  $\leq 24$  months of age with haemodynamically significant congenital heart disease (639 Synagis; 648 placebo), 5 monthly doses of 15 mg/kg Synagis; reduced the incidence of RSV hospitalisations by 45% ( $p = 0.003$ ) (congenital heart disease study). Groups were equally balanced between cyanotic and acyanotic patients. The RSV hospitalisation rate was 9.7% in the placebo group and 5.3% in the Synagis group. Secondary efficacy endpoints showed significant reductions in the Synagis group compared to placebo in total days of RSV hospitalisation (56% reduction,  $p = 0.003$ ) and total RSV days with increased supplemental oxygen (73% reduction,  $p = 0.014$ ) per 100 children.

A retrospective observational study was conducted in young children with hemodynamically significant congenital heart disease (HSCHD) comparing the occurrence of primary serious adverse events (PSAEs: infection, arrhythmia, and death) between those who did (1009) and did not receive Synagis prophylaxis (1009) matched by age, type of cardiac lesion, and prior corrective surgery. The incidence of arrhythmia and death PSAEs was similar in children who did and did not receive prophylaxis. The incidence of infection PSAEs was lower in children who received prophylaxis as compared to those children who did not receive prophylaxis. The results of the study indicate no increased risk of serious infection, serious arrhythmia, or death in children with HSCHD associated with Synagis prophylaxis compared with children who did not receive prophylaxis.

### **Studies using liquid palivizumab**

Two clinical studies were conducted to directly compare liquid and lyophilised formulations of palivizumab. In the first study, all 153 premature infants received both formulations in different sequences. In the second study, 211 and 202 premature infants or children with chronic lung disease received liquid and lyophilised palivizumab, respectively. In two additional studies, liquid

palivizumab was used as an active control (3918 paediatric subjects) to evaluate an investigational monoclonal antibody for prophylaxis of serious RSV disease in premature infants or children with BPD or hemodynamically significant CHD (see below for further details of these two studies). The overall rate and pattern of adverse events, study drug discontinuation due to AEs, and the number of deaths reported in these clinical studies were consistent with those observed during the clinical development programs for the lyophilised formulation. No deaths were considered related to palivizumab and no new ADRs were identified in these studies.

Pre-term infants and children with Chronic Lung Disease of Prematurity (CLDP): this trial, conducted at 347 centers in the North America, European Union and 10 other countries, studied patients less than or equal to 24 months of age with CLDP and patients with premature birth (less than or equal to 35 weeks gestation) who were less than or equal to 6 months of age at study entry. Patients with hemodynamically significant congenital heart disease were excluded from enrollment in this study and were studied in a separate study. In this trial, patients were randomized to receive 5 monthly injections of 15 mg/kg of liquid palivizumab (N=3306) used as active control for an investigational monoclonal antibody (N=3329). Subjects were followed for safety and efficacy for 150 days. Ninety-eight percent of all subjects receiving palivizumab completed the study and 97% received all five injections. The primary endpoint was the incidence of RSV hospitalisation. RSV hospitalisations occurred among 62 of 3306 (1.9%) patients in the palivizumab group. The RSV hospitalisation rate observed in patients enrolled with a diagnosis of CLDP was 28/723 (3.9%) and in patients enrolled with a diagnosis of prematurity without CLDP was 34/2583 (1.3%).

CHD Study 2: this trial, conducted at 162 centers in North America, European Union and 4 other countries over two RSV seasons, studied patients less than or equal to 24 months of age with hemodynamically significant CHD. In this trial, patients were randomized to receive 5 monthly injections of 15 mg/kg of liquid palivizumab (N=612) used as active control for an investigational monoclonal antibody (N=624). Subjects were stratified by cardiac lesion (cyanotic vs. other) and were followed for safety and efficacy for 150 days. Ninety-seven percent of all subjects receiving palivizumab completed the study and 95% received all five injections. The primary endpoint was a summary of adverse events and serious adverse events, and the secondary endpoint was the incidence of RSV hospitalisation. The incidence of RSV hospitalisation was 16 of 612 (2.6%) in the palivizumab group.



