

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Synagis 50 mg, injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 50 mg palivitsumabia*, vastaten 100 mg/ml palivitsumabia, kun liuos on valmistettu suositusten mukaisesti.

* Palivitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, joka on valmistettu rekombinantti-DNA-teknologialla hiiren myeloomasoluissa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Valkoinen tai luonnonvalkoinen kakku.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Synagis on tarkoitettu estämään vakavia RS-viruksen (RSV) aiheuttamia sairaalahoitoa vaativia alahengitystieinfektioita RSV-infektoriskiryhmään kuuluvilla lapsilla.

- Lapset, jotka ovat syntyneet korkeintaan 35-viikkoisina ja ovat RSV-kauden alkaessa alle 6 kuukauden ikäisiä.
- Alle 2-vuotiaat lapset, joita on hoidettu bronkopulmonaalisen dysplasian vuoksi viimeisten 6 kuukauden aikana.
- Alle 2-vuotiaat lapset, joilla on hemodynaamisesti merkitsevä synnynnäinen sydänvika.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Palivitsumabin suositusannostus on 15 mg painokiloa kohti kerran kuukaudessa niin kauan kun RSV-infektion riski on olemassa.

Kuukauden välein annosteltavan palivitsumabi-annoksen tilavuus (ml) = [potilaan paino (kg)] x 0,15.

Mikäli mahdollista, ensimmäinen annos tulee antaa ennen RSV-kauden alkua. Seuraavat annokset tulee antaa kuukausittain läpi RSV-kauden. Palivitsumabin tehoa muilla annoksilla kuin 15 mg painokiloa kohti tai annosteltuna muulla tavoin kuin kuukausittain läpi RSV-kauden, ei ole varmistettu.

Pääosa kokemuksesta, mukaanlukien faasi III kliiniset tutkimukset palivitsumabilla, on kerätty 5 annoksella yhden kauden aikana (ks. kohta 5.1). Tietoa, joskin rajallista, on olemassa myöskin yli 5 annoksella (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Tästä johtuen hyötyä yli 5 annoksen antamasta suojasta ei ole varmistettu.

Jotta uudelta sairaalahoidolta vältyttäisiin, on suositeltavaa, että lapset, jotka saavat palivitsumabia ja joutuvat sairaalaan RSV-infektion vuoksi, jatkavat palivitsumabiannoksen ottamista kuukausittain läpi RSV-kauden.

Lapsille, joille tehdään sydämen ohitusleikkaus, suositellaan annettavaksi palivitsumabi-injektio annoksella 15 mg painokiloa kohti heti, kun stabiili tilanne leikkauksen jälkeen on saavutettu, jotta riittävä palivitsumabi pitoisuus seerumissa varmistettaisiin. Seuraavat annokset tulee antaa kuukausittain jäljellä olevan RSV-kauden aikana niille lapsille, joilla on suuri vaara sairastua RSV-tautiin (Ks. kohta 5.2).

Antotapa

Palivitsumabi annostellaan lihakseen, mieluiten reiden etusivuosaan. Pistosta ei tule antaa jatkuvasti pakaralihakseen, sillä tämä saattaa vahingoittaa iskiashermaa. Injektion antamisessa tulee noudattaa normaalia aseptista tekniikkaa.

Yli yhden millilitran injektioit tulee antaa jaettuina annoksina.

Varmistaaksenne, että Synagis-valmistetta saatetaan käyttövalmiiksi oikea määrä, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai jollekin muulle humanisoidulle monoklonaaliselle vasta-aineelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Allergisia reaktioita, kuten hyvin harvinaista anafylaksiaa ja anafylaktisia shokkeja, on ilmoitettu palivitsumabin antamisen jälkeen. Joissain tapauksissa kuolemia on raportoitu (ks. kohta 4.8).

Vaikeiden yliherkkyysreaktioiden, mukaan lukien anafylaksian ja anafylaktisen sokin, hoitoon tarvittavien lääkevalmisteiden on oltava välittömästi saatavilla palivitsumabin antamisen jälkeen.

Keskivaikea tai vaikea akuutti infektio tai kuumesairaus saattaa siirtää palivitsumabin käytön aloittamista, ellei palivitsumabin käyttämättä jättäminen ole hoitavan lääkärin mielestä suurempi riski. Lievä kuumesairaus, kuten lievä ylähengitystietulehdus, ei tavallisesti edellytä palivitsumabin käytön lykkäämistä.

Palivitsumabin antamisessa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on trombosytopenia tai jokin hyytymishäiriö.

Palivitsumabin tehoa annettaessa sitä toisena hoitajana seuraavan RSV-kauden aikana ei ole varsinaisesti tutkittu tätä tarkoitusta varten tehdyssä tutkimuksessa. Tavanomaista vakavamman RSV-infektion mahdollisuutta kaudella, joka seuraa kautta, jolloin potilas sai palivitsumabihoitoa, ei ole kuitenkaan täysin suljettu pois tätä asiaa selvittäneissä tutkimuksissa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varsinaisia interaktiotutkimuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa ei ole tehty. Keskosia ja bronkopulmonaalista dysplasiaa sairastavia lapsia koskevassa vaiheen III IMPact-RSV-tutkimuksessa tavalliset lasten rokotukset, influenssarokotteen, bronkolyyttejä tai kortikoidia saaneita potilaita oli plaseboryhmässä ja palivitsumabiryhmässä saman verran, eikä haittavaikutusten lisääntymistä näitä lääkkeitä saavilla potilailla havaittu.

Koska monoklonaalinen vasta-aine on RSV-spesifinen, palivitsumabin ei odoteta vaikuttavan rokotteilla saavutettavaan immuunivasteeseen.

Palivitsumabi voi vaikuttaa RSV:n diagnostiikkaan käytettäviin immunologisiin testeihin, esim. tiettyihin antigeeninosoitukseen perustuviin testeihin. Palivitsumabi estää myös virusten replikaatiota soluviljelmissä ja voi siten vaikuttaa virusviljelytuloksiin. Palivitsumabi ei vaikuta RT-PCR-pohjaisiin testeihin. Valmisteen vaikutus testeihin voi aiheuttaa vääriä negatiivisia tuloksia diagnostisissa RSV-testeissä. Diagnostisten testien tulokset on siis yhdistettävä kliinisiin löydöksiin hoitopäätöksiä tehtäessä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ei merkityksellinen. Synagis ei ole tarkoitettu käytettäväksi aikuisilla. Tietoa vaikutuksista hedelmällisyyteen ja raskauden ja imetyksen aikaisesta käytöstä ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Palivitsumabihoidon aikana ilmenneitä vakavimpia haittavaikutuksia ovat anafylaksia ja muut akuutit yliherkkyysoireet. Palivitsumabihoidon aikana yleisesti ilmeneviä haittavaikutuksia ovat kuume, ihottuma ja pistokohdan reaktiot.

Haittavaikutustaulukko

Keskosilla ja bronkopulmonaalista dysplasiaa tai synnynnäistä sydänvikaa sairastavilla pediatriassa potilailla tehdyissä tutkimuksissa ilmenneet kliiniset ja laboratoriokokeissa näkyvät haittavaikutukset esitetään elinryhmittäin ja esiintymistiheyden mukaan jaoteltuina (hyvin yleinen $\geq 1/10$; yleinen $\geq 1/100, \leq 1/10$; melko harvinainen $\geq 1/1\ 000, \leq 1/100$; harvinainen $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$).

Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa havaitut haittavaikutukset perustuvat vapaaehtoiisiin ilmoituksiin, eikä populaatiokokoa tiedetä varmasti. Näiden haittavaikutusten esiintymistiheyttä ei siis voida välttämättä arvioida luotettavasti, eikä mahdollista syy-yhteyttä palivitsumabialtistuksen kanssa voida vahvistaa. Seuraavassa taulukossa esitettävät näiden ”haittavaikutusten” esiintymistiheydet arvioitiin kahden kliinisen myyntilupatutkimuksen turvallisuustietojen perusteella. Tutkimuksissa näiden haittavaikutusten ilmaantuvuudessa ei ollut eroa palivitsumabi- ja lumeryhmien välillä, eivätkä haittavaikutukset liittyneet lääkkeeseen.

Kliinisissä tutkimuksissa* ja markkinoille tulon jälkeisissä ilmoituksissa mainitut pediatrien potilaiden haittatapahtumat		
MedDRA-elinjärjestelmä-luokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Melko harvinainen	Trombosytopenia [#]
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	Anafylaksi, anafylaktinen sokki (joitakin kuolemantapauksia on ilmoitettu) [#]
Hermosto	Melko harvinainen	Kouristukset [#]
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Hengityskatkokset [#]
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Ihottuma
	Melko harvinainen	Nokkosihottuma [#]
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kuume
	Yleinen	Pistokohdan reaktio

* Koko tutkimuksen kuvaus, ks. kohta 5.1 Kliiniset tutkimukset

Markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset

Kuvaus valituista haittavaikutuksista

Kokemukset markkinoille tulon jälkeen:

Markkinoille tulon jälkeen spontaanisti ilmoitetut palivitsumabin vakavat haittavaikutukset vuosien 1998 ja 2002 välillä on arvioitu. Ajanjakso kattaa 4 RSV-kautta. Kaiken kaikkiaan 1291 vakavaa raporttia on saatu, joissa palivitsumabia on annettu käyttöaiheen mukaisesti yhden kauden aikana. Haittavaikutukset ilmenivät kuudennen tai useamman annoksen jälkeen vain 22:ssa näistä raporteista (15 kuudennen annoksen jälkeen, 6 seitsemännen annoksen jälkeen ja 1 kahdeksannen annoksen jälkeen). Nämä haittavaikutukset olivat luonteeltaan samantyyppisiä kuin viiden ensimmäisen annoksen jälkeen.

Palivitsumabi hoidon aikataulua ja haittavaikutuksia seurattiin lähes 20 000 lapsen ryhmästä, jota seurattiin hoitomyöntyvyyttä koskevan rekisterin kautta vuosien 1998 ja 2000 välillä. Tästä ryhmästä 1 250 potilasta sai 6 annosta, 183 lasta sai 7 annosta ja 27 lasta sai joko 8 tai 9 annosta. Haittavaikutukset potilailla, jotka saivat 6 tai useampia annoksia olivat luonteeltaan ja esiintyvyydeltään samantyyppiset kuin ensimmäisten viiden annoksen jälkeen.

Markkinoille tulon jälkeisessä tietokantaan pohjautuneessa havainnointitutkimuksessa palivitsumabia saaneilla keskosilla havaittiin hienoista astman esiintyvyyden lisääntymistä. Syy-yhteydestä ei kuitenkaan ole varmuutta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa kolme lasta sai yli 15mg/kg:n yliannoksen. Annokset olivat 20,25 mg/kg, 21,1 mg/kg ja 22,27 mg/kg. Mitään lääketieteellisiä seurauksia ei todettu.

Markkinoille tulon jälkeen kertyneen kokemuksen mukaan niinkin suuria yliannostuksia kuin 85 mg/kg on raportoitu, ja joissakin tapauksissa haittavaikutuksia raportoitiin, mutta ne eivät eronneet 15 mg/kg annostuksella raportoiduista haittavaikutuksista (ks. kohta 4.8). Yliannostuksen yhteydessä suositellaan, että potilasta tarkkaillaan haittavaikutusten oireiden ja löydösten varalta, ja että asianmukainen oireenmukainen hoito aloitetaan välittömästi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunoseerumit ja immunoglobuliinit, spesifiset immunoglobuliinit;
ATC-koodi: J06B B16

Palivitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine (IgG_{1k}), joka kohdistuu RS-viruksen fuusioproteiinin A-antigeeniosan epitooppia vastaan. Tämä humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine sisältää ihmisen (95 %) ja hiiren (5 %) vasta-ainejaksoja. Sillä on potentti neutraloiva ja fuusiota estävä vaikutus RSV-alatyypin A- ja B-kantoihin.

Noin 30 µg/ml:n palivitsumabipitoisuudella seerumissa on puuvillarottamallissa osoitettu RS-viruksen replikaation keuhkoissa vähenevän 99%.

In vitro antiviraaliset aktiivisuustutkimukset

Palivitsumabin antiviraalinen aktiivisuus määritettiin mikroneutralisaatiotestin avulla, missä RSV:tä inkuboitiin kasvavien vasta-ainepitoisuuksien kanssa ennen ihmisen HEp-2-epiteelisolujen lisäämistä. RSV antigeeni määritettiin ELISA-testin avulla 4-5 päivän inkuboinnin jälkeen. Neutralointititeri

(50 % vaikuttava pitoisuus [EC₅₀]) on ilmaistu vasta-aineen pitoisuutena, joka tarvitaan alentamaan RSV-antigeenin havaitsemista 50 % verrattuna käsittelemättömiin viruksen infektoimiin soluihin. Palivitsumabille osoitettiin EC₅₀-arvon mediaaniksi 0,65 µg/ml (keskiarvo [keskihajonta] = 0,75 [0,53] µg/ml; n=69; vaihteluväli 0,07-2,89 µg/ml) ja 0,28 µg/ml (keskiarvo [keskihajonta] = 0,35 [0,23] µg/ml; n=35; vaihteluväli 0,03-0,88 µg/ml) kliinisiä RSV A ja RSV B -isolaatteja vastaan. Suurin osa tutkituista kliinisistä RSV-isolaateista (n=96) kerättiin USA:sta.

Resistenssi

Palivitsumabi sitoutuu kypsän RSV:n F-proteiinin solunulkoisen domeenin hyvin konservoituneeseen kohtaan, jota kutsutaan antigeenikohta II:ksi tai A-antigeenikohdaksi ja joka kattaa aminohapot 262-275. Genotyypianalysissä, joka tehtiin 126 kliinisestä isolaatista, jotka olivat peräisin 123 lapselta, joille ei kehittynyt immunoprofylaksia, kaikissa palivitsumabille resistentteissä mutatoituneissa RS-viruksissa (n = 8) on havaittu aminohappomuutoksia tällä F-proteiinin alueella. RSV:n F-proteiinin A-antigeenikohdan ulkopuolella sijaitsevien polymorfisten tai ei-polymorfisten sekvenssimuutosten ei ole havaittu muuttavan RSV:tä resistentiksi palivitsumabin RSV:tä neutraloivalle vaikutukselle. Ainakin yksi palivitsumabiresistenssiin liittyvistä substituutioista, N262D, K272E/Q tai S275F/L, löydettiin näistä 8:sta kliinisestä RSV-isolaatista, jotka oli eristetty yksilöiltä, joille immunoprofylaksiaa ei kehittynyt. Tästä johdettiin resistenssiin liittyvän mutaation yhdistetyksi esiintymistiheydeksi 6,3 % näillä potilailla. Tarkasteltaessa kliinisiä löydöksiä yhteyttä A-antigeenikohdan sekvenssimuutosten ja RSV-taudin vakavuuden välillä ei ilmennyt lapsilla, jotka olivat saaneet palivitsumabi-immunoprofylaksian ja joille kehittyi RSV:n aiheuttama alempien hengitysteiden sairaus. Immunoprofylaktisesti suojaamattomilta yksilöiltä kerättyjen 254 kliinisen RSV-isolaatin analyysi paljasti palivitsumabiresistenssiin liittyviä substituutioita kahdessa (yksi N262D ja yksi S275F). Tästä johdettiin resistenssiin liittyvän mutaation esiintymistiheydeksi 0,79 %.

Immunogeenisuus

Palivitsumabin vasta-aineita havaittiin noin 1 %:lla IMpact-RSV-tutkimukseen osallistuneista potilaista ensimmäisen hoitokuurin aikana. Ilmiö oli ohimenevä, pitoisuudet pieniä ja vasta-aineet hävisivät, vaikka lääkitystä jatkettiin (ensimmäinen ja toinen kausi). Vasta-aineita ei todettu enää 55 lapsella 56:sta toisen kauden aikana (mukaan lukien 2 lasta, joilla niitä esiintyi ensimmäisen kauden aikana). Immunogeenisuutta ei arvioitu synnynäistä sydänvikaa sairastavilla lapsilla tehdyssä tutkimuksessa. Palivitsumabivasta-aineita arvioitiin neljässä muussa tutkimuksessa, joihin osallistui 4 337 potilasta (raskausviikolla 35 tai sitä ennen syntyneitä, enintään 6 kk ikäisiä lapsia tai enintään 24 kk ikäisiä lapsia, joilla oli bronkopulmonaalinen dysplasia tai hemodynaamisesti merkittävä synnynäinen sydänvika). Niitä todettiin eri tutkimusajankohtina 0–1,5 %:lla potilaista. Vasta-aineilla ja haittatapahtumilla ei havaittu olevan yhteyttä. Siksi lääkevasta-aine-vasteella ei näytä olevan kliinistä merkitystä.

Tutkimukset kylmäkuivatulla palivitsumabilla

Plasebokontrolloidussa tutkimuksessa, jossa tutkittiin RSV-profylaksia (IMpact-RSV-tutkimus) 1 502:lla korkean riskin lapsella (1 002 Synagis, 500 lumelääke), viisi kuukausittaista annosta (15 mg/kg) vähensi RSV-infektion vuoksi sairaalahoitoon joutumista 55 prosentilla (p < 0,001). RSV-potilaiden sairaalahoitoprosentti oli 10,6 % plaseboryhmässä. Tällä perusteella absoluuttinen riskin väheneminen on 5,8 %, mikä merkitsee, että yhden sairaalaan joutumisen estämiseksi on hoidettava 17 lasta. RSV-taudin vaikeusaste palivitsumabiprofylaksista huolimatta sairaalaan joutuneilla lapsilla tehohoitopäivinä 100 lasta kohti laskettuna ja mekaanisen ventilaation tarpeena 100 lasta kohti ei muuttunut.

Kaikkiaan 222 lasta otettiin kahteen eri tutkimukseen, joissa tutkittiin toisella RSV-kaudella annetun palivitsumabin turvallisuutta. Ensimmäistä kertaa palivitsumabia sai kaikkiaan 103 lasta kuukausittaisina injektioina, ja kahtena peräkkäisenä kautena palivitsumabia sai 119 lasta. Kummassakaan tutkimuksessa ei ryhmien välillä todettu mitään eroa immunogeenisuudessa. Koska palivitsumabin tehoa annettaessa sitä toisena hoitajaksona seuraavan RSV-kauden aikana ei ole tutkittu muodollisesti tätä tarkoitusta varten tehdyssä tutkimuksessa, tämän tiedon relevanssia mitä tulee tehoon ei tiedetä.

Avoimessa prospektiivisessä tutkimuksessa, joka suunniteltiin farmakokinetiikan, turvallisuuden ja

immunogeenisuuden selvittämiseen seitsemän palivitsumabiannoksen jälkeen, saman kauden aikana, farmakokinetiikkatiedot viittasivat siihen, että riittävä palivitsumabipitoisuuden keskiarvo saavutettiin kaikilla 18:lla tutkimukseen osallistuneella lapsella. Tilapäisesti huomattiin matalia antipalivitsumabivasta-ainepitoisuuksia yhdellä lapsella toisen palivitsumabi-annoksen jälkeen. Pitoisuus pieneni mittaamattomiin viidennen ja seitsemännen annoksen jälkeen.

Plasebokontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 1 287 korkeintaan 24 kuukauden ikäistä potilasta, joilla oli hemodynaamisesti merkitsevä synnynnäinen sydänvika (639 Synagis, 648 plasebo), viisi kuukausittaista Synagis-annosta (15 mg/kg) vähensi RSV-infektion vuoksi sairaalahoitoon joutumista 45 % ($p = 0,003$) (synnynnäistä sydänvikaa koskeva tutkimus). Syanoottisia ja ei-syanoottisia potilaita oli molemmissa ryhmässä samassa suhteessa. RSV:n vuoksi sairaalahoitoon joutui 9,7 % plaseboryhmän potilasta ja 5,3 % Synagis-ryhmän potilaista. Toissijaiset tehoa mittaavat päätetapahtumat osoittivat, että sairaalassaoloaika RSV:n vuoksi väheni Synagis-ryhmässä plaseboryhmään verrattuna merkitsevästi (vähenemä 56 %, $P = 0,003$) ja niiden RSV-päivien lukumäärä, joihin tarvittiin lisähappea väheni (73 %, $P = 0,014$) 100 lasta kohti.

Retrospektiiviseen havainnointitutkimukseen osallistui pikkulapsia, joilla oli hemodynaamisesti merkittävä synnynnäinen sydänvika. Tutkimuksessa vertailtiin ensisijaisten vakavien haittatapahtumien (infektiot, rytmihäiriöt ja kuolemantapaukset) esiintymistiheyttä lapsilla, jotka saivat Synagis-estohoitoa (1 009) tai eivät saaneet sitä (1 009). Ryhmät kaltaistettiin iän, sydänvikatyypin ja korjausleikkausanamneesin mukaan. Ensisijaisista vakavista haittatapahtumista rytmihäiriöiden ja kuolemantapausten ilmaantuvuus oli samaa luokkaa riippumatta siitä, saivatko lapset estohoitoa vai eivät. Ensisijaisiksi vakaviksi haittatapahtumiksi luokiteltujen infektioiden ilmaantuvuus oli estohoitoa saaneilla lapsilla pienempi kuin lapsilla, jotka eivät saaneet sitä. Tutkimuksen tulokset eivät viittaa siihen, että vakavien infektioiden, vakavien rytmihäiriöiden tai kuolemantapausten riski olisi ollut Synagis-estohoitoa saaneilla, hemodynaamisesti merkittävää synnynnäistä sydänvikaa sairastavilla lapsilla suurempi kuin vastaavilla lapsilla, jotka eivät saaneet estohoitoa.

Tutkimukset palivitsumabiliuoksella

Palivitsumabiliuksen ja kylmäkuivatun palivitsumabivalmistemuodon tehoa on verrattu kahdessa kliinisessä tutkimuksessa. Ensimmäisessä tutkimuksessa kaikki 153 keskosta saivat molempia valmistemuotoja eri järjestyksissä. Toisessa tutkimuksessa palivitsumabiliuosta sai 211 ja kylmäkuivatua palivitsumabia 202 keskosta tai kroonista keuhkosairautta sairastavaa lasta. Lisäksi kahdessa muussa tutkimuksessa palivitsumabiliuosta käytettiin aktiivisena kontrollina (3 918 lasta) arvioitaessa tutkimusvaiheessa olevan monoklonaalisen vasta-aineen tehoa vakavan RSV-infektion profylaksiassa keskosilla tai bronkopulmonaalista dysplasiaa tai hemodynaamisesti merkittävää synnynnäistä sydänvikaa sairastavilla lapsilla (ks. alla tarkemmat tiedot tutkimuksista). Haittatapahtumien kokonaismäärä ja luonne, tutkimuslääkityksen keskeytykset haittatapahtumien vuoksi ja raportoitujen kuolemantapausten määrä kliinisten tutkimusten aikana vastasivat kylmäkuivatun valmistemuodon kliinisessä kehitysvaiheessa havaittuja. Minkään kuolemantapausten ei katsottu liittyvän palivitsumabiin eikä uusia haittavaikutuksia havaittu näissä tutkimuksissa.

Keskokset ja lapset, joilla oli keskosten krooninen keuhkosairaus (CLDP), osallistui tutkimukseen, joka suoritettiin 347 keskuksessa Pohjois-Amerikassa, EU:ssa ja 10 muussa maassa. Siihen osallistui 24 kuukauden ikäisiä tai sitä nuorempia CLDP:tä sairastavia tai keskosena syntyneitä potilaita (35 raskausviikolla tai aiemmin syntyneitä), jotka olivat tutkimuksen alkaessa korkeintaan 6 kuukauden ikäisiä. Potilaita, joilla oli hemodynaamisesti merkittävä synnynnäinen sydänvika, ei otettu mukaan tähän tutkimukseen vaan heidät tutkittiin erillisessä tutkimuksessa. Tässä tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin saamaan palivitsumabiliuosta 5 pistosta 15 mg/kg kuukauden välein ($n=3\ 306$). Tämä ryhmä toimi tutkimusvaiheessa olevaa monoklonaalista vasta-ainetta saaneen ryhmän ($n=3\ 329$) aktiivisen kontrollin ryhmänä. Potilaita seurattiin 150 vuorokautta hoidon turvallisuuden ja tehon osoittamiseksi. Yhdeksänkymmentäkahdeksan prosenttia (98 %) kaikista niistä potilaista, jotka saivat palivitsumabia, pysyi mukana tutkimuksessa koko tutkimuksen ajan ja 97 % sai kaikki viisi pistosta. Ensisijaisena päätetapahtuma oli RSV:n vuoksi sairaalahoitoon joutumisen ilmaantuvuus. Palivitsumabia saaneen ryhmän potilaista 62/3 306 (1,9 %) joutui sairaalahoitoon RSV:n vuoksi. CLDP:tä sairastavista potilaista 28/723 (3,9 %) ja keskosista, joilla ei ollut CLDP:tä, 34/2583 (1,3 %) joutui sairaalahoitoon RSV:n vuoksi.

CHD-tutkimus 2: tutkimukseen, joka suoritettiin 162 keskuksessa Pohjois-Amerikassa, EU:ssa ja 4 muussa maassa ja joka kesti kahden RSV-kauden ajan, osallistui 24 kuukauden ikäisiä tai sitä nuorempia potilaita, jotka sairastivat hemodynaamisesti merkittävää CHD:tä. Tässä tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin saamaan palivitsumabiliuosta 5 pistosta 15 mg/kg kuukauden välein (n=612). Tämä ryhmä toimi tutkimusvaiheessa olevaa monoklonaalista vasta-ainetta saaneen ryhmän (n=642) aktiivisen kontrollin ryhmänä. Potilaat jaoteltiin sydämen vaurion mukaan (syanoottinen tai muu) ja heitä seurattiin 150 vuorokautta hoidon turvallisuuden ja tehon osoittamiseksi.

Yhdeksänkymmentäseitsemän prosenttia (97 %) potilaista, jotka saivat palivitsumabia, pysyi mukana tutkimuksessa koko tutkimuksen ajan ja 95 % potilaista sai kaikki 5 pistosta. Ensisijainen päätetapahtuma oli haittatapahtumien ja vakavien haittatapahtumien yhteenveto, ja toissijainen päätetapahtuma oli RSV:n vuoksi sairaalahoitoon joutumisen ilmaantuvuus. Palivitsumabia saaneista potilaista 16/612 (2,6 %) joutui sairaalahoitoon RSV:n vuoksi.

5.2 Farmakokinetiikka

Kylmäkuivattu palivitsumabivalmistemuoto

Tutkimuksissa, joihin osallistui aikuisia vapaaehtoisia, palivitsumabilla oli samanlainen farmakokineettinen profiili kuin ihmisen IgG₁-vasta-aineella jakautumistilavuuden (keskiarvo 57 ml/kg) ja puoliintumisajan (keskiarvo 18 päivää) osalta. Keskosia ja bronkopulmonaalista dysplasiaa sairastavia lapsia koskevissa profylaktisissa tutkimuksissa palivitsumabin puoliintumisajan keskiarvo oli 20 päivää, ja seerumin pienin palivitsumabipitoisuus kuukausittaisen lihaksensisäisten annosten ollessa 15 mg/kg oli 30 päivän ajanjaksolla ensimmäisen injektion jälkeen keskimäärin noin 40 µg/ml, toisen injektion jälkeen noin 60 µg/ml ja kolmannen ja neljännen injektion jälkeen noin 70 µg/ml. Synnynnäistä sydänvikaa koskevassa tutkimuksessa kuukausittain lihakseen annettujen annosten ollessa 15 mg/kg oli seerumin pienin palivitsumabipitoisuus 30 päivän ajanjaksolla ensimmäisen injektion jälkeen keskimäärin noin 55 µg/ml ja neljännen injektion jälkeen noin 90 µg/ml.

Niillä 139 lapsella, jotka saivat synnynnäistä sydänvikaa koskevassa tutkimuksissa palivitsumabia, jotka olivat sydänkeuhkokoneessa ja joista oli pariseeruminäytteet, seerumin palivitsumabipitoisuus ennen ohitusleikkausta oli keskimäärin 100 µg/ml ja ohitusleikkauksen jälkeen 40 µg/ml.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta-annostutkimuksia on tehty makakiapinoilla (maksimiannos 30 mg/kg), kaniineilla (maksimiannos 50 mg/kg) sekä rotilla (maksimiannos 840 mg/kg). Mitään merkittäviä havaintoja ei tehty.

Tutkimukset jyrsijöillä eivät osoittaneet RS-virusten monistumisen lisääntyvän eikä RSV-infektio aiheuttanut elimistössä muutoksia eikä palivitsumabiin liittyen havaittu virusmutanttien kehittymistä valituissa koeolosuhteissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine:

Histidiini

Glysiini

Mannitoli (E421)

Liuotin:

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa eikä muihin liuottimiin kuin injektionesteisiin käytettävään veteen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

Valmistuksen jälkeen valmiste tulee käyttää välittömästi. Käytön aikaisen säilyvyyden on kuitenkin todettu olevan 3 tuntia 20°C - 24°C:n lämpötilassa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätää.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

50 mg injektiokuiva-ainetta 4 ml injektiopullossa (Tyypin I lasia), jossa tulppa (butyylikumia) ja repäisysinetti (alumiinia).

1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä ampullissa (Tyypin I lasia).

Pakkauskoko 1.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

50 mg:n injektiopullossa on ylitäyttöä, jotta pullosta saadaan otettua käyttökuntoon saatettua liuosta 50 mg:n annos, seuraten alla olevia ohjeita.

Käyttökuntoon saattaminen: poista injektiopullon korkin liuskamainen osa ja puhdista kumitulppa 70 %:lla etanolilla tai vastaavalla.

0,6 ml injektionesteisiin käytettävää vettä lisätään hitaasti injektiopullon sisäseinää pitkin vaahtamisen välttämiseksi. Veden lisäämisen jälkeen injektiopulloa kallistetaan hiukan ja pyöritetään varovasti noin 30 sekuntia. Ei saa ravistaa. Palivitsumabiliuksen tulee antaa seistä huoneenlämmössä vähintään 20 minuuttia, kunnes liuos on kirkasta. Palivitsumabiliuos ei sisällä säilöntäainetta ja se tulee käyttää kolmen tunnin sisällä liuottamisesta.

Suosituksen mukaan valmistetun liuoksen lopullinen pitoisuus on 100 mg/ml.

Valmistettu liuos on kirkasta tai hieman sameaa.

Kertakäyttöinen injektiopullo. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/117/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13 elokuu 1999

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27 heinäkuu 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Synagis 100 mg, injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg palivitsumabia*, vastaten 100 mg/ml palivitsumabia, kun liuos on valmistettu suositusten mukaisesti.

* Palivitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, joka on valmistettu rekombinantti-DNA-tekniologialla hiiren myeloomasoluissa.

Täydellinen apuaineluettelo ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Valkoinen tai luonnonvalkoinen kakku.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Synagis on tarkoitettu estämään vakavia RS-viruksen (RSV) aiheuttamia sairaalahoitoa vaativia alahengitystieinfektioita RSV-infektoriskiryhmään kuuluvilla lapsilla.

- Lapset, jotka ovat syntyneet korkeintaan 35-viikkoisina ja ovat RSV-kauden alkaessa alle 6 kuukauden ikäisiä
- Alle 2-vuotiaat lapset, joita on hoidettu bronkopulmonaalisen dysplasian vuoksi viimeisten 6 kuukauden aikana.
- Alle 2-vuotiaat lapset, joilla on hemodynaamisesti merkitsevä synnynnäinen sydänvika.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Palivitsumabin suositusannostus on 15 mg painokiloa kohti kerran kuukaudessa niin kauan kun RSV-infektion riski on olemassa.

Kuukauden välein annosteltavan palivitsumabi-annoksen tilavuus (ml) = [potilaan paino (kg)] x 0,15.

Mikäli mahdollista, ensimmäinen annos tulee antaa ennen RSV-kauden alkua. Seuraavat annokset tulee antaa kuukausittain läpi RSV-kauden. Palivitsumabin tehoa muilla annoksilla kuin 15 mg painokiloa kohti tai annosteltuna muulla tavoin kuin kuukausittain läpi RSV-kauden, ei ole varmistettu.

Pääosa kokemuksesta, mukaanlukien faasi III kliiniset tutkimukset palivitsumabilla, on kerätty 5 annoksella yhden kauden aikana (ks. kohta 5.1). Tietoa, joskin rajallista, on olemassa myöskin yli 5 annoksella (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Tästä johtuen hyötyä yli 5 annoksen antamasta suojasta ei ole varmistettu.

Jotta uudelta sairaalahoidolta vältyttäisiin, on suositeltavaa, että lapset, jotka saavat palivitsumabia ja joutuvat sairaalaan RSV-infektion vuoksi, jatkavat palivitsumabiannoksen ottamista kuukausittain läpi RSV-kauden.

Lapsille, joille tehdään sydämen ohitusleikkaus, suositellaan annettavaksi palivitsumabi-injektio annoksella 15 mg painokiloa kohti heti, kun stabiili tilanne leikkauksen jälkeen on saavutettu, jotta riittävä palivitsumabipitoisuus seerumissa varmistettaisiin. Seuraavat annokset tulee antaa kuukausittain jäljellä olevan RSV-kauden aikana niille lapsille, joilla on suuri vaara sairastua RSV-tautiin (ks. kohta 5.2)

Antotapa

Palivitsumabi annostellaan lihakseen, mieluiten reiden etusivuosaan. Pistosta ei tule antaa jatkuvasti pakaralihakseen, sillä tämä saattaa vahingoittaa iskiashermaa. Injektion antamisessa tulee noudattaa normaalia aseptista tekniikkaa.

Yli yhden millilitran injektioit tulee antaa jaettuina annoksina.

Varmistaaksenne, että Synagis-valmistetta saatetaan käyttövalmiiksi oikea määrä, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai jollekin muulle humanisoidulle monoklonaaliselle vasta-aineelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Allergisia reaktioita, kuten hyvin harvinaista anafylaksiaa ja anafylaktisia shokkeja, on ilmoitettu palivitsumabin antamisen jälkeen. Joissain tapauksissa kuolemia on raportoitu (ks. kohta 4.8).

Vaikeiden yliherkkyysreaktioiden, mukaan lukien anafylaksian ja anafylaktisen sokin, hoitoon tarvittavien lääkevalmisteiden on oltava välittömästi saatavilla palivitsumabin antamisen jälkeen.

Keskivaikea tai vaikea akuutti infektio tai kuumesairaus saattaa siirtää palivitsumabin käytön aloittamista, ellei palivitsumabin käyttämättä jättäminen ole hoitavan lääkärin mielestä suurempi riski. Lievä kuumesairaus, kuten lievä ylähengitystietulehdus, ei tavallisesti edellytä palivitsumabin käytön lykkäämistä.

Palivitsumabin antamisessa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on trombosytopenia tai jokin hyytymishäiriö.

Palivitsumabin tehoa annettaessa sitä toisena hoitajana seuraavan RSV-kauden aikana ei ole varsinaisesti tutkittu tätä tarkoitusta varten tehdyssä tutkimuksessa. Tavanomaista vakavammat RSV-infektion mahdollisuutta kaudella, joka seuraa kautta jolloin potilas sai palivitsumabihoitoa, ei ole kuitenkaan täysin suljettu pois tätä asiaa selvittäneissä tutkimuksissa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varsinaisia interaktiotutkimuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa ei ole tehty. Keskusia ja bronkopulmonaalista dysplasiaa sairastavia lapsia koskevassa vaiheen III IMPact-RSV-tutkimuksessa tavalliset lasten rokotukset, influenssarokotteen, bronkolyyttejä tai kortikoidia saaneita potilaita oli plaseboryhmässä ja palivitsumabiryhmässä saman verran, eikä haittavaikutusten lisääntymistä näitä lääkkeitä saavilla potilailla havaittu.

Koska monoklonaalinen vasta-aine on RSV-spesifinen, palivitsumabin ei odoteta vaikuttavan rokotteilla saavutettavaan immuunivasteeseen.

Palivitsumabi voi vaikuttaa RSV:n diagnostiikkaan käytettäviin immunologisiin testeihin, esim. tiettyihin antigeeninosoitukseen perustuviin testeihin. Palivitsumabi estää myös virusten replikaatiota soluviljelmissä ja voi siten vaikuttaa virusviljelytuloksiin. Palivitsumabi ei vaikuta RT-PCR-pohjaisiin testeihin. Valmisteen vaikutus testeihin voi aiheuttaa vääriä negatiivisia tuloksia diagnostisissa RSV-testeissä. Diagnostisten testien tulokset on siis yhdistettävä kliinisiin löydöksiin hoitopäätöksiä tehtäessä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ei merkityksellinen. Synagis ei ole tarkoitettu käytettäväksi aikuisilla. Tietoa vaikutuksista hedelmällisyyteen ja raskauden ja imetyksen aikaisesta käytöstä ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Palivitsumabihoidon aikana ilmenneitä vakavimpia haittavaikutuksia ovat anafylaksia ja muut akuutit yliherkkyysoireet. Palivitsumabihoidon aikana yleisesti ilmeneviä haittavaikutuksia ovat kuume, ihottuma ja pistokohdan reaktiot.

Haittavaikutustaulukko

Keskosilla ja bronkopulmonaalista dysplasiaa tai synnynnäistä sydänvikaa sairastavilla pediatriassa potilailla tehdyissä tutkimuksissa ilmenneet kliiniset ja laboratoriokokeissa näkyvät haittavaikutukset esitetään elinryhmittäin ja esiintymistiheyden mukaan jaoteltuina (hyvin yleinen $\geq 1/10$; yleinen $\geq 1/100, \leq 1/10$; melko harvinainen $\geq 1/1\ 000, \leq 1/100$; harvinainen $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$).

Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa havaitut haittavaikutukset perustuvat vapaaehtoiisiin ilmoituksiin, eikä populaatiokokoa tiedetä varmasti. Näiden haittavaikutusten esiintymistiheyttä ei siis voida välttämättä arvioida luotettavasti, eikä mahdollista syy-yhteyttä palivitsumabialtistuksen kanssa voida vahvistaa. Seuraavassa taulukossa esitettävät näiden ”haittavaikutusten” esiintymistiheydet arvioitiin kahden kliinisen myyntilupatutkimuksen turvallisuustietojen perusteella. Tutkimuksissa näiden haittavaikutusten ilmaantuvuudessa ei ollut eroa palivitsumabi- ja lumeryhmien välillä, eivätkä haittavaikutukset liittyneet lääkkeeseen.

Kliinisissä tutkimuksissa* ja markkinoille tulon jälkeisissä ilmoituksissa mainitut pediatrien potilaiden haittatapahtumat		
MedDRA-elinjärjestelmä-luokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Melko harvinainen	Trombosytopenia [#]
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	Anafylaksi, anafylaktinen sokki (joitakin kuolemantapauksia on ilmoitettu) [#]
Hermosto	Melko harvinainen	Kouristukset [#]
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Hengityskatkokset [#]
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Ihottuma
	Melko harvinainen	Nokkosihottuma [#]
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kuume
	Yleinen	Pistokohdan reaktio

* Koko tutkimuksen kuvaus, ks. kohta 5.1 Kliiniset tutkimukset

Markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset

Kuvaus valituista haittavaikutuksista

Kokemukset markkinoille tulon jälkeen:

Markkinoille tulon jälkeen spontaanisti ilmoitetut palivitsumabin vakavat haittavaikutukset vuosien 1998 ja 2002 välillä on arvioitu. Ajanjakso kattaa 4 RSV-kautta. Kaiken kaikkiaan 1291 vakavaa raporttia on saatu, joissa palivitsumabia on annettu käyttöaiheen mukaisesti yhden kauden aikana. Haittavaikutukset ilmenivät kuudennen tai useamman annoksen jälkeen vain 22:ssa näistä raporteista (15 kuudennen annoksen jälkeen, 6 seitsemännen annoksen jälkeen ja 1 kahdeksannen annoksen jälkeen). Nämä haittavaikutukset olivat luonteeltaan samantyyppisiä kuin viiden ensimmäisen annoksen jälkeen.

Palivitsumabihoidon aikataulua ja haittavaikutuksia seurattiin lähes 20 000 lapsen ryhmästä, jota seurattiin hoitomyöntyvyyttä koskevan rekisterin kautta vuosien 1998 ja 2000 välillä. Tästä ryhmästä 1250 potilasta sai 6 annosta, 183 lasta sai 7 annosta ja 27 lasta sai joko 8 tai 9 annosta. Haittavaikutukset potilailla, jotka saivat 6 tai useampia annoksia olivat luonteeltaan ja esiintyvyydeltään samantyyppiset kuin ensimmäisten viiden annoksen jälkeen.

Markkinoille tulon jälkeisessä tietokantaan pohjautuneessa havainnointitutkimuksessa palivitsumabia saaneilla keskosilla havaittiin hienoista astman esiintyvyyden lisääntymistä. Syy-yhteydestä ei kuitenkaan ole varmuutta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa kolme lasta sai yli 15 mg/kg:n yliannoksen. Annokset olivat 20,25 mg/kg, 21,1 mg/kg ja 22,27 mg/kg. Mitään lääketieteellisiä seurauksia ei todettu.

Markkinoille tulon jälkeen kertyneen tiedon mukaan niinkin suuria yliannostuksia kuin 85 mg/kg on raportoitu, ja joissakin tapauksissa haittavaikutuksia raportoitiin, mutta ne eivät eronneet 15 mg/kg annostuksella raportoiduista haittavaikutuksista (ks. kohta 4.8). Yliannostuksen yhteydessä suositellaan, että potilasta tarkkaillaan haittavaikutusten oireiden ja löydösten varalta, ja että asianmukainen oireenmukainen hoito aloitetaan välittömästi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunoseerumit ja immunoglobuliinit, spesifiset immunoglobuliinit; ATC-koodi: J06B B16

Palivitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine (IgG_{1k}), joka kohdistuu RS-viruksen fuusioproteiinin A-antigeeniosan epitooppia vastaan. Tämä humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine sisältää ihmisen (95 %) ja hiiren (5 %) vasta-ainejaksoja. Sillä on potentti neutraloiva ja fuusiota estävä vaikutus RSV-alatyypin A- ja B-kantoihin.

Noin 30 µg/ml:n palivitsumabipitoisuudella seerumissa on puuvillarottamallissa osoitettu RS-viruksen replikaation keuhkoissa vähenevän 99 %.

In vitro antiviraaliset aktiivisuustutkimukset

Palivitsumabin antiviraalinen aktiivisuus määritettiin mikroneutralisaatiotestin avulla, missä RSV:tä inkuboitiin kasvavien vasta-ainepitoisuuksien kanssa ennen ihmisen HEp-2-epiteelisolujen lisäämistä. RSV antigeeni määritettiin ELISA-testin avulla 4-5 päivän inkuboinnin jälkeen. Neutralointititeri

(50 % vaikuttava pitoisuus [EC₅₀]) on ilmaistu vasta-aineen pitoisuutena, joka tarvitaan alentamaan RSV-antigeenin havaitsemista 50 % verrattuna käsittelemättömiin viruksen infektoimiin soluihin. Palivitsumabille osoitettiin EC₅₀-arvon mediaaniksi 0,65 µg/ml (keskiarvo [keskihajonta] = 0,75 [0,53] µg/ml; n=69; vaihteluväli 0,07-2,89 µg/ml) ja 0,28 µg/ml (keskiarvo [keskihajonta] = 0,35 [0,23] µg/ml; n=35; vaihteluväli 0,03-0,88 µg/ml) kliinisiä RSV A ja RSV B -isolaatteja vastaan. Suurin osa tutkituista kliinisistä RSV-isolaateista (n=96) kerättiin USA:sta.

Resistenssi

Palivitsumabi sitoutuu kypsän RSV:n F-proteiinin solunulkoisen domeenin hyvin konservoituneeseen kohtaan, jota kutsutaan antigeenikohta II:ksi tai A-antigeenikohdaksi ja joka kattaa aminohapot 262-275. Genotyypianalysissä, joka tehtiin 126 kliinisestä isolaatista, jotka olivat peräisin 123 lapselta, joille ei kehittynyt immunoprofylaksia, kaikissa palivitsumabille resistentteissä mutatoituneissa RSV-viruksissa (n = 8) on havaittu aminohappomuutoksia tällä F-proteiinin alueella. RSV:n F-proteiinin A-antigeenikohdan ulkopuolella sijaitsevien polymorfisten tai ei-polymorfisten sekvenssimuutosten ei ole havaittu muuttavan RSV:tä resistentiksi palivitsumabin RSV:tä neutraloivalle vaikutukselle. Ainakin yksi palivitsumabiresistenssiin liittyvistä substituutioista, N262D, K272E/Q tai S275F/L, löydettiin näistä 8:sta kliinisestä RSV-isolaatista, jotka oli eristetty yksilöiltä, joille immunoprofylaksiaa ei kehittynyt. Tästä johdettiin resistenssiin liittyvän mutaation yhdistetyksi esiintymistiheydeksi 6,3 % näillä potilailla. Tarkasteltaessa kliinisiä löydöksiä yhteyttä A-antigeenikohdan sekvenssimuutosten ja RSV-taudin vakavuuden välillä ei ilmennyt lapsilla, jotka olivat saaneet palivitsumabi-immunoprofylaksian ja joille kehittyi RSV:n aiheuttama alempien hengitysteiden sairaus. Immunoprofylaktisesti suojaamattomilta yksilöiltä kerättyjen 254 kliinisen RSV-isolaatin analyysi paljasti palivitsumabiresistenssiin liittyviä substituutioita kahdessa (yksi N262D ja yksi S275F). Tästä johdettiin resistenssiin liittyvän mutaation esiintymistiheydeksi 0,79 %.

Immunogeenisuus

Palivitsumabin vasta-aineita havaittiin noin 1 %:lla IMpact-RSV-tutkimukseen osallistuneista potilaista ensimmäisen hoitokuurin aikana. Ilmiö oli ohimenevä, pitoisuudet pieniä ja vasta-aineet hävisivät, vaikka lääkitystä jatkettiin (ensimmäinen ja toinen kausi). Vasta-aineita ei todettu enää 55 lapsella 56:sta toisen kauden aikana (mukaan lukien 2 lasta, joilla niitä esiintyi ensimmäisen kauden aikana). Immunogeenisuutta ei arvioitu synnynäistä sydänvikaa sairastavilla lapsilla tehdyssä tutkimuksessa. Palivitsumabivasta-aineita arvioitiin neljässä muussa tutkimuksessa, joihin osallistui 4 337 potilasta (raskausviikolla 35 tai sitä ennen syntyneitä, enintään 6 kk ikäisiä lapsia tai enintään 24 kk ikäisiä lapsia, joilla oli bronkopulmonaalinen dysplasia tai hemodynaamisesti merkittävä synnynäinen sydänvika). Niitä todettiin eri tutkimusajankohtina 0–1,5 %:lla potilaista. Vasta-aineilla ja haittatapahtumilla ei havaittu olevan yhteyttä. Siksi lääkevasta-ainevasteella ei näytä olevan kliinistä merkitystä.

Tutkimukset kylmäkuivatulla palivitsumabilla

Plasebokontrolloidussa tutkimuksessa, jossa tutkittiin RSV-profylaksia (IMpact-RSV-tutkimus) 1 502:lla korkean riskin lapsella (1 002 Synagis, 500 lumelääke), viisi kuukausittaista annosta (15 mg/kg) vähensi RSV-infektion vuoksi sairaalahoitoon joutumista 55 prosentilla (p < 0,001). RSV-potilaiden sairaalahoitoprosentti oli 10,6 % plaseboryhmässä. Tällä perusteella absoluuttinen riskin väheneminen on 5,8 %, mikä merkitsee, että yhden sairaalaan joutumisen estämiseksi on hoidettava 17 lasta. RSV-taudin vaikeusaste palivitsumabiprofylaksista huolimatta sairaalaan joutuneilla lapsilla tehohoitopäivinä 100 lasta kohti laskettuna ja mekaanisen ventilaation tarpeena 100 lasta kohti ei muuttunut.

Kaikkiaan 222 lasta otettiin kahteen eri tutkimukseen, joissa tutkittiin toisella RSV-kaudella annetun palivitsumabin turvallisuutta. Ensimmäistä kertaa palivitsumabia sai kaikkiaan 103 lasta kuukausittaisina injektioina, ja kahtena peräkkäisenä kautena palivitsumabia sai 119 lasta. Kummassakaan tutkimuksessa ei ryhmien välillä todettu mitään eroa immunogeenisuudessa. Koska palivitsumabin tehoa annettaessa sitä toisena hoitajaksona seuraavan RSV-kauden aikana ei ole tutkittu muodollisesti tätä tarkoitusta varten tehdyssä tutkimuksessa, tämän tiedon relevanssia mitä tulee tehoon ei tiedetä.

Avoimessa prospektiivisessä tutkimuksessa, joka suunniteltiin farmakokinetiikan, turvallisuuden ja

immunogeenisuuden selvittämiseen seitsemän palivitsumabiannoksen jälkeen, saman kauden aikana, farmakokinetiikkatiedot viittasivat siihen, että riittävä palivitsumabipitoisuuden keskiarvo saavutettiin kaikilla 18:lla tutkimukseen osallistuneella lapsella. Tilapäisesti huomattiin matalia antipalivitsumabivasta-ainepitoisuuksia yhdellä lapsella toisen palivitsumabi-annoksen jälkeen. Pitoisuus pieneni mittaamattomiin viidennen ja seitsemännen annoksen jälkeen.

Plasebokontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 1287 korkeintaan 24 kuukauden ikäistä potilasta, joilla oli hemodynaamisesti merkitsevä synnynnäinen sydänvika (639 Synagis, 648 plasebo), viisi kuukausittaista Synagis-annosta (15 mg/kg) vähensi RSV-infektion vuoksi sairaalahoitoon joutumista 45 % (p = 0,003) (synnynnäistä sydänvikaa koskeva tutkimus). Syanoottisia ja ei-syanoottisia potilaita oli molemmissa ryhmässä samassa suhteessa. RSV:n vuoksi sairaalahoitoon joutui 9,7 % plaseboryhmän potilasta ja 5,3 % Synagis-ryhmän potilaista. Toissijaiset tehoa mittaavat päätetapahtumat osoittivat, että sairaalassaoloaika RSV:n vuoksi väheni Synagis-ryhmässä plaseboryhmään verrattuna merkitsevästi (vähenemä 56 %, P = 0,003) ja niiden RSV-päivien lukumäärä, joihin tarvittiin lisähappea väheni (73 %, P = 0,014) 100 lasta kohti.

Retrospektiiviseen havainnointitutkimukseen osallistui pikkulapsia, joilla oli hemodynaamisesti merkittävä synnynnäinen sydänvika. Tutkimuksessa vertailtiin ensisijaisten vakavien haittatapahtumien (infektiot, rytmihäiriöt ja kuolemantapaukset) esiintymistiheyttä lapsilla, jotka saivat Synagis-estohoitoa (1 009) tai eivät saaneet sitä (1 009). Ryhmät kaltaistettiin iän, sydänvikatyypin ja korjausleikkauksanamneesin mukaan. Ensisijaisista vakavista haittatapahtumista rytmihäiriöiden ja kuolemantapausten ilmaantuvuus oli samaa luokkaa riippumatta siitä, saivatko lapset estohoitoa vai eivät. Ensisijaisiksi vakaviksi haittatapahtumiksi luokiteltujen infektioiden ilmaantuvuus oli estohoitoa saaneilla lapsilla pienempi kuin lapsilla, jotka eivät saaneet sitä. Tutkimuksen tulokset eivät viittaa siihen, että vakavien infektioiden, vakavien rytmihäiriöiden tai kuolemantapausten riski olisi ollut Synagis-estohoitoa saaneilla, hemodynaamisesti merkittävää synnynnäistä sydänvikaa sairastavilla lapsilla suurempi kuin vastaavilla lapsilla, jotka eivät saaneet estohoitoa.

Tutkimukset palivitsumabiliuoksella

Palivitsumabiliuksen ja kylmäkuivatun palivitsumabivalmistemuodon tehoa on verrattu kahdessa kliinisessä tutkimuksessa. Ensimmäisessä tutkimuksessa kaikki 153 keskosta saivat molempia valmistemuotoja eri järjestyksissä. Toisessa tutkimuksessa palivitsumabiliuosta sai 211 ja kylmäkuivatua palivitsumabia 202 keskosta tai kroonista keuhkosairautta sairastavaa lasta. Lisäksi kahdessa muussa tutkimuksessa palivitsumabiliuosta käytettiin aktiivisena kontrollina (3 918 lasta) arvioitaessa tutkimusvaiheessa olevan monoklonaalisen vasta-aineen tehoa vakavan RSV-infektion profylaksiassa keskosilla tai bronkopulmonaalista dysplasiaa tai hemodynaamisesti merkittävää synnynnäistä sydänvikaa sairastavilla lapsilla (ks. alla tarkemmat tiedot tutkimuksista). Haittatapahtumien kokonaismäärä ja luonne, tutkimuslääkityksen kesteytykset haittatapahtumien vuoksi ja raportoitujen kuolemantapausten määrä kliinisten tutkimusten aikana vastasivat kylmäkuivatun valmistemuodon kliinisessä kehitysvaiheessa havaittuja. Minkään kuolemantapausten ei katsottu liittyvän palivitsumabiin eikä uusia haittavaikutuksia havaittu näissä tutkimuksissa.

Keskokset ja lapset, joilla oli keskosten krooninen keuhkosairaus (CLDP), osallistuivat tutkimukseen, joka suoritettiin 347 keskuksessa Pohjois-Amerikassa, EU:ssa ja 10 muussa maassa. Siihen osallistui 24 kuukauden ikäisiä tai sitä nuorempia CLDP:tä sairastavia tai keskosena syntyneitä potilaita (35 raskausviikolla tai aiemmin syntyneitä), jotka olivat tutkimuksen alkaessa korkeintaan 6 kuukauden ikäisiä. Potilaita, joilla oli hemodynaamisesti merkittävä synnynnäinen sydänvika, ei otettu mukaan tähän tutkimukseen vaan heidät tutkittiin erillisessä tutkimuksessa. Tässä tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin saamaan palivitsumabiliuosta 5 pistosta 15 mg/kg kuukauden välein (n=3 306). Tämä ryhmä toimi tutkimusvaiheessa olevaa monoklonaalista vasta-ainetta saaneen ryhmän (n=3 329) aktiivisen kontrollin ryhmänä. Potilaita seurattiin 150 vuorokautta hoidon turvallisuuden ja tehon osoittamiseksi. Yhdeksänkymmentäkahdeksan prosenttia (98 %) kaikista niistä potilaista, jotka saivat palivitsumabia, pysyi mukana tutkimuksessa koko tutkimuksen ajan ja 97 % sai kaikki viisi pistosta. Ensisijaisena päätetapahtuma oli RSV:n vuoksi sairaalahoitoon joutumisen ilmaantuvuus. Palivitsumabia saaneen ryhmän potilaista 62/3306 (1,9 %) joutui sairaalahoitoon RSV:n vuoksi. LDP:tä sairastavista potilaista 28/723 (3,9 %) ja keskosista, joilla ei ollut CLDP:tä, 34/2583 (1,3 %) joutui sairaalahoitoon RSV:n vuoksi.

CHD-tutkimus 2: tutkimukseen, joka suoritettiin 162 keskuksessa Pohjois-Amerikassa, EU:ssa ja 4 muussa maassa ja joka kesti kahden RSV-kauden ajan, osallistui 24 kuukauden ikäisiä tai sitä nuorempia potilaita, jotka sairastivat hemodynaamisesti merkittävää CHD:tä. Tässä tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin saamaan palivitsumabiliuosta 5 pistosta 15 mg/kg kuukauden välein (n=612). Tämä ryhmä toimi tutkimusvaiheessa olevaa monoklonaalista vasta-ainetta saaneen ryhmän (n=642) aktiivisen kontrollin ryhmänä. Potilaat jaoteltiin sydämen vaurion mukaan (syanoottinen tai muu) ja heitä seurattiin 150 vuorokautta hoidon turvallisuuden ja tehon osoittamiseksi.

Yhdeksänkymmentäseitsemän prosenttia (97 %) potilaista, jotka saivat palivitsumabia, pysyi mukana tutkimuksessa koko tutkimuksen ajan ja 95 % potilaista sai kaikki 5 pistosta. Ensisijainen päätetapahtuma oli haittatapahtumien ja vakavien haittatapahtumien yhteenveto, ja toissijainen päätetapahtuma oli RSV:n vuoksi sairaalahoitoon joutumisen ilmaantuvuus. Palivitsumabia saaneista potilaista 16/612 (2,6 %) joutui sairaalahoitoon RSV:n vuoksi.

5.2 Farmakokinetiikka

Kylmäkuivattu palivitsumabivalmistemuoto

Tutkimuksissa, joihin osallistui aikuisia vapaaehtoisia, palivitsumabilla oli samanlainen farmakokineettinen profiili kuin ihmisen IgG₁-vasta-aineella jakautumistilavuuden (keskiarvo 57 ml/kg) ja puoliintumisajan (keskiarvo 18 päivää) osalta. Keskosia ja bronkopulmonaalista dysplasiaa sairastavia lapsia koskevissa profylaktisissa tutkimuksissa palivitsumabin puoliintumisajan keskiarvo oli 20 päivää, ja seerumin pienin palivitsumabipitoisuus kuukausittain lihaksensisäisten annosten ollessa 15 mg/kg oli 30 päivän ajanjaksolla ensimmäisen injektion jälkeen keskimäärin noin 40 µg/ml, toisen injektion jälkeen noin 60 µg/ml ja kolmannen ja neljännen injektion jälkeen noin 70 µg/ml. Synnynnäistä sydänvikaa koskevassa tutkimuksessa kuukausittain lihakseen annettujen annosten ollessa 15 mg/kg oli seerumin pienin palivitsumabipitoisuus 30 päivän ajanjaksolla ensimmäisen injektion jälkeen keskimäärin noin 55 µg/ml ja neljännen injektion jälkeen noin 90 µg/ml.

Niillä 139 lapsella, jotka saivat synnynnäistä sydänvikaa koskevassa tutkimuksessa palivitsumabia, jotka olivat sydänkeuhkokoneessa ja joista oli pariseeruminäytteet, seerumin palivitsumabipitoisuus ennen ohitusleikkausta oli keskimäärin 100 µg/ml ja ohitusleikkauksen jälkeen 40 µg/ml.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta-annostutkimuksia on tehty makakiapinoilla (maksimiannos 30 mg/kg), kaniineilla (maksimiannos 50 mg/kg) sekä rotilla (maksimiannos 840 mg/kg). Mitään merkittäviä havaintoja ei tehty.

Tutkimukset jyrsijöillä eivät osoittaneet RS-virusten monistumisen lisääntyvän eikä RSV-infektio aiheuttanut elimistössä muutoksia eikä palivitsumabiin liittyen havaittu virusmutanttien kehittymistä valituissa koeolosuhteissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine:

Histidiini

Glysiini

Mannitoli (E421)

Liuetin:

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa eikä muihin liuottimiin kuin injektioneiteisiin käytettävään veteen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

Valmistuksen jälkeen valmiste tulee käyttää välittömästi. Käytön aikaisen säilyvyyden on kuitenkin todettu olevan 3 tuntia 20°C - 24°C.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

100 mg injektiokuiva-ainetta 10 ml injektiopullossa (Tyypin I lasia), jossa tulppa (butyylikumia) ja repäisysinetti (alumiinia).

1 ml injektioneiteisiin käytettävää vettä ampullissa (Tyypin I lasia).

Pakkauskoko 1.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

100 mg:n injektiopullossa on ylitäyttöä, jotta pullosta saadaan otettua käyttökuntoon saatettua liuosta 100 mg:n annos, seuraten alla olevia ohjeita.

Käyttökuntoon saattaminen: poista injektiopullon korkin liuskamainen osa ja puhdistu kumitulppa 70 %:lla etanolilla tai vastaavalla.

1,0 ml injektioneiteisiin käytettävää vettä lisätään hitaasti injektiopullon sisäseinää pitkin vaahtamisen välttämiseksi. Veden lisäämisen jälkeen injektiopulloa kallistetaan hiukan ja pyöritetään varovasti noin 30 sekuntia. Ei saa ravistaa. Palivitsumabiliuksen tulee antaa seistä huoneenlämmössä vähintään 20 minuuttia, kunnes liuos on kirkasta. Palivitsumabiliuos ei sisällä säilöntäainetta ja se tulee käyttää kolmen tunnin sisällä liuottamisesta.

Suosituksen mukaan valmistetun liuoksen lopullinen pitoisuus on 100 mg/ml.

Valmistettu liuos on kirkasta tai hieman sameaa.

Kertakäyttöinen injektiopullo. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/117/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13 elokuu 1999

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27 heinäkuu 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Synagis 50 mg/0,5 ml injektioneste, liuos
Synagis 100 mg/1 ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml Synagis injektioneste, liuosta sisältää 100 mg palivitsumabia*.

Yksi 0,5 ml injektioampulli sisältää 50 mg palivitsumabia.
Yksi 1 ml injektioampulli sisältää 100 mg palivitsumabia.

*Palivitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, joka on valmistettu rekombinantti-DNA-teknologialla hiiren myeloomasoluissa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Liuos on kirkas tai hieman samea.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Synagis on tarkoitettu estämään vakavia RS-viruksen (RSV) aiheuttamia sairaalahoitoa vaativia alahengitystieinfektioita RSV-infektoriskiryhmään kuuluvilla lapsilla.

- Lapset, jotka ovat syntyneet korkeintaan 35-viikkoisina ja ovat RSV-kauden alkaessa alle 6 kuukauden ikäisiä.
- Alle 2-vuotiaat lapset, joita on hoidettu bronkopulmonaalisen dysplasian vuoksi viimeisten 6 kuukauden aikana.
- Alle 2-vuotiaat lapset, joilla on hemodynaamisesti merkitsevä synnynnäinen sydänvika.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Palivitsumabin suositusannostus on 15 mg painokiloa kohti kerran kuukaudessa niin kauan kun RSV-infektion riski on olemassa.

Kuukauden välein annosteltavan palivitsumabiannoksen tilavuus (ml) = [potilaan paino (kg)] x 0,15.

Mikäli mahdollista, ensimmäinen annos tulee antaa ennen RSV-kauden alkua. Seuraavat annokset tulee antaa kuukausittain läpi RSV-kauden. Palivitsumabin tehoa muilla annoksilla kuin 15 mg painokiloa kohti tai annosteltuna muulla tavoin kuin kuukausittain läpi RSV-kauden, ei ole varmistettu.

Pääosa kokemuksesta, mukaanlukien vaiheen III kliiniset tutkimukset palivitsumabilla, on kerätty 5 annoksella yhden kauden aikana (ks. kohta 5.1). Tietoa, joskin rajallista, on olemassa myöskin yli 5 annoksella (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Tästä johtuen hyötyä yli 5 annoksen antamasta suojasta ei ole varmistettu.

Jotta uudelta sairaalahoidolta välttyttäisiin, on suositeltavaa, että lapset, jotka saavat palivitsumabia ja joutuvat sairaalaan RSV-infektion vuoksi, jatkavat palivitsumabiannoksen ottamista kuukausittain läpi RSV-kauden.

Lapsille, joille tehdään sydämen ohitusleikkaus, suositellaan annettavaksi palivitsumabi-injektio annoksella 15 mg painokiloa kohti heti, kun stabiili tilanne leikkauksen jälkeen on saavutettu, jotta riittävä palivitsumabipitoisuus seerumissa varmistettaisiin. Seuraavat annokset tulee antaa kuukausittain jäljellä olevan RSV-kauden aikana niille lapsille, joilla on suuri vaara sairastua RSV-tautiin (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Palivitsumabi annostellaan lihakseen, mieluiten reiden etusivuosaan. Pistosta ei tule antaa jatkuvasti pakaralihakseen, sillä tämä saattaa vahingoittaa iskiashermoa. Injektion antamisessa tulee noudattaa normaalia aseptista tekniikkaa.

Yli yhden millilitran injektioit tulee antaa jaettuina annoksina.

Synagis injektioneste, liuos on käyttövalmis lääkevalmiste. Ks. kohdasta 6.6 erityiset käsittelyohjeet.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai jollekin muulle humanisoidulle monoklonaaliselle vasta-aineelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Allergisia reaktioita, kuten hyvin harvinaista anafylaksiaa ja anafylaktisia shokkeja, on ilmoitettu palivitsumabin antamisen jälkeen. Joissain tapauksissa kuolemia on raportoitu (ks. kohta 4.8).

Vaikeiden yliherkkyysreaktioiden, mukaan lukien anafylaksian ja anafylaktisen sokin, hoitoon tarvittavien lääkevalmisteiden on oltava välittömästi saatavillapalivitsumabin antamisen jälkeen.

Keskivaikea tai vaikea akuutti infektio tai kuumesairaus saattaa siirtää palivitsumabin käytön aloittamista, ellei palivitsumabin käyttämättä jättäminen ole hoitavan lääkärin mielestä suurempi riski. Lievä kuumesairaus, kuten lievä ylähengitystietulehdus, ei tavallisesti edellytä palivitsumabin käytön lykkäämistä.

Palivitsumabin antamisessa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on trombosytopenia tai jokin hyytymishäiriö.

Palivitsumabin tehoa annettaessa sitä toisena hoitajaksona seuraavan RSV-kauden aikana ei ole varsinaisesti tutkittu tätä tarkoitusta varten tehdyssä tutkimuksessa. Tavanomaista vakavamman RSV-infektion mahdollisuutta kaudella, joka seuraa kautta, jolloin potilas sai palivitsumabihoitoa, ei ole kuitenkaan täysin suljettu pois tätä asiaa selvittäneissä tutkimuksissa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varsinaisia interaktiotutkimuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa ei ole tehty. Keskosia ja bronkopulmonaalista dysplasiaa sairastavia lapsia koskevassa vaiheen III IMPact-RSV-tutkimuksessa tavalliset lasten rokotukset, influenssarokotteen, bronkolyyttejä tai kortikoidia saaneita potilaita oli plaseboryhmässä ja palivitsumabiryhmässä saman verran, eikä haittavaikutusten lisääntymistä näitä lääkkeitä saavilla potilailla havaittu.

Koska monoklonaalinen vasta-aine on RSV-spesifinen, palivitsumabin ei odoteta vaikuttavan rokotteilla saavutettavaan immuunivasteeseen.

Palivitsumabi voi vaikuttaa RSV:n diagnostiikassa käytettäviin immunologisiin testeihin, esim. tiettyihin antigeeninositukseen perustuviin testeihin. Palivitsumabi estää myös virusten replikaatiota soluviljelmissä ja voi siten vaikuttaa virusviljelytuloksiin. Palivitsumabi ei vaikuta RT-PCR-pohjaisiin testeihin. Valmisteen vaikutus testeihin voi aiheuttaa vääriä negatiivisia tuloksia diagnostisissa RSV-testeissä. Diagnostisten testien tulokset on siis yhdistettävä kliinisiin löydöksiin hoitopäätöksiä tehtäessä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ei merkityksellinen. Synagis ei ole tarkoitettu käytettäväksi aikuisilla. Tietoa vaikutuksista hedelmällisyyteen ja raskauden ja imetyksen aikaisesta käytöstä ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Palivitsumabihoidon aikana ilmenneitä vakavimpia haittavaikutuksia ovat anafylaksia ja muut akuutit yliherkkyysoireet. Palivitsumabihoidon aikana yleisesti ilmeneviä haittavaikutuksia ovat kuume, ihottuma ja pistokohdan reaktiot.

Haittavaikutustaulukko

Keskosilla ja bronkopulmonaalista dysplasiaa tai synnynnäistä sydänvikaa sairastavilla pediatriisilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa ilmenneet kliiniset ja laboratoriokokeissa näkyvät haittavaikutukset esitetään elinryhmittäin ja esiintymistiheyden mukaan jaoteltuina (hyvin yleinen $\geq 1/10$; yleinen $\geq 1/100$, $\leq 1/10$; melko harvinainen $\geq 1/1\ 000$, $\leq 1/100$; harvinainen $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa havaitut haittavaikutukset perustuvat vapaaehtoiisiin ilmoituksiin, eikä populaatiokokoa tiedetä varmasti. Näiden haittavaikutusten esiintymistiheyttä ei siis voida välttämättä arvioida luotettavasti, eikä mahdollista syy-yhteyttä palivitsumabialtistuksen kanssa voida vahvistaa. Seuraavassa taulukossa esitettävät näiden ”haittavaikutusten” esiintymistiheydet arvioitiin kahden kliinisen myyntilupatutkimuksen turvallisuustietojen perusteella. Tutkimuksissa näiden haittavaikutusten ilmaantuvuudessa ei ollut eroa palivitsumabi- ja lumeryhmien välillä, eivätkä haittavaikutukset liittyneet lääkkeeseen.

Kliinisissä tutkimuksissa* ja markkinoille tulon jälkeisissä ilmoituksissa mainitut pediatrien potilaiden haittatapahtumat		
MedDRA-elinjärjestelmä-luokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Melko harvinainen	Trombosytopenia [#]
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	Anafylaksi, anafylaktinen sokki (joitakin kuolemantapauksia on ilmoitettu) [#]
Hermosto	Melko harvinainen	Kouristukset [#]
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Hengityskatkokset [#]
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Ihottuma
	Melko harvinainen	Nokkosihottuma [#]
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kuume
	Yleinen	Pistokohdan reaktio

* Koko tutkimuksen kuvaus, ks. kohta 5.1 Kliiniset tutkimukset

Markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset

Kuvaus valituista haittavaikutuksista

Kokemukset markkinoille tulon jälkeen:

Markkinoille tulon jälkeen spontaanisti ilmoitetut palivitsumabin vakavat haittavaikutukset vuosien 1998 ja 2002 välillä on arvioitu. Ajanjakso kattaa 4 RSV-kautta. Kaiken kaikkiaan 1291 vakavaa raporttia on saatu, joissa palivitsumabia on annettu käyttöaiheen mukaisesti yhden kauden aikana. Haittavaikutukset ilmenivät kuudennen tai useamman annoksen jälkeen vain 22:ssa näistä raporteista (15 kuudennen annoksen jälkeen, 6 seitsemännen annoksen jälkeen ja 1 kahdeksannen annoksen jälkeen). Nämä haittavaikutukset olivat luonteeltaan samantyyppisiä kuin viiden ensimmäisen annoksen jälkeen.

Palivitsumabihoidon aikataulua ja haittavaikutuksia seurattiin lähes 20 000 lapsen ryhmästä, jota seurattiin hoitomyöntyvyyttä koskevan rekisterin kautta vuosien 1998 ja 2000 välillä. Tästä ryhmästä 1250 potilasta sai 6 annosta, 183 lasta sai 7 annosta ja 27 lasta sai joko 8 tai 9 annosta. Haittavaikutukset potilailla, jotka saivat 6 tai useampia annoksia, olivat luonteeltaan ja esiintyvyydeltään samantyyppiset kuin ensimmäisten viiden annoksen jälkeen.

Markkinoille tulon jälkeisessä tietokantaan pohjautuneessa havainnointitutkimuksessa palivitsumabia saaneilla keskosilla havaittiin hienoista astman esiintyvyyden lisääntymistä. Syy-yhteydestä ei kuitenkaan ole varmuutta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa kolme lasta sai yli 15 mg/kg:n yliannoksen. Annokset olivat 20,25 mg/kg, 21,1 mg/kg ja 22,27 mg/kg. Mitään lääketieteellisiä seurauksia ei todettu.

Markkinoille tulon jälkeen kertyneen kokemuksen mukaan niinkin suuria yliannostuksia kuin 85 mg/kg on raportoitu, ja joissakin tapauksissa haittavaikutuksia raportoitiin, mutta ne eivät eronneet 15 mg/kg annostuksella raportoiduista haittavaikutuksista (ks. kohta 4.8). Yliannostuksen yhteydessä suositellaan, että potilasta tarkkaillaan haittavaikutusten oireiden ja löydösten varalta, ja että asianmukainen oireenmukainen hoito aloitetaan välittömästi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunoseerumit ja immunoglobuliinit, spesifiset immunoglobuliinit; ATC-koodi: J06B B16

Palivitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine (IgG_{1κ}), joka kohdistuu RS-viruksen fuusioproteiinin A-antigeeniosan epitooppia vastaan. Tämä humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine sisältää ihmisen (95 %) ja hiiren (5 %) vasta-ainejaksoja. Sillä on potentti neutraloiva ja fuusiota estävä vaikutus RSV-alatyypin A- ja B-kantoihin.

Noin 30 µg/ml:n palivitsumabipitoisuudella seerumissa on puuvillarottamallissa osoitettu RS-viruksen replikaation keuhkoissa vähenevän 99 %.

In vitro antiviraaliset aktiivisuustutkimukset

Palivitsumabin antiviraalinen aktiivisuus määritettiin mikroneutralisaatiotestin avulla, missä RSV:tä inkuboitiin kasvavien vasta-ainepitoisuuksien kanssa ennen ihmisen HEP-2-epiteelisolujen lisäämistä. RSV antigeeni määritettiin ELISA-testin avulla 4-5 päivän inkuboinnin jälkeen. Neutralointititteri (50 % vaikuttava pitoisuus [EC₅₀]) on ilmaistu vasta-aineen pitoisuutena, joka tarvitaan alentamaan RSV-antigeenin havaitsemista 50 % verrattuna käsittelemättömiin viruksen infektoimiin soluihin. Palivitsumabilille osoitettiin EC₅₀-arvon mediaaniksi 0,65 µg/ml (keskiarvo [keskihajonta] = 0,75 [0,53] µg/ml; n=69; vaihteluväli 0,07-2,89 µg/ml) ja 0,28 µg/ml (keskiarvo [keskihajonta] = 0,35 [0,23] µg/ml; n=35; vaihteluväli 0,03-0,88 µg/ml) kliinisiä RSV A ja RSV B -isolaatteja vastaan. Suurin osa tutkituista kliinisistä RSV-isolaateista (n=96) kerättiin USA:sta.

Resistenssi

Palivitsumabi sitoutuu kypsän RSV:n F-proteiinin solunulkoisen domeenin hyvin konservoituneeseen kohtaan, jota kutsutaan antigeenikohta II:ksi tai A-antigeenikohdaksi ja joka kattaa aminohapot 262-275. Genotyypianalyyseissä, joka tehtiin 126 kliinisestä isolaatista, jotka olivat peräisin 123 lapselta, joille ei kehittynyt immunoprofylaksia, kaikissa palivitsumabilille resistentissä mutatoituneissa RSV-viruksissa (n = 8) on havaittu aminohappomuutoksia tällä F-proteiinin alueella. RSV:n F-proteiinin A-antigeenikohdan ulkopuolella sijaitsevien polymorfisten tai ei-polymorfisten sekvenssimuutosten ei ole havaittu muuttavan RSV:tä resistentiksi palivitsumabin RSV:tä neutraloivalle vaikutukselle. Ainakin yksi palivitsumabiresistenssiin liittyvistä substituutioista, N262D, K272E/Q tai S275F/L, löydettiin näistä 8:sta kliinisestä RSV-isolaatista, jotka oli eristetty yksilöiltä, joille immunoprofylaksiaa ei kehittynyt. Tästä johdettiin resistenssiin liittyvän mutaation yhdistetyksi esiintymistiheydeksi 6,3 % näillä potilailla. Tarkasteltaessa kliinisiä löydöksiä yhteyttä A-antigeenikohdan sekvenssimuutosten ja RSV-taudin vakavuuden välillä ei ilmennyt lapsilla, jotka olivat saaneet palivitsumabi-immunoprofylaksian ja joille kehittyi RSV:n aiheuttama alempien hengitysteiden sairaus. Immunoprofylaktisesti suojaamattomilta yksilöiltä kerättyjen 254 kliinisen RSV-isolaatin analyysi paljasti palivitsumabiresistenssiin liittyviä substituutioita kahdessa (yksi N262D ja yksi S275F). Tästä johdettiin resistenssiin liittyvän mutaation esiintymistiheydeksi 0,79 %.

Immunogeenisuus

Palivitsumabin vasta-aineita havaittiin noin 1 %:lla IMPact-RSV-tutkimukseen osallistuneista potilaista ensimmäisen hoitokuurin aikana. Ilmiö oli ohimenevä, pitoisuudet pieniä ja vasta-aineet hävisivät, vaikka lääkitystä jatkettiin (ensimmäinen ja toinen kausi). Vasta-aineita ei todettu enää 55 lapsella 56:sta toisen kauden aikana (mukaan lukien 2 lasta, joilla niitä esiintyi ensimmäisen kauden aikana). Immunogeenisuutta ei arvioitu synnynnäistä sydänvikaa sairastavilla lapsilla tehdyssä tutkimuksessa. Palivitsumabivasta-aineita arvioitiin neljässä muussa tutkimuksessa, joihin osallistui 4 337 potilasta (raskausviikolla 35 tai sitä ennen syntyneitä, enintään 6 kk ikäisiä lapsia tai enintään 24 kk ikäisiä lapsia, joilla oli bronkopulmonaalinen dysplasia tai hemodynaamisesti merkittävä synnynnäinen sydänvika). Niitä todettiin eri tutkimusajankohtina 0–1,5 %:lla potilaista. Vasta-aineilla ja häiritseväillä ei havaittu olevan yhteyttä. Siksi lääkevasta-aine-vasteella ei näytä olevan kliinistä merkitystä.

Tutkimukset kylmäkuivatulla palivitsumabilla

Plasebokontrolloidussa tutkimuksessa, jossa tutkittiin RSV-profylaksia (IMPact-RSV-tutkimus) 1 502:lla korkean riskin lapsella (1 002 Synagis, 500 lumelääke), viisi kuukausittaista annosta (15 mg/kg) vähensi RSV-infektion vuoksi sairaalahoitoon joutumista 55 prosentilla (p < 0,001). RSV-potilaiden sairaalahoitoprosentti oli 10,6 % plaseboryhmässä. Tällä perusteella absoluuttinen riskin väheneminen on 5,8 %, mikä merkitsee, että yhden sairaalaan joutumisen estämiseksi on hoidettava 17 lasta. RSV-taudin vaikeusaste palivitsumabiprofylaksista huolimatta sairaalaan joutuneilla lapsilla tehohoitoaikoina 100 lasta kohti laskettuna ja mekaanisen ventilaation tarpeena 100 lasta kohti ei muuttunut.

Kaikkiaan 222 lasta otettiin kahteen eri tutkimukseen, joissa tutkittiin toisella RSV-kaudella annetun palivitsumabin turvallisuutta. Ensimmäistä kertaa palivitsumabia sai kaikkiaan 103 lasta kuukausittaisina injektioina, ja kahtena peräkkäisenä kautena palivitsumabia sai 119 lasta. Kummassakaan tutkimuksessa ei ryhmien välillä todettu mitään eroa immunogeenisuudessa. Koska palivitsumabin tehoa annettaessa sitä toisena hoitotapana seuraavan RSV-kauden aikana ei ole

tutkittu muodollisesti tätä tarkoitusta varten tehdyssä tutkimuksessa, tämän tiedon relevanssia mitä tulee tehoon ei tiedetä.

Avoimessa prospektiivisessä tutkimuksessa, joka suunniteltiin farmakokinetiikan, turvallisuuden ja immunogeenisuuden selvittämiseen seitsemän palivitsumabiannoksen jälkeen, saman kauden aikana, farmakokinetiikkatiedot viittasivat siihen, että riittävä palivitsumabipitoisuuden keskiarvo saavutettiin kaikilla 18:lla tutkimukseen osallistuneella lapsella. Tilapäisesti huomattiin matalia antipalivitsumabivasta-ainepitoisuuksia yhdellä lapsella toisen palivitsumabiannoksen jälkeen. Pitoisuus pieneni mittaamattomiin viidennen ja seitsemännen annoksen jälkeen.

Plasebokontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 1287 korkeintaan 24 kuukauden ikäistä potilasta, joilla oli hemodynaamisesti merkitsevä synnynnäinen sydänvika (639 Synagis, 648 plasebo), viisi kuukausittaista Synagis-annosta (15 mg/kg) vähensi RSV-infektion vuoksi sairaalahoitoon joutumista 45 % ($p = 0,003$) (synnynnäistä sydänvikaa koskeva tutkimus). Syanoottisia ja ei-syanoottisia potilaita oli molemmissa ryhmissä samassa suhteessa. RSV:n vuoksi sairaalahoitoon joutui 9,7 % plaseboryhmän potilasta ja 5,3 % Synagis-ryhmän potilaista. Toissijaiset tehoa mittaavat päätetapahtumat osoittivat, että sairaalassaoloaika RSV:n vuoksi väheni Synagis-ryhmässä plaseboryhmään verrattuna merkitsevästi (vähenemä 56 %, $P = 0,003$) ja niiden RSV-päivien lukumäärä, joihin tarvittiin lisähappea, väheni (73 %, $P = 0,014$) 100 lasta kohti.

Retrospektiiviseen havainnointitutkimukseen osallistui pikkulapsia, joilla oli hemodynaamisesti merkittävä synnynnäinen sydänvika. Tutkimuksessa vertailtiin ensisijaisten vakavien haittatapahtumien (infektiot, rytmihäiriöt ja kuolemantapaukset) esiintymistiheyttä lapsilla, jotka saivat Synagis-estohoitoa (1 009) tai eivät saaneet sitä (1 009). Ryhmät kaltaistettiin iän, sydänvikatyypin ja korjausleikkauksanamneesin mukaan. Ensisijaisista vakavista haittatapahtumista rytmihäiriöiden ja kuolemantapausten ilmaantuvuus oli samaa luokkaa riippumatta siitä, saivatko lapset estohoitoa vai eivät. Ensisijaisiksi vakaviksi haittatapahtumiksi luokiteltujen infektioiden ilmaantuvuus oli estohoitoa saaneilla lapsilla pienempi kuin lapsilla, jotka eivät saaneet sitä. Tutkimuksen tulokset eivät viittaa siihen, että vakavien infektioiden, vakavien rytmihäiriöiden tai kuolemantapausten riski olisi ollut Synagis-estohoitoa saaneilla, hemodynaamisesti merkittävää synnynnäistä sydänvikaa sairastavilla lapsilla suurempi kuin vastaavilla lapsilla, jotka eivät saaneet estohoitoa.

Tutkimukset palivitsumabiliuoksella

Palivitsumabiliuoksen ja kylmäkuivatun palivitsumabivalmistemuodon tehoa on verrattu kahdessa kliinisessä tutkimuksessa. Ensimmäisessä tutkimuksessa kaikki 153 keskosta saivat molempia valmistemuotoja eri järjestyksissä. Toisessa tutkimuksessa palivitsumabiliuosta sai 211 ja kylmäkuivatua palivitsumabia 202 keskosta tai kroonista keuhkosairautta sairastavaa lasta. Lisäksi kahdessa muussa tutkimuksessa palivitsumabiliuosta käytettiin aktiivisena kontrollina (3918 lasta) arvioitaessa tutkimusvaiheessa olevan monoklonaalisen vasta-aineen tehoa vakavan RSV-infektion profylaksiassa keskosilla tai bronkopulmonaalista dysplasiaa tai hemodynaamisesti merkittävää synnynnäistä sydänvikaa sairastavilla lapsilla (ks. alla tarkemmat tiedot tutkimuksista). Haittatapahtumien kokonaismäärä ja luonne, tutkimuslääkityksen kesteytykset haittatapahtumien vuoksi ja raportoitujen kuolemantapausten määrä kliinisten tutkimusten aikana vastasivat kylmäkuivatun valmistemuodon kliinisessä kehitysvaiheessa havaittuja. Minkään kuolemantapausten ei katsottu liittyvän palivitsumabiin eikä uusia haittavaikutuksia havaittu näissä tutkimuksissa aikana.

Keskokset ja lapset, joilla oli keskosten krooninen keuhkosairaus (CLDP), osallistuivat tutkimukseen, joka suoritettiin 347 keskuksessa Pohjois-Amerikassa, EU:ssa ja 10 muussa maassa. Siihen osallistui 24 kuukauden ikäisiä tai sitä nuorempia CLDP:tä sairastavia tai keskosena syntyneitä potilaita (35 raskausviikolla tai aiemmin syntyneitä), jotka olivat tutkimuksen alkaessa korkeintaan 6 kuukauden ikäisiä. Potilaita, joilla oli hemodynaamisesti merkittävä synnynnäinen sydänvika, ei otettu mukaan tähän tutkimukseen vaan heidät tutkittiin erillisessä tutkimuksessa. Tässä tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin saamaan palivitsumabiliuosta 5 pistosta 15 mg/kg kuukauden välein ($n=3\ 306$). Tämä ryhmä toimi tutkimusvaiheessa olevaa monoklonaalista vasta-ainetta saaneen ryhmän ($n=3\ 329$) aktiivisen kontrollin ryhmänä. Potilaita seurattiin 150 vuorokautta hoidon turvallisuuden ja tehon osoittamiseksi. Yhdeksänkymmentäkahdeksan prosenttia (98 %) kaikista niistä potilaista, jotka saivat palivitsumabia, pysyi mukana tutkimuksessa koko tutkimuksen ajan ja 97 % sai kaikki viisi pistosta.

Ensisijaisena päätetapahtuma oli RSV:n vuoksi sairaalahoitoon joutumisen ilmaantuvuus. Palivitsumabia saaneen ryhmän potilaista 62/3306 (1,9 %) joutui sairaalahoitoon RSV:n vuoksi. CLDP:tä sairastavista potilaista 28/723 (3,9 %) ja keskosista, joilla ei ollut CLDP:tä, 34/2583 (1,3 %) joutui sairaalahoitoon RSV:n vuoksi.

CHD-tutkimus 2: tutkimukseen, joka suoritettiin 162 keskuksessa Pohjois-Amerikassa, EU:ssa ja 4 muussa maassa ja joka kesti kahden RSV-kauden ajan, osallistui 24 kuukauden ikäisiä tai sitä nuorempia potilaita, jotka sairastivat hemodynaamisesti merkittävää CHD:tä. Tässä tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin saamaan palivitsumabiliuosta 5 pistosta 15 mg/kg kuukauden välein (n=612). Tämä ryhmä toimi tutkimusvaiheessa olevaa monoklonaalista vasta-ainetta saaneen ryhmän (n=642) aktiivisen kontrollin ryhmänä. Potilaat jaoteltiin sydämen vaurion mukaan (syanoottinen tai muu) ja heitä seurattiin 150 vuorokautta hoidon turvallisuuden ja tehon osoittamiseksi.

Yhdeksänkymmentäseitsemän prosenttia (97 %) potilaista, jotka saivat palivitsumabia, pysyi mukana tutkimuksessa koko tutkimuksen ajan ja 95 % potilaista sai kaikki 5 pistosta. Ensisijainen päätetapahtuma oli haittatapahtumien ja vakavien haittatapahtumien yhteenveto, ja toissijainen päätetapahtuma oli RSV:n vuoksi sairaalahoitoon joutumisen ilmaantuvuus. Palivitsumabia saaneista potilaista 16/612 (2,6 %) joutui sairaalahoitoon RSV:n vuoksi.

5.2 Farmakokinetiikka

Kylmäkuivattu palivitsumabivalmistemuoto

Tutkimuksissa, joihin osallistui aikuisia vapaaehtoisia, palivitsumabilla oli samanlainen farmakokineettinen profiili kuin ihmisen IgG₁-vasta-aineella jakautumistilavuuden (keskiarvo 57 ml/kg) ja puoliintumisajan (keskiarvo 18 päivää) osalta. Keskosia ja bronkopulmonaalista dysplasiaa sairastavia lapsia koskevissa profylaktisissa tutkimuksissa palivitsumabin puoliintumisajan keskiarvo oli 20 päivää, ja seerumin pienin palivitsumabipitoisuus kuukausittaisten lihaksensisäisten annosten ollessa 15 mg/kg oli 30 päivän ajanjaksolla ensimmäisen injektion jälkeen keskimäärin noin 40 µg/ml, toisen injektion jälkeen noin 60 µg/ml ja kolmannen ja neljännen injektion jälkeen noin 70 µg/ml. Synnynnäistä sydänvikaa koskevassa tutkimuksessa kuukausittain lihakseen annettujen annosten ollessa 15 mg/kg oli seerumin pienin palivitsumabipitoisuus 30 päivän ajanjaksolla ensimmäisen injektion jälkeen keskimäärin noin 55 µg/ml ja neljännen injektion jälkeen noin 90 µg/ml.

Niillä 139 lapsella, jotka saivat synnynnäistä sydänvikaa koskevassa tutkimuksissa palivitsumabia, jotka olivat sydänkeuhkokoneessa ja joista oli pariseeruminäytteet, seerumin palivitsumabipitoisuus ennen ohitusleikkausta oli keskimäärin 100 µg/ml ja ohitusleikkauksen jälkeen 40 µg/ml.

Palivitsumabiliuos:

Palivitsumabiliuoksen ja kylmäkuivatun palivitsumabivalmistemuodon farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta verrattiin cross-over -tutkimuksessa, jossa palivitsumabia annettiin lihakseen 15 mg/kg 153 lapselle, jotka olivat korkeintaan 6 kuukauden ikäisiä ja olivat syntyneet keskosina (35 raskausviikolla tai aiemmin). Tulokset osoittivat, että palivitsumabin pienimmät pitoisuudet seerumissa olivat samankaltaisia palivitsumabiliuosta ja kylmäkuivatua valmistemuotoa saaneilla, ja siten palivitsumabiliuoksen ja kylmäkuivatun valmistemuodon biologinen samanarvoisuus voitiin osoittaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta-annostutkimuksia on tehty makakiapinoilla (maksimiannos 30 mg/kg), kaniineilla (maksimiannos 50 mg/kg) sekä rotilla (maksimiannos 840 mg/kg). Mitään merkittäviä havaintoja ei tehty.

Tutkimukset jyrsijöillä eivät osoittaneet RS-virusten monistumisen lisääntyvän eikä RSV-infektio aiheuttanut elimistössä muutoksia eikä palivitsumabiin liittyen havaittu virusmutanttien kehittymistä valituissa koeolosuhteissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Histidiini
Glysiini
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).
Ei saa jäätyä.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kertakäyttöinen injektiopullo: tilavuudeltaan 3 ml, kirkas, väritön injektiopullo (tyypin I lasia), jossa tulppa (klooributyyliä) ja repäisyseinetti (alumiinia), sisältää joko 0,5 ml tai 1 ml injektioeste, liuosta.

Pakkauskoko 1.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Palivitsumabiliuosta ja kylmäkuivattua palivitsumabivalmistemuotoa ei saa sekoittaa keskenään.

Tuotetta ei saa laimentaa.

Ei saa ravistaa.

Molemmissa 0,5 ml:n ja 1 ml:n injektiopulloissa on ylitäyttöä, jotta pullosta saadaan 50 mg:n tai 100 mg:n annos.

Lääkettä annosteltaessa poista injektiopullon korkin liuskamainen osa ja puhdista kumitulppa 70 % etanolilla tai vastaavalla. Pistä neula injektiopulloon ja ime ruiskuun tarvittava määrä liuosta.

Palivitsumabi-injektioeste, liuos ei sisällä säilöntäaineita, on kertakäyttöinen ja tulee annostella välittömästi sen jälkeen, kun annos on otettu ruiskuun.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/117/003

EU/1/99/117/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13 elokuu 1999

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27 heinäkuu 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTUSLUVAN (VALMISTUSLUPIEN) HALTIJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
D-88397 Biberach an der Riss
Germany

AstraZeneca Pharmaceuticals Limited Partnership (AZPLP)
660 MedImmune Court / 633 Research Court, Frederick, Maryland,
USA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

AbbVie S.r.l.
04011 Campoverde di Aprilia (LT)
Italy

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman ja sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoimisessa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus 50 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Synagis 50 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
palivitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 50 mg palivitsumabia. Ohjeen mukaan valmistetussa liuoksessa on 100 mg/ml palivitsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös histidiiniä, glysiiniä ja mannitolia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Sisältö:
1 injektiopullo Synagis 50 mg.
1 ampulli injektionesteisiin käytettävä vesi 1 ml.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Liuota **hitaasti** 0,6 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä.
Pyöritä varovasti. **Älä ravista**. Anna seistä 20 minuutin ajan.
Käytettävä 3 tunnin sisällä liuottamisesta.

Lihakseen.

Kertakäyttöinen injektiopullo.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/117/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Synagis 50 mg injektiopullon etiketti

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Synagis 50 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
palivitsumabi
i.m.

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AbbVie (logona)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

50 mg

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus 100 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Synagis 100 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
palivitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg palivitsumabia. Ohjeen mukaan valmistetussa liuoksessa on 100 mg/ml palivitsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös histidiiniä, glysiiniä ja mannitolia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Sisältö:

1 injektiopullo Synagis 100 mg.

1 ampulli injektionesteisiin käytettävä vesi 1 ml.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Liuota **hitaasti** 1,0 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä.

Pyöritä varovasti. **Älä ravista.** Anna seistä 20 minuutin ajan.

Käytettävä 3 tunnin sisällä liuottamisesta.

Lihakseen.

Kertakäyttöinen injektiopullo.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**Säilytä jääkaapissa.****Ei saa jäättyä.**

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/99/117/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOTPC
SN

NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Synagis 100 mg injektiopullon etiketti

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Synagis 100 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
palivitsumabi
i.m.

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AbbVie (logona)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

100 mg

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Synagis injektionesteisiin käytettävä vesi, injektiopullon etiketti

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuotin Synagis-valmisteelle

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AbbVie (logona)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus 0,5 ml

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Synagis 50 mg/0,5 ml injektioneste, liuos
palivitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 0,5 ml injektiopullo sisältää 50 mg palivitsumabia. Injektionesteen konsentraatio 100 mg/ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös histidiiniä, glysiiniä ja injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
50 mg/0,5 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Älä ravista.

Lihakseen.

Kertakäyttöinen injektiopullo.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/117/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSESTA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus 1,0 ml

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Synagis 100 mg/1 ml injektioneste, liuos
palivitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 1 ml injektiopullo sisältää 100 mg palivitsumabia. Injektionesteen konsentraatio 100 mg/ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös histidiiniä, glysiiniä ja injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
100 mg/1 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Älä ravista.

Lihakseen.

Kertakäyttöinen injektiopullo.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/117/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSESTA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullon etiketti 0,5 ml

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Synagis 50 mg/0,5 ml injektioneste, liuos
palivitsumabi
i.m.

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AbbVie (logona)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

100 mg/ml

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullon etiketti 1,0 ml

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Synagis 100 mg/1 ml injektioneste, liuos
palivitsumabi
i.m.

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AbbVie (logona)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

100 mg/ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Synagis 50 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten vaikuttava aine: palivitsumabi

Lue tämä seloste huolellisesti ennen kuin lapsellesi annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle ja lapsellesi tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Synagis on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin Synagis-valmistetta annetaan lapsellesi
3. Miten lapsesi saa Synagis-valmistetta
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Synagis-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Synagis on ja mihin sitä käytetään

Synagis-valmisteen vaikuttava aine on palivitsumabi, joka on monoklonaalinen vasta-aine. Tämä vasta-aine vaikuttaa nimenomaan RS-virukseen (RSV).

Lapsesi kuuluu hengityselinten RS-virusinfektion (RSV, respiratory syncytial virus) riskiryhmään.

Keskosena syntyneillä (raskausviikolla 35 tai aiemmin) ja synnynnäisiä sydän- ja keuhkosairauksia sairastavilla vauvoilla on suuri vaara saada vakava RSV-infektio (korkean riskin lapset).

Synagis on lääke, joka auttaa suojaamaan lasta tältä vakavalta tartunnalta.

2. Mitä sinun tulee tietää ennen kuin Synagis-valmistetta annetaan lapsellesi

Milloin Synagis-valmistetta ei tule antaa lapsellesi?

Tätä lääkettä ei tule käyttää, jos lapsesi on allerginen palivitsumabille tai jollekin tämän lääkkeen muulle aineelle (mainittu kohdassa 6). Vaikea allerginen reaktio voi aiheuttaa seuraavia oireita ja löydöksiä:

- vaikea ihottuma, nokkosihottuma tai kutina
- huulten, kielen tai kasvojen turvotus
- nielun turpoaminen umpeen, nielemisvaikeudet
- työläs, nopea tai epäsäännöllinen hengitys
- ihon, huulten tai kynnenalusten sinerrys
- lihasheikkous tai velttous
- verenpaineen lasku
- reagoimattomuus

Varoitukset ja varotoimet

Ole erityisen varovainen Synagis-valmisteen suhteen:

- jos lapsesi ei voi hyvin. Kerro lääkärille, jos lapsi ei voi hyvin. Synagis-valmisteen käyttöä saatetaan joutua siirtämään.
- Synagis annetaan yleensä pistoksena reisilihakseen. Kerro lääkärille, jos lapsella on jokin verenvuotohäiriö.

Muut lääkevalmisteet ja Synagis

Synagis-valmisteella ei tiedetä olevan yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa. Ilmoita kuitenkin lääkärille kaikista lapsen käyttämistä lääkkeistä ennen hoidon aloittamista.

3. Miten lapsesi saa Synagis-valmistetta

Kuinka usein lapselle tulee antaa Synagis-valmistetta?

Synagis-valmistetta tulee antaa lapselle 15 mg painokiloa kohden kerran kuukaudessa niin kauan kuin RSV-infektion riski on olemassa. Lapsesi suojaamiseksi on tärkeää noudattaa lääkärin ohjeita valmisteen lisäannosten ottamisesta.

Jos lapsellesi tehdään sydänleikkaus (sydämen ohitusleikkaus) hänelle voidaan antaa ylimääräinen Synagis-annos leikkauksen jälkeen. Tämän jälkeen voidaan palata lapsesi alkuperäiseen pistosaikatauluun.

Kuinka lapselle annetaan Synagis-lääkeannos?

Synagis annetaan pistoksena lihakseen, yleensä reiden ulkosyrjään.

Mitä tulee tehdä, jos lapselta jää Synagis-lääkeannos väliin?

Jos lapselta jää pistos väliin, ota yhteys hoitavaan lääkäriin niin pian kuin mahdollista. Yhden Synagis-injektion vaikutusaika on vain noin kuukausi, sen jälkeen tarvitaan uusi pistos.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma siitä kuinka tämä valmiste tullaan antamaan lapsellesi.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Synagis voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, esim. seuraavia:

- vaikea allerginen reaktio, joka voi olla henkeä uhkaava tai johtaa kuolemaan (ks. oireet ja löydökset kohdasta ”Milloin Synagis-valmistetta ei tule antaa lapsellesi”).
- epätavallinen mustelmanmuodostus tai pienten, punaisten ihotäplien rykelmät iholla.

Soita heti lääkärille tai vie lapsi heti lääkärin hoitoon, jos lapselle kehittyy Synagis-annoksen jälkeen jokin edellä mainituista vakavista haittavaikutuksista.

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleiset (vähintään 1 potilaalla 10:stä)

- ihottuma
- kuume

Yleiset (1–10 potilaalla 100:sta)

- pistoskohdan kipu, punoitus tai turvotus
- hengityskatkokset tai muut hengitysvaikeudet

Melko harvinaiset (enintään 1 potilaalla 100:sta):

- kouristuskohtaukset
- nokkosihottuma

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset lapsellasi haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Synagis-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C–8°C).

Valmistuksen jälkeen käytettävä 3 tunnin sisällä.

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Synagis sisältää

- Vaikuttava-aine on palivitsumabi. 50 mg yhdessä injektiopullossa. Ohjeen mukaan valmistetussa liuoksessa on 100 mg/ml palivitsumabia.
- Muut aineet ovat, - kuiva-aineessa: histidiini, glysiini ja mannitoli
- liuotimessa: injektioneesteisiin käytettävä vesi

Miltä Synagis näyttää ja pakkauksen sisältö

Synagis injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten (50 mg kuiva-ainetta injektiopullossa) + 1 ml liuotinta ampullissa – pakkauskoko 1.

Synagis on valkoinen tai luonnonvalkoinen kakku.

Myyntiluvan haltija

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

Valmistaja

AbbVie S.r.l.
04011 Campoverde di Aprilia (LT)
Italia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВИ ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 9 1 384 09 10

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige

AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom

AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

Jos haluat kuunnella tämän pakkausselosteen tai pyytää siitä kopion isotekstisenä, ota yhteys myyntiluvan haltijan paikalliseen edustajaan.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Ohjeet pistoksen antajalle

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

50 mg:n injektiopullossa on ylitäyttöä, jotta pullosta saadaan otettua käyttökuntoon saatettua liuosta 50 mg:n annos, seuraten alla olevia ohjeita.

Käyttökuntoon saattaminen: poista injektiopullon korkin liuskamainen osa ja puhdistu kumitulppa 70 %:lla etanolilla tai vastaavalla.

0,6 ml injektioneisiin käytettävää vettä lisätään hitaasti injektiopullon sisäseinää pitkin vaahtoamisen välttämiseksi. Veden lisäämisen jälkeen injektiopulloa kallistetaan hiukan ja pyöritetään varovasti noin 30 sekuntia.

Ei saa ravistaa.

Palivitsumabiliuoksen tulee antaa seistä huoneenlämmössä vähintään 20 minuuttia, kunnes liuos on kirkasta. Palivitsumabiliuos ei sisällä säilöntäainetta ja se tulee käyttää kolmen tunnin sisällä liuottamisesta. Kertakäyttöinen injektiopullo. Käyttämättä jäänyt liuos tulee hävittää.

Ohjeen mukaan valmistetussa liuoksessa on 100 mg/ml palivitsumabia.

Palivitsumabia ei tule sekoittaa mihinkään muuhun lääkevalmisteeseen eikä liuottimeen kuin injektioneisiin käytettävään veteen.

Palivitsumabi annetaan lihakseen kerran kuukaudessa, mieluiten reiden etusivuosaan. Pistosta ei tule antaa jatkuvasti pakaralihakseen, sillä tämä saattaa vahingoittaa iskiashermoa. Injektion antamisessa tulee noudattaa normaalia aseptista tekniikkaa. Yli yhden millilitran injektiot tulee antaa jaettuina annoksina.

Kun käytetään 100 mg/ml palivitsumabi-liuosta, kuukauden välein annosteltavan palivitsumabi-annoksen tilavuus (ml) = [potilaan paino (kg)] x 0,15

Esimerkiksi, jos lapsi painaa 3 kg, lasketaan seuraavasti:

$(3 \times 0,15) \text{ ml} = 0,45 \text{ ml}$ palivitsumabia kuukaudessa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Synagis 100 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten vaikuttava aine: palivitsumabi

Lue tämä seloste huolellisesti ennen kuin lapsellesi annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle ja lapsellesi tärkeitä tietoja

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle puoleen. Tämä koskee myös sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Synagis on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin Synagis-valmistetta annetaan lapsellesi
3. Miten lapsesi saa Synagis-valmistetta
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Synagis-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Synagis on ja mihin sitä käytetään

Synagis-valmisteen vaikuttava aine on palivitsumabi, joka on monoklonaalinen vasta-aine. Tämä vasta-aine vaikuttaa nimenomaan RS-virukseen (RSV).

Lapsesi kuuluu hengityselinten RS-virusinfektion (RSV, respiratory syncytial virus) riskiryhmään.

Keskosena syntyneillä (raskausviikolla 35 tai aiemmin) ja synnynnäisiä sydän- ja keuhkosairauksia sairastavilla vauvoilla on suuri vaara saada vakava RSV-infektio (korkean riskin lapset).

Synagis on lääke, joka auttaa suojaamaan lasta tältä vakavalta tartunnalta.

2. Mitä sinun tulee tietää ennen kuin Synagis-valmistetta annetaan lapsellesi

Milloin Synagis-valmistetta ei tule antaa lapsellesi?

Tätä lääkettä ei tule käyttää, jos lapsesi on allerginen palivitsumabille tai jollekin tämän lääkkeenmuulle aineelle (mainittu kohdassa 6). Vaikea allerginen reaktio voi aiheuttaa seuraavia oireita ja löydöksiä:

- vaikea ihottuma, nokkosihottuma tai kutina
- huulten, kielen tai kasvojen turvotus
- nielun turpoaminen umpeen, nielemisvaikeudet
- työläs, nopea tai epäsäännöllinen hengitys
- ihon, huulten tai kynnenalusten sinerrys
- lihasheikkous tai velttous
- verenpaineen lasku
- reagoimattomuus

Varoitukset ja varotoimet

Ole erityisen varovainen Synagis-valmisteen suhteen:

- jos lapsesi ei voi hyvin. Kerro lääkärille, jos lapsi ei voi hyvin. Synagis-valmisteen käyttöä saatetaan joutua siirtämään.
- Synagis annetaan yleensä pistoksena reisilihakseen. Kerro lääkärille, jos lapsella on jokin verenvuotohäiriö.

Muut lääkevalmisteet ja Synagis

Synagis-valmisteella ei tiedetä olevan yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa. Ilmoita kuitenkin lääkärille kaikista lapsen käyttämistä lääkkeistä ennen hoidon aloittamista.

3. Miten lapsesi saa Synagis-valmistetta

Kuinka usein lapselle tulee antaa Synagis-valmistetta?

Synagis-valmistetta tulee antaa lapselle 15 mg painokiloa kohden kerran kuukaudessa niin kauan kuin RSV-infektion riski on olemassa. Lapsesi suojaamiseksi on tärkeää noudattaa lääkärin ohjeita valmisteen lisäannosten ottamisesta.

Jos lapsellesi tehdään sydänleikkaus (sydämen ohitusleikkaus), hänelle voidaan antaa ylimääräinen Synagis-annos leikkauksen jälkeen. Tämän jälkeen voidaan palata lapsesi alkuperäiseen pistosaikatauluun.

Kuinka lapselle annetaan Synagis-lääkeannos?

Synagis annetaan pistoksena lihakseen, yleensä reiden ulkosyrjään.

Mitä tulee tehdä, jos lapselta jää Synagis-lääkeannos väliin?

Jos lapselta jää pistos väliin, ota yhteys hoitavaan lääkäriin niin pian kuin mahdollista. Yhden Synagis-injektion vaikutusaika on vain noin kuukausi, sen jälkeen tarvitaan uusi pistos.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma siitä kuinka tämä valmiste tullaan antamaan lapsellesi.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Synagis voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, esim. seuraavia:

- vaikea allerginen reaktio, joka voi olla henkeä uhkaava tai johtaa kuolemaan (Ks. oireet ja löydökset kohdasta ”Milloin Synagis-valmistetta ei tule antaa lapsellesi”).
- epätavallinen mustelmanmuodostus tai pienten, punaisten ihotäplien rykelmät iholla.

Soita heti lääkärille tai vie lapsi heti lääkärin hoitoon, jos lapselle kehittyy Synagis-annoksen jälkeen jokin edellä mainituista vakavista haittavaikutuksista.

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleiset (vähintään 1 potilaalla 10:stä)

- ihottuma
- kuume

Yleiset (1–10 potilaalla 100:sta)

- pistoskohdan kipu, punoitus tai turvotus

- hengityskatkokset tai muut hengitysvaikeudet

Melko harvinaiset (enintään 1 potilaalla 100:sta)

- kouristuskohtaukset
- nokkosihottuma

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset lapsellasi haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Synagis-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä 2°C–8°C (jääkaapissa).

Valmistuksen jälkeen käytettävä 3 tunnin sisällä.

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Synagis sisältää

- Vaikuttava aine on palivitsumabi. 100 mg palivitsumabia. Ohjeen mukaan valmistetussa liuoksessa on 100 mg/ml palivitsumabia.
- Muut aineet ovat, - kuiva-aineessa: histidiini, glysiini ja mannitoli
- liuottimessa: injektionesteisiin käytettävä vesi

Miltä Synagis näyttää ja pakkauksen sisältö

Synagis injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten (100 mg kuiva-ainetta injektiopullossa) + 1 ml liuotinta ampullissa – pakkauskoko 1.

Synagis on valkoinen tai luonnonvalkoinen kakku.

Myyntiluvan haltija

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

Valmistaja

AbbVie S.r.l.
04011 Campoverde di Aprilia (LT)
Italia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 9 1 384 09 10

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Italia

AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige

AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom

AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

Jos haluat kuunnella tämän pakkausselosteen tai pyytää siitä kopion isotekstisenä, ota yhteys myyntiluvan haltijan paikalliseen edustajaan.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Ohjeet pistoksen antajalle

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

100 mg:n injektiopullossa on ylitäyttöä, jotta pullosta saadaan otettua käyttökuntoon saatettua liuosta 100 mg:n annos, seuraten alla olevia ohjeita.

Käyttökuntoon saattaminen: poista injektiopullon korkin liuskamainen osa ja puhdistu kumitulppa 70 %:lla etanolilla tai vastaavalla.

1,0 ml injektioneisiin käytettävää vettä lisätään hitaasti injektiopullon sisäseinää pitkin vaahtoamisen välttämiseksi. Veden lisäämisen jälkeen injektiopulloa kallistetaan hiukan ja pyöritetään varovasti noin 30 sekuntia.

Ei saa ravistaa.

Palivitsumabiliuoksen tulee antaa seistä huoneenlämmössä vähintään 20 minuuttia, kunnes liuos on kirkasta. Palivitsumabiliuos ei sisällä säilöntäainetta ja se tulee käyttää kolmen tunnin sisällä liuottamisesta. Kertakäyttöinen injektiopullo. Käyttämättä jäänyt liuos tulee hävittää.

Ohjeen mukaan valmistetussa liuoksessa on 100 mg/ml palivitsumabia.

Palivitsumabia ei tule sekoittaa mihinkään muuhun lääkevalmisteeseen eikä liuottimeen kuin injektioneisiin käytettävään veteen.

Palivitsumabi annetaan lihakseen kerran kuukaudessa, mieluiten reiden etusivuosaan. Pistosta ei tule antaa jatkuvasti pakaralihakseen, sillä tämä saattaa vahingoittaa iskiashermaa. Injektion antamisessa tulee noudattaa normaalia aseptista tekniikkaa. Yli yhden millilitran injektiot tulee antaa jaettuina annoksina.

Kun käytetään 100 mg/ml palivitsumabi-liuosta, kuukauden välein annosteltavan palivitsumabi-annoksen tilavuus (ml) = [potilaan paino (kg)] x 0,15

Esimerkiksi, jos lapsi painaa 3 kg, lasketaan seuraavasti:

$(3 \times 0,15) \text{ ml} = 0,45 \text{ ml}$ palivitsumabia kuukaudessa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Synagis 50 mg/0,5 ml injektioneste, liuos

Synagis 100 mg/1 ml injektioneste, liuos

vaikuttava aine: palivitsumabi

Lue tämä seloste huolellisesti ennen kuin lapsellesi annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle ja lapsellesi tärkeitä tietoja

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Synagis on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin Synagis-valmistetta annetaan lapsellesi
3. Miten lapsesi saa Synagis-valmistetta
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Synagis-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Synagis on ja mihin sitä käytetään

Synagis-valmisteen vaikuttava aine on palivitsumabi, joka on monoklonaalinen vasta-aine. Tämä vasta-aine vaikuttaa nimenomaan RS-virukseen (RSV).

Lapsesi kuuluu hengityselinten RS-virusinfektion (RSV, respiratory syncytial virus) riskiryhmään.

Keskosena syntyneillä (raskausviikolla 35 tai aiemmin) ja synnynnäisiä sydän- ja keuhkosairauksia sairastavilla vauvoilla on suuri vaara saada vakava RSV-infektio (korkean riskin lapset).

Synagis on lääke, joka auttaa suojaamaan lasta tältä vakavalta tartunnalta.

2. Mitä sinun tulee tietää ennen kuin Synagis-valmistetta annetaan lapsellesi

Milloin Synagis-valmistetta ei tule antaa lapsellesi?

Tätä lääkettä ei tule käyttää, jos lapsesi on allerginen palivitsumabille tai jollekin tämän lääkkeen muulle aineelle (mainittu kohdassa 6). Vaikea allerginen reaktio voi aiheuttaa seuraavia oireita ja löydöksiä:

- vaikea ihottuma, nokkosihottuma tai kutina
- huulten, kielen tai kasvojen turvotus
- nielun turpoaminen umpeen, nielemisvaikeudet
- työläs, nopea tai epäsäännöllinen hengitys
- ihon, huulten tai kynnenalusten sinerrys
- lihasheikkous tai velttous
- verenpaineen lasku
- reagoimattomuus

Varoitukset ja varotoimet

Ole erityisen varovainen Synagis-valmisteen suhteen:

- jos lapsesi ei voi hyvin. Kerro lääkärille, jos lapsi ei voi hyvin. Synagis-valmisteen käyttöä

- saatetaan joutua siirtämään.
- jos lapsella on jokin verenvuotohäiriö, sillä Synagis annetaan yleensä pistoksena reisilihakseen.

Muut lääkevalmisteet ja Synagis

Synagis-valmisteella ei tiedetä olevan yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa. Ilmoita kuitenkin lääkärille kaikista lapsen käyttämistä lääkkeistä ennen hoidon aloittamista.

3. Miten lapsesi saa Synagis-valmistetta

Kuinka usein lapselle tulee antaa Synagis-valmistetta?

Synagis-valmistetta tulee antaa lapselle 15 mg painokiloa kohden kerran kuukaudessa niin kauan kuin RSV-infektion riski on olemassa. Lapsesi suojaamiseksi on tärkeää noudattaa lääkärin ohjeita valmisteen lisäannosten ottamisesta.

Jos lapsellesi tehdään sydänleikkaus (sydämen ohitusleikkaus), hänelle voidaan antaa ylimääräinen Synagis-annos leikkauksen jälkeen. Tämän jälkeen voidaan palata lapsesi alkuperäiseen pistosaikatauluun.

Kuinka lapselle annetaan Synagis-lääkeannos?

Synagis annetaan pistoksena lihakseen, yleensä reiden ulkosyrjään.

Mitä tulee tehdä, jos lapselta jää Synagis-lääkeannos väliin?

Jos lapselta jää pistos väliin, ota yhteys hoitavaan lääkäriin niin pian kuin mahdollista. Yhden Synagis-injektion vaikutusaika on vain noin kuukausi, sen jälkeen tarvitaan uusi pistos.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma siitä kuinka tämä valmiste tullaan antamaan lapsellesi.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Synagis voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, esim. seuraavia:

- vaikea allerginen reaktio, joka voi olla henkeä uhkaava tai johtaa kuolemaan (ks. oireet ja löydökset kohdasta ”Milloin Synagis-valmistetta ei tule antaa lapsellesi”).
- epätavallinen mustelmanmuodostus tai pienten, punaisten ihotäplien rykelmät iholla.

Soita heti lääkärille tai vie lapsi heti lääkärin hoitoon, jos lapselle kehittyy Synagis-annoksen jälkeen jokin edellä mainituista vakavista haittavaikutuksista.

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleiset (vähintään 1 potilaalla 10:stä)

- ihottuma
- kuume

Yleiset (1–10 potilaalla 100:sta)

- pistoskohdan kipu, punoitus tai turvotus
- hengityskatkokset tai muut hengitysvaikeudet

Melko harvinaiset (enintään 1 potilaalla 100:sta)

- kouristuskohtaukset
- nokkosihottuma

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset lapsellasi haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Synagis-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä 2°C–8°C (jääkaapissa).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Synagis sisältää

- Vaikuttava aine on palivitsumabi. 1 ml Synagis injektioneste, liuosta sisältää 100 mg palivitsumabia.
- Yksi 0,5 ml injektiopullo sisältää 50 mg palivitsumabia.
- Yksi 1 ml injektiopullo sisältää 100 mg palivitsumabia.
- Muut aineet ovat histidiini, glysiini ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Miltä Synagis näyttää ja pakkauksen sisältö

Synagis injektioneste, liuos on kirkas tai hieman samea, ja se on saatavilla 0,5 ml tai 1 ml injektiopulloissa.

Pakkauskoko 1.

Myyntiluvan haltija

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

Valmistaja

AbbVie S.r.l.
04011 Campoverde di Aprilia (LT)
Italia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA

Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 9 1 384 09 10

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige

AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom

AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

Jos haluat kuunnella tämän pakkauselosteen tai pyytää siitä kopion isotekstisenä, ota yhteys myyntiluvan haltijan paikalliseen edustajaan.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Ohjeet pistoksen antajalle

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Palivitsumabia ei tule sekoittaa mihinkään muuhun lääkevalmisteeseen eikä liuottimeen. Molemmissa 0,5 ml:n ja 1 ml:n injektiopulloissa on ylitäyttöä, jotta pullosta saadaan 50 mg:n tai 100 mg:n annos.

Tuotetta ei saa laimentaa.

Ei saa ravistaa.

Lääkettä annosteltaessa poista injektiopullon korkin liuskamainen osa ja puhdista kumitulppa 70 % etanolilla tai vastaavalla. Pistä neula injektiopulloon ja ime ruiskuun tarvittava määrä liuosta. Palivitsumabi injektioneste, liuos ei sisällä säilöntäaineita, on kertakäyttöinen ja tulee annostella välittömästi sen jälkeen, kun annos on otettu ruiskuun.

Käyttämättä jäänyt valmiste tai jätteet tulisi hävittää paikallisten suositusten mukaisesti.

Palivitsumabi annetaan lihakseen kerran kuukaudessa, mieluiten reiden etusivuosaan. Pistosta ei tule antaa jatkuvasti pakaralihakseen, sillä tämä saattaa vahingoittaa iskiashermaa. Injektion antamisessa tulee noudattaa normaalia aseptista tekniikkaa. Yli yhden millilitran injektiot tulee antaa jaettuina annoksina.

Kun käytetään 100 mg/1 ml palivitsumabi-liuosta, kuukauden välein annosteltavan palivitsumabi-annoksen tilavuus (ml) = [potilaan paino (kg)] x 0,15

Esimerkiksi, jos lapsi painaa 3 kg, lasketaan seuraavasti:

$(3 \times 0,15) \text{ ml} = 0,45 \text{ ml}$ palivitsumabia kuukaudessa.