

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Synagis 50 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra 50 mg palivizumabo\*, kurį ištirpinus pagal nurodymus, palivizumabo (*palivizumabum*) koncentracija gautame tirpale yra 100 mg/ml.

\*Palivizumabas yra rekombinantinis monokloninis žmogaus antikūnas, pagamintas DNR technologijų pagalba pelių mielominėse ląstelėse.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

Baltas ar beveik baltas sausasis briketas.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Synagis skiriamas sunkios respiracinio sincitijaus viruso (RSV) sukeltos apatinių kvėpavimo takų ligos, dėl kurios reikia hospitalizuoti, profilaktikai vaikams, kuriems yra didelė RSV ligos rizika:

- Vaikams, gimusiems 35-ąją nėštumo savaitę ar anksčiau, taip pat kuriems yra mažiau kaip 6 mėnesiai, kai prasideda RSV sezonas.
- Jaunesniems kaip 2 metų vaikams, kuriuos reikėjo gydyti dėl bronchopulmoninės displazijos per pastaruosius 6 mėnesius.
- Jaunesniems kaip 2 metų vaikams, kuriems yra hemodinamiškai reikšminga įgimta širdies liga.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

Rekomenduojama palivizumabo dozė yra 15 mg/kg kūno svorio, skiriama vieną kartą per mėnesį tuo metu, kai tikėtina RSV rizika visuomenėje.

Vieną kartą per mėnesį vartojamo palivizumabo tūris (išreikštas ml) = [paciento svoris, kg] padaugintas iš 0,15.

Jeigu įmanoma, pirmąją dozę reikėtų skirti prieš RSV sezono pradžią, kitas dozes – kas mėnesį per visą šį laikotarpį. Palivizumabo, vartojamo kitomis dozėmis nei 15 mg/kg kūno svorio arba dozuojant kitaip nei kartą per mėnesį RSV sezono metu, veiksmingumas nėra ištirtas.

Didžioji dalis patyrimo, įskaitant ir trečiosios fazės pagrindinius klinikinius tyrimus su palivizumabu, įgyta vartojant 5 injekcijas per vieną sezoną (žr. 5.1 skyrių). Yra duomenų, nors nedaug, apie daugiau kaip 5 dozių vartojimą per vieną sezoną (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius), todėl profilaktinė nauda vartojant daugiau negu 5 dozes nebuvo nustatyta.

Kartotinės hospitalizacijos rizikai sumažinti, rekomenduojama palivizumabą vartojančiam vaikui, kuris hospitalizuojamas dėl RSV, toliau kas mėnesį skirti palivizumabo per visą RSV sezoną.

Vaikams, kuriems atliekama širdies operacija, naudojant dirbtinę kraujotaką, rekomenduojama 15 mg/kg kūno svorio palivizumabo injekciją skirti kuo greičiau po operacijos, kai tik stabilizuojasi būklė, kad susidarytų adekvati palivizumabo koncentracija serume. Kitos dozės turi būti skiriamos kas mėnesį per visą likusį RSV sezoną vaikams, kuriems yra didelė RSV ligos rizika (žr. 5.2 skyrių).

#### Vartojimo metodas

Palivizumabas leidžiamas į raumenis, geriausiai į priekinę šoninę šlaunies sritį. Nerekomenduojama, kaip paprastai įprasta, leisti į sėdmenų raumenis, nes galima pažeisti sėdimąjį nervą. Injekciją atlikti laikantis įprastinių aseptikos reikalavimų.

Didesnę kaip 1 ml dozę reikia padalyti į dalis.

Tam, kad užtikrinti tikslaus Synagis tūrio paruošimą, žr. 6.6 skyrių.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai, arba kitiems humanizuotiems monokloniniams antikūnams.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Gauti pranešimai apie alergines reakcijas pasireiškusias pavartojus palivizumabą, iš jų labai retai apie anafilaksines reakcijas ir anafilaksinį šoką. Yra keletas pranešimų apie mirties atvejus (žr. 4.8 skyrių).

Būtina turėti paruoštus panaudoti vaistinius preparatus sunkioms padidėjusio jautrumo reakcijoms gydyti, įskaitant anafilaksines reakcijas ir anafilaksinį šoką, galinčius pasireikšti po palivizumabo injekcijos.

Dėl vidutinio sunkumo ir sunkios ūminės infekcijos ar karščiavimu pasireiškiančios ligos kartais tenka atidėti palivizumabo vartojimą, išskyrus tuos atvejus, kai, gydytojo nuomone, negavus palivizumabo kils didesnė rizika. Nesunki karščiavimu pasireiškianti liga, pvz., nesunki viršutinių kvėpavimo takų infekcija, paprastai nėra priežastis atidėti palivizumabo vartojimą.

Palivizumabą atsargiai skirti pacientams, kuriems yra trombocitopenija ar bet koks krešėjimo sutrikimas.

Palivizumabo, skiriamo pacientams kaip antrasis gydymo kursas per RSV sezoną, efektyvumas tyrimuose, kurie buvo atlikti šiuo tikslu, formaliai nebuvo nustatytas. Galima padidėjusi RSV infekcijos rizika pacientui sekančiu po gydymo palivizumabu sezonu nebuvo įtikinamai atmesta tyrimuose, kurie buvo atlikti šiuo tikslu.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Formalių sąveikos tyrimų su kitais vaistiniais preparatais neatlikta. III fazės IMpact-RSV tyrimo metu, neišnešiotų ir bronchopulmoninę displaziją turėjusiųjų pacientų grupėje, placebo ir palivizumabo grupių vaikų, kurie buvo skiepyti įprastinėmis vaikų vakcinomis, gripo vakcina ir gydyti bronchus plečiančiais vaistais ar kortikosteroidais santykis buvo panašus, ir nebuvo stebėtas nepageidaujamų reakcijų padažnėjimas šiuos vaistinius preparatus vartojusiems pacientams.

Kadangi šis monokloninis antikūnas yra specifiškas RSV, todėl nesitikima, kad palivizumabas trukdytų vakcinų imuninį atsaką.

Palivizumabas gali sąveikauti su imunologiniais reagentais, skirtais RSV diagnostikai, kurių metu nustatomas antigenas. Taip pat palivizumabas inhibuoja viruso replikaciją ląstelių kultūroje, todėl gali paveikti tyrimus, kurių metu auginamos virusų kultūros. Palivizumabas nedaro įtakos tyrimams, kuriuose naudojama atvirkštinės transkriptazės polimerazės grandinės reakcija. Dėl poveikio diagnostiniams tyrimams RSV tyrimų rezultatai gali būti klaidingai neigiami. Todėl skiriant gydymą gauti diagnostinių tyrimų rezultatai turi būti vertinami atsižvelgiant į klinikinius duomenis.

#### 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Duomenys neaktualūs. Synagis nėra skiriamas suaugusiesiems. Nėra duomenų apie vaisingumą bei vartojimą nėštumo ir žindymo laikotarpiu.

#### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Duomenys neaktualūs.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

##### Saugumo duomenų santrauka

Sunkiausios nepageidaujamos reakcijos į vaistą, pasireiškusias vartojant palivizumabą, yra anafilaksija ir kitos sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos. Dažnos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškiančios vartojant palivizumabą, yra karščiavimas, išbėrimas ir reakcijos injekcijos vietoje.

##### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, tiek klinikinės, tiek ir laboratorinės, stebėtos tyrimų, kuriuose dalyvavo neišnešioti vaikai ir vaikai, kuriems yra bronchopulmoninė displazija, bei vaikai, kuriems buvo įgimta širdies liga, išvardytos pagal organų sistemų klases ir pasireiškimo dažnį (labai dažni  $\geq 1/10$ ; dažni, nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ; nedažni, nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ; reti nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1000$ ).

Pranešimai apie nepageidaujamas reakcijas, nustatytas vaistinių preparatą pateikus į rinką, yra gaunami savanoriškai ir neaišku, kokio dydžio populiacijoje jos stebėtos; ir ne visada galima patikimai nustatyti jų atsiradimo dažnį ar patvirtinti priežastinį ryšį su palivizumabo poveikiu. Šių NRV dažnis, pateikiamas žemiau lentelėje, buvo įvertintas naudojantis dviejų klinikinių tyrimų registrų saugumo duomenimis. Šių tyrimų metu nustatytų šių reakcijų dažnis nesiskyrė palivizumabo ir placebo grupėse bei reakcijos nebuvo susijusios su vaistiniu preparatu.

<b>Nepageidaujamas poveikis vaikams, apie kurį pranešta klinikinių tyrimų* metu ir vaistiniam preparatui patekus į rinką</b>		
<b>MedDRA organų sistemos klasė</b>	<b>Dažnis</b>	<b>NRV</b>
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Nedažni	Trombocitopenija <sup>#</sup>
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažnis nežinomas	Anafilaksija, anafilaksinis šokas (kai kuriais atvejais buvo pranešta apie mirties atvejus) <sup>#</sup>
Nervų sistemos sutrikimai	Nedažni	Traukuliai <sup>#</sup>
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažni	Apnėja <sup>#</sup>
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažni	Išbėrimas
	Nedažni	Dilgėlinė
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažni	Karščiavimas
	Dažni	Reakcija injekcijos vietoje

\*Išsamus tyrimo aprašymas pateikiamas 5.1 skyriuje „Klinikiniai tyrimai“

# NRV nustatytos stebint vaistinių preparatų po jo patekimo į rinką

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

*Patirtis poregistracinio stebėjimo laikotarpiu:*

Buvo įvertinti savanoriški pranešimai apie sunkias nepageidaujamas reakcijas, gauti gydant palivizumabu po to, kai buvo leista prekiauti juo rinkoje, per 1998–2002 metus, apėmusius 4 RSV sezonus. Iš viso buvo gauti 1291 rimti pranešimai, kai palivizumabas buvo skiriamas pagal indikacijas ir gydymas truko vieną sezoną. Nepageidaujamų reakcijų pradžia pasireiškė po šešių ar daugiau dozių – tik 22 atvejais iš visų pranešimų (15 po šeštos dozės, 6 po septintos ir 1 po aštuntos dozės). Šios reakcijos pagal savo pobūdį panašios į tas, kurios pasireiškė po pradinių penkių dozių.

Gydymo palivizumabu planas ir nepageidaujamos reakcijos buvo kontroliuojami apie 20 000 kūdikių grupei, sekant pagal pildomą pacientų registrą už 1998–2000 metus. Įtraukti į šią grupę 1250 kūdikiai gavo 6 injekcijas, 183 kūdikiai – 7 injekcijas ir 27 kūdikiai gavo 8 arba 9 injekcijas. Nepageidaujamos reakcijos stebėtos po 6 ar didesnio injekcijų skaičiaus buvo panašios savo pobūdžiu ir dažnumu į tas, kurios buvo stebimos po pradinių 5 dozių.

Atlikus stebimąjį esamų duomenų poregistracinį tyrimą, tarp neišnešiotų palivizumabu gydytų kūdikių buvo nustatytas nedidelis astmos dažnio padidėjimas, tačiau priežastinis šių duomenų ryšys nėra aiškus.

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

### **4.9 Perdozavimas**

Klinikinių tyrimų metu trys vaikai gavo didesnę kaip 15 mg/kg dozę (20,25 mg/kg, 21,1 mg/kg ir 22,27 mg/kg). Šiais atvejais jokių klinikinių pasekmių nenustatyta.

Vaistiniam preparatui esant rinkoje gauta pranešimų apie perdozavimus iki 85 mg/kg ir kai kuriais atvejais apie nepageidaujamas reakcijas, kurios buvo tokios pat, kaip ir pastebėtos skiriant 15 mg/kg dozes (žr. 4.8 skyrių). Perdozavus rekomenduojama pacientą stebėti, ar nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų ar reiškinų požymiai ar simptomai, ir nedelsiant pradėti taikyti tinkamą simptominių gydymą.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė: serumo imunoglobulinai, specifiniai imunoglobulinai, ATC kodas-J06BB16

Palivizumabas yra humanizuotas IgG<sub>1κ</sub> monokloninis antikūnas, nukreiptas prieš respiracinio sincitijaus viruso (RSV) susiliejinimo baltymo antigeninės A vietos epitopą. Šis humanizuotas monokloninis antikūnas sudarytas iš žmogaus (95 %) ir pelės (5 %) antikūnų sekos. Jam būdinga stiprus neutralizuojantis ir susiliejinimą slopinantis aktyvumas prieš abiejų A ir B RSV potipių padermes.

Taikant ilgaplaukių žiurkių modelį nustatyta, kad maždaug 30 μg/ml palivizumabo koncentracija serume 99 % sumažina plaučių RSV replikacijų skaičių.

#### Priešvirusinio aktyvumo *in vitro* tyrimai

Palivizumabo priešvirusinis aktyvumas buvo vertinamas mikroneutralizacijos analizės būdu, kurios metu prieš pridedant žmogaus epitelio ląstelių HEp-2, didėjančios antikūnų koncentracijos buvo inkubuojamos su RSV. Praėjus 4-5 inkubacijos periodo dienoms, RSV antigenas buvo matuojamas imunofermentinio tyrimo būdu (ELISA). Neutralizacijos titras (50 % veiksmingos koncentracijos

[EC50]) yra išreiškiamas antikūnų koncentracija, reikalinga sumažinti RSV antigeno aptikimą 50 %, palyginti su negydytomis virusu infekuotomis ląstelėmis. Palivizumabo vidutinės EC50 reikšmės prieš klinikinius RSV A ir RSV B izoliatus atitinkamai buvo 0,65 µg/ml (vidurkis [standartinis nuokrypis] = 0,75 [0,53] µg/ml; n=69, ribos 0,07–2,89 µg/ml) ir 0,28 µg/ml (vidurkis [standartinis nuokrypis] = 0,35 [0,23] µg/ml; n=35, ribos 0,03–0,88 µg/ml). Dauguma ištirtų klinikinių RSV izoliatų (n=96) buvo surinkti iš asmenų Jungtinėse Amerikos Valstijose.

#### Atsparumas

Palivizumabas jungiasi prie subrendusio RSV F baltymo ekstraceliulinio domeno labai konservatyvios srities, besiliečiančios su antigenine II arba antigenine A vietomis, kurios apima nuo 262 iki 275 amino rūgščių. Atliekant 126 klinikinių izoliatų, paimtų iš 123 vaikų, kuriems imunoprofilaktika buvo neveiksminga, genotipinę analizę, visų RSV mutantų, kurie buvo atsparūs palivizumabui (n=8), struktūroje buvo aptikta amino rūgščių pokyčių šioje F baltymo srityje. RSV F baltymo ne antigeninėje A vietoje nebuvo aptikta polimorfinių arba nepolimorfinių sekų nuokrypių, dėl kurių galėtų susidaryti RSV atsparumas neutralizacijai veikiant palivizumabui. Mažiausiai vienas iš pakaitalų, N262D, K272E/Q arba S275F/L, susijusių su atsparumu palivizumabui, buvo nustatytas 8 klinikiniuose RSV izoliatuose, gautuose iš pacientų, kuriems sukėlė kombinuotą su atsparumu susijusią mutaciją 6,3 % dažniu. Klinikinių duomenų peržiūra parodė, kad antigeninės A vietos sekos pokyčių ir RSV ligos pasireiškimo sunkumo vaikams, vartojantiems palivizumabą imunoprofilaktikai, kuriems pasireiškė RSV apatinių kvėpavimo takų liga, tarpusavio sąryšio nėra. 254 klinikinių RSV izoliatų, išskirtų iš asmenų, kuriems imunoprofilaktika nebuvo taikoma, analizė parodė 2 pakaitalus (1 su N262D ir 1 su S275F), susijusius su atsparumu palivizumabui, kurie sukėlė kombinuotą su atsparumu susijusią mutaciją 0,79 % dažniu.

#### Imunogeniškumas

Pirmojo gydymo kurso metu antikūnių prieš palivizumabą nustatyta maždaug 1 % „IMPact-RSV“ klinikiniame tyrime dalyvavusių pacientų. Tai buvo laikinas, mažas titras, kuris išnyko tęsiant gydymą (pirmąjį ir antrąjį sezoną), jų neaptikta 55 kūdikiams iš 56 antrojo sezono metu (įskaitant du, kuriems titras buvo nustatytas pirmojo sezono metu). Imunogeniškumas nebuvo tirtas įgimtos širdies ligos tyrimo metu. Antikūnų prieš palivizumabą susidarymas buvo įvertintas keturiuose papildomuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 4337 pacientai (tyrimuose dalyvavo vaikai, gimę 35 nėštumo savaitę arba anksčiau ir 6 mėnesių amžiaus ar jaunesni, arba 24 mėnesių amžiaus ir jaunesni, sergantys bronchopulmonine displazija, arba sergantys hemodinamiškai reikšminga įgimta širdies yda). Skirtingu tyrimo laikotarpiu antikūnių susidarymas buvo stebėtas 0 %-1,5 % pacientų. Ryšys tarp nepageidaujamo poveikio reiškinų ir antikūnių buvimo nenustatytas. Todėl manoma, kad antikūnių prieš vaistinį preparatą (APV) atsakas yra kliniškai nereikšmingas.

#### Tyrimai vartojant liofilizuotą palivizumabą

Placebu kontroliuojamame RSV ligos profilaktikos tyrime (IMPact-RSV klinikinis tyrimas), kuriame dalyvavo 1502 didelės rizikos grupės vaikai (1002 – Synagis; 500 – placebo), 5 mėnesinės dozės po 15 mg/kg 55 % (p = < 0,001) sumažino su RSV susijusios hospitalizacijos dažnį. RSV hospitalizacijos dažnis placebo grupėje buvo 10,6%. Pagal tai apskaičiuotas absoliutus rizikos sumažėjimas yra 5,8%, vadinasi, norint išvengti vienos hospitalizacijos, reikia gydyti 17 pacientų. Nepaisant profilaktikos palivizumabu, dėl sunkios RSV ligos hospitalizuotų vaikų gydymo trukmė dienomis, intensyviosios terapijos skyriuje 100 vaikų ir dirbtinės plaučių ventiliacijos trukmė dienomis 100 vaikų, nepakito.

Iš viso 222 vaikai buvo įtraukti į du atskirus palivizumabo tyrimus, vartojamo antruoju RSV sezonu, saugumui įvertinti. 103 vaikai pirmą kartą gavo kas mėnesį palivizumabo injekcijas, o 119 vaikų palivizumabo gavo du sezonus iš eilės. Abiejų tiriamųjų grupių imunogeniškumas nesiskyrė. Tačiau palivizumabo, skiriamo pacientams antruoju gydymo kursu per sekantį RSV sezoną, efektyvumo nustatymas formaliai nebuvo atliktas šiame tyrime, todėl šių duomenų reikšmė efektyvumo atžvilgiu nežinoma.

Buvo atliktas prospektyvinis atviras klinikinis tyrimas, skirtas farmakokinetikos, vartojimo saugumo ir imunogeniškumo įvertinimui, paskyrus 7 palivizumabo dozes vieno atskiro RSV sezono metu. Gauti farmakokinetiniai duomenys parodė, kad gautos adekvačios vidutinės palivizumabo koncentracijos visiems 18 į bandymą įtrauktiems vaikams. Praeinantis, žemas antipalivizumabo antikūnių titras

stebėtas vienam vaikui po antros palivizumabo dozės, kuris, po penktosios ir septintosios dozės sumažėjo iki neišmatuojamo lygio.

Placebu kontroliuojamame klinikiniam tyrime dalyvavo  $\leq 24$  mėnesių amžiaus 1287 pacientai su hemodinamiškai reikšminga įgimta širdies liga (639 – Synagis; 648 – placebo). 5 mėnesius skirta 15 mg/kg Synagis dozė 45 % ( $p=0,003$ ) sumažino RSV hospitalizacijos dažnį (įgimtos širdies ligos tyrimas). Grupėse pacientai su cianoze ir be cianozės buvo proporcingai pasiskirstę. Hospitalizacijos dėl RSV dažnis buvo 9,7 % placebo grupėje ir 5,3 % Synagis grupėje. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys parodė, kad reikšmingai sumažėjo bendras hospitalizacijos dėl RSV dienų skaičius Synagis grupėje, lyginant su placebo grupe (sumažėjo 56 %,  $p=0,003$ ), taip pat sumažėjo bendras RSV dienų, kai reikėjo papildomo deguonies (sumažėjo 73 %,  $p=0,014$ ), kiekis, skaičiuojant 100 vaikų.

Buvo atliktas retrospektyvinis apžvalginis tyrimas su mažais vaikais, sergančiais hemodinamiškai reikšminga įgimta širdies liga, kurio metu buvo lyginamas svarbiausių sunkių nepageidaujamų reiškinių (infekcijos, širdies aritmijos ir mirties) pasireiškimas tarp tų, kurie profilaktiškai vartojo (1009) ir tų, kurie nevartojo (1009) Synagis, taikyto atsižvelgiant į amžių, širdies pažeidimo tipą ir ankstesnę korekcinę chirurginę operaciją. Svarbiausių sunkių nepageidaujamų reiškinių – aritmijų ir mirčių – pasireiškimo dažnis vaikams, kurie profilaktiškai vartojo vaisto ir tiems, kurie nevartojo, buvo panašus. Svarbiausio sunkaus nepageidaujamo reiškinio – infekcijos – pasireiškimo dažnis buvo mažesnis vaikams, profilaktiškai vartojusiems vaisto, palyginus su tais, kurie jo nevartojo. Šio tyrimo rezultatai nerodo sunkios infekcijos, sunkios aritmijos ar mirties rizikos, susijusios su SYNAGIS vartojimu profilaktiškai, padidėjimo vaikams, sergantiems hemodinamiškai reikšminga įgimta širdies liga, palyginus su vaikais, profilaktiškai nevartojusiais šio vaisto.

#### Tyrimai naudojant skystą palivizumabą

Buvo atlikti du klinikiniai tyrimai, skirti tiesiogiai palyginti skystą ir liofilizuotą palivizumabo formas. Pirmajame tyrime visi 153 neišnešioti kūdikiai buvo gydomi abiem vaistinio preparato formomis skirtinga skyrimo seka. Antrajame tyrime skystą ir liofilizuotą palivizumabo formas atitinkamai gavo 211 ir 202 neišnešioti kūdikiai ar vaikai, sergantys lėtine plaučių liga. Dviejuose papildomuose tyrimuose skystas palivizumabas buvo skiriamas kaip aktyvios kontrolės vaistinis preparatas (3918 vaikų), siekiant įvertinti monokloninių antikūnų taikymą sunkios RSV ligos profilaktikai neišnešiotiems kūdikiams ar vaikams su bronchopulmonine displazija (BPD) arba hemodinamiškai reikšminga įgimta širdies liga (IŠL) (žemiau pateiktos tolesnės šių dviejų tyrimų detalės). Bendras nepageidaujamų reiškinių dažnis ir pobūdis, tiriamojo vaistinio preparato nutraukimas dėl nepageidaujamų reiškinių ir šiuose klinikuose tyrimuose praneštų mirčių skaičius atitiko duomenis, stebėtus klinikinėse vystymo programose, kuriose buvo skiriama liofilizuota vaistinio preparato forma. Šių tyrimų metu nebuvo nustatyta mirčių, kurios galėjo būti susijusios su palivizumabu, taip pat nebuvo nustatyta naujų nepageidaujamų reakcijų.

Neišnešioti kūdikiai ir vaikai, sergantys lėtine neišnešiotų kūdikių plaučių liga (LNKPL): šis tyrimas buvo atliekamas 347 centruose Šiaurės Amerikos, Europos Sąjungos šalyse ir 10 kitų šalių. Buvo tiriami 24 mėnesių ar jaunesni pacientai su LNKPL ir prieš laiką gimę pacientai (gimę 35 gestacijos amžiaus savaitę ar anksčiau), kurie tyrimo pradžioje buvo 6 mėnesių amžiaus arba jaunesni. Pacientai su hemodinamiškai reikšminga įgimta širdies liga į šį tyrimą įtraukti nebuvo ir buvo tiriami kitame tyrime. Šiame tyrime pacientai atsitiktinės atrankos būdu gavo iš viso 5 injekcijas kas mėnesį po 15 mg/kg skysto palivizumabo ( $N = 3306$ ), taikyto kaip aktyvi kontrolė monokloniniams antikūnams ( $N = 3329$ ). Tiriamieji, vertinant vaistinio preparato saugumą ir veiksmingumą, buvo stebimi 150 dienų. 98 % visų tiriamųjų, kuriems buvo skirtas palivizumabas, tyrimą užbaigė iki galo, 97 % tiriamųjų buvo atliktos visos penkios injekcijos. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo hospitalizacijos dėl RSV dažnis. Hospitalizacijų dėl RSV buvo 62 iš 3306 (1,9 %) pacientų palivizumabo grupėje. Hospitalizacijų dėl RSV dažnis pacientams, kurie buvo atrinkti dalyvauti tyrime su LNKPL diagnoze, buvo 28 iš 723 (3,9 %), o pacientams, kurie buvo atrinkti dalyvauti tyrime su neišnešiotumo diagnoze be LNKPL, buvo 34 iš 2583 (1,3 %).

IŠL II tyrimas: šis tyrimas buvo atliekamas 162 centruose Šiaurės Amerikos, Europos Sąjungos šalyse ir 4 kitose šalyse dviejų RSV sezonų metu. Buvo tiriami 24 mėnesių amžiaus ar jaunesni pacientai,

turintys hemodinamai reikšmingą IŠL. Šiame tyrime pacientai atsitiktinės atrankos būdu gavo iš viso 5 injekcijas kas mėnesį po 15 mg/kg skysto palivizumabo (N = 612), taikyto kaip aktyvi kontrolė monokloniniams antikūnams (N = 624). Tiriamieji buvo suklasifikuoti pagal širdies pažeidimą (cianotinis arba kitas) ir, vertinant preparato saugumą ir veiksmingumą, buvo stebimi 150 dienų. 97 % visų tiriamųjų, kuriems buvo skirtas palivizumabas, tyrimą užbaigė iki galo, 95 % tiriamųjų buvo atliktos visos penkios injekcijos. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo nepageidaujamų reiškinių ir rimtų nepageidaujamų reiškinių suma, antrinė vertinamoji baigtis buvo hospitalizacijos dėl RSV dažnis. Hospitalizacijų dėl RSV dažnis buvo 16 iš 612 (2,6 %) pacientų palivizumabo grupėje.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Liofilizuotas palivizumabas

Suaugusiųjų savanorių tyrimo metu, tiek palivizumabo tiek ir žmogaus IgG<sub>1</sub> antikūnų farmakokinetikos profiliai buvo panašūs pagal pasiskirstymo tūrį (vidurkis– 57 ml/kg) ir pusinės eliminacijos periodą (vidurkis – 18 dienų). Neišnešiotų vaikų ir vaikų su bronchopulmonine displazija profilaktinių tyrimų metu, nustatytas palivizumabo pusinės eliminacijos periodo vidurkis buvo 20 dienų, o po kasmėnesinės 15 mg/kg dozės į raumenis, vidutinė veikliosios medžiagos koncentracija 30-ąją dieną buvo apie 40 µg/ml po pirmosios injekcijos, apie 60 µg/ml po antrosios injekcijos, apie 70 µg/ml po trečiosios ir ketvirtosios injekcijų. Įgimtos širdies ligos tyrimo metu, po kasmėnesinės 15 mg/kg dozės į raumenis, vidutinė veikliosios medžiagos koncentracija kraujo serume 30-ąją dieną buvo apie 55 µg/ml po pirmosios injekcijos ir apie 90 µg/ml po ketvirtosios injekcijos.

Įgimtos širdies ligos tyrimo metu iš 139 vaikų, gaunančių palivizumabo, t.y. tų, kuriems buvo atlikta dirbtinė kardiopulmoninė kraujotaka ir paimti poriniai serumo mėginiai, vidutinė palivizumabo koncentracija serume prieš dirbtinę kraujotaką buvo maždaug 100 µg/ml ir sumažėjo iki maždaug 40 µg/ml po jos.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Vienkartinės dozės toksiškumo tyrimai atlikti su pavianų rūšies beždžionėmis (maksimali dozė – 30 mg/kg), triušiais (maksimali dozė – 50 mg/kg) ir žiurkėmis (maksimali dozė – 840 mg/kg). Jokių reikšmingų radinių nestebėta.

Palivizumabo tyrimai, atlikti su graužikais, nerodė padidėjusios RSV replikacijos ar RSV sukeltos patologijos, ar išlikusio viruso mutantų susidarymo pasirinktomis eksperimento sąlygomis.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Milteliai:

Histidinas

Glicinas

Manitolis (E421)

#### Tirpiklis:

Injekcinis vanduo.

### **6.2 Nesuderinamumas**

Šis vaistinis preparatas neturi būti maišomas su kitais vaistiniais preparatais ar tirpikliais, išskyrus injekcinį vandenį.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

4 metai.



Po ištirpinimo vaistinį preparatą reikia suvartoti iškart. Tačiau vaistinis preparatas išlieka stabilus iki 3 valandų, laikant 20°C - 24°C temperatūroje.

#### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve 2 °C–8 °C temperatūroje.

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

#### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

50 mg miltelių 4 ml flakone (iš I tipo stiklo) su kamščiu (iš butilo gumos) ir nuimamu dangteliu (iš aliuminio).

1 ml injekcinio vandens ampulėje (iš I tipo stiklo)

1 pakuotė.

#### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

50 mg flakone vaistinio preparato kiekis viršija nurodytą tam, kad po jo ištirpinimo, laikantis toliau aprašytų instrukcijų, būtų ištraukta 50 mg.

Kad paruoštumėte tirpalą, nuimkite flakono dangtelio nuimamą dalį ir nuvalykite guminį kamštį 70 % etanolio tirpalu ar jam ekvivalentišku tirpalu.

Lėtai sušvirkšti 0,6 ml injekcinio vandens pagal vidinę flakono sienelę, kad nesusidarytų putų.

Sušvirkštus vandenį, flakoną šiek tiek pakreipti ir švelniai pasukti 30 sekundžių. Flakono nekratyti.

Palivizumabo tirpalą laikyti kambario temperatūroje mažiausiai 20 min., kol jis taps skaidrus.

Palivizumabo tirpalo sudėtyje nėra konservantų, todėl jį reikia suvartoti per 3 valandas po ištirpinimo.

Ištirpinto pagal nurodymus tirpalo koncentracija yra 100 mg/ml.

Atskiestas tirpalas yra skaidrus ir skaisčiai baltos spalvos.

Vienkartinis flakonas. Vaistinio preparato likučius ir atliekas reikia naikinti laikantis vietinių reikalavimų.

### **7. REGISTRUOTOJAS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedija

### **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/99/117/001

### **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 1999 m. rugpjūčio 13 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2009 m. liepos 27 d.

### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.emea.europa.eu/>.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Synagis 100 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ ANALIZĖ

Kiekviename flakone yra 100 mg palivizumabo\*, kurį ištirpinus pagal nurodymus, palivizumabo (*palivizumabum*) koncentracija gautame tirpale yra 100 mg/ml.

\*Palivizumabas yra rekombinantinis monokloninis žmogaus antikūnas, pagamintas DNR technologijų pagalba pelių mielominėse ląstelėse.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

Baltas ar beveik baltas sausasis briketas.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Synagis skiriamas sunkios respiracinio sincitijaus viruso (RSV) sukeltos apatinių kvėpavimo takų ligos, dėl kurios reikia hospitalizuoti, profilaktikai vaikams, kuriems yra didelė RSV ligos rizika:

- Vaikams, gimusiems 35-ąją nėštumo savaitę ar anksčiau, taip pat kuriems yra mažiau kaip 6 mėnesiai, kai prasideda RSV sezonas.
- Jaunesniems kaip 2 metų vaikams, kuriuos reikėjo gydyti dėl bronchopulmoninės displazijos per pastaruosius 6 mėnesius.
- Jaunesniems kaip 2 metų vaikams, kuriems yra hemodinamiškai reikšminga įgimta širdies liga.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

Rekomenduojama palivizumabo dozė yra 15 mg/kg kūno svorio, skiriama vieną kartą per mėnesį tuo metu, kai tikėtina RSV rizika visuomenėje.

Vieną kartą per mėnesį vartojamo palivizumabo tūris (išreikštas ml) = [paciento svoris, kg] padaugintas iš 0,15

Jeigu įmanoma, pirmąją dozę reikėtų skirti prieš RSV sezono pradžią, kitas dozes – kas mėnesį per visą šį laikotarpį. Palivizumabas, vartojamo kitomis dozėmis nei 15 mg/kg kūno svorio arba dozuojant kitaip nei kartą per mėnesį RSV sezono metu, veiksmingumas nėra ištirtas.

Didžioji dalis patyrimo, įskaitant ir trečiosios fazės pagrindinius klinikinius tyrimus su