## 5.2 Pharmacokinetic properties

### Lyophilised formulation of palivizumab

In studies in adult volunteers, palivizumab had a pharmacokinetic profile similar to a human IgG1 antibody with regard to volume of distribution (mean 57 ml/kg) and half-life (mean 18 days). In prophylactic studies in premature and bronchopulmonary dysplasia paediatric populations, the mean half-life of palivizumab was 20 days and monthly intramuscular doses of 15 mg/kg achieved mean 30 day trough serum active substance concentrations of approximately 40 µg/ml after the first injection, approximately 60 µg/ml after the second injection, approximately 70 µg/ml after the third injection and fourth injection. In the congenital heart disease study, monthly intramuscular doses of 15 mg/kg achieved mean 30 day trough serum active substance concentrations of approximately 55 µg/ml after the first injection and approximately 90 µg/ml after the fourth injection.

In the open label prospective trial evaluating pharmacokinetics with administration of 6 monthly intramuscular doses of 15 mg/kg of palivizumab, mean 30 day trough serum concentrations were approximately 40 µg/ml after the first dose, 120 µg/ml after the fourth dose, and 140 µg/ml after the sixth dose.

Among 139 children in the congenital heart disease study receiving palivizumab who had cardio-pulmonary bypass and for whom paired serum samples were available, the mean serum palivizumab concentration was approximately 100 µg/ml pre-cardiac bypass and declined to approximately 40 µg/ml after bypass.

### Liquid formulation of palivizumab

The pharmacokinetics and safety of palivizumab liquid formulation and palivizumab lyophilised formulation, following 15 mg/kg intramuscular administration, were compared in a cross-over trial of 153 infants less than or equal to 6 months of age with a history of prematurity (less than or equal to 35 weeks gestational age). The results of this trial indicated that the trough serum concentrations of palivizumab were similar between the liquid formulation and the lyophilised formulation and bioequivalence of the liquid and the lyophilised formulation was demonstrated.

### **5.3 Preclinical safety data**

Single dose toxicology studies have been conducted in cynomolgus monkeys (maximum dose 30 mg/kg), rabbits (maximum dose 50 mg/kg) and rats (maximum dose 840 mg/kg). No significant findings were observed.

Studies carried out in rodents gave no indication of enhancement of RSV replication, or RSV-induced pathology or generation of virus escape mutants in the presence of palivizumab under the chosen experimental conditions.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

Histidine

Glycine

Water for injections

### **6.2 Incompatibilities**

This medicinal product should not be mixed with other medicinal products.

### **6.3 Shelf-life**

3 years

### **6.4 Special precautions for storage**

Store in a refrigerator (2°C to 8°C).

Do not freeze.

Keep the vial in the carton in order to protect from light.

### **6.5 Nature and contents of container**

Single-use vials: 3 ml capacity, clear, colourless type I glass vial with a chlorobutyl stopper and flip-off seal containing either 0.5 ml or 1 ml of solution for injection.

Pack size of 1.

## **6.6 Instructions for use, handling and disposal**

Do not dilute the product.

Do not shake the vial.

Both the 0.5 ml and 1 ml vials contain an overfill to allow the withdrawal of 50 mg or 100 mg, respectively.

To administer, remove the tab portion of the vial cap and clean the stopper with 70 % ethanol or equivalent. Insert the needle into the vial and withdraw into the syringe an appropriate volume of solution.

Palivizumab solution for injection does not contain a preservative, is for single use and should be administered immediately after drawing the dose into the syringe.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

## **7. MARKETING AUTHORIZATION HOLDER**

AstraZeneca (Thailand) Limited., Bangkok, Thailand.

## **8. MARKETING AUTHORIZATION NUMBER**

1C 17/66 (NBC)

## **9. DATE OF AUTHORIZATION**

25 October 2023

## **10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

1 March 2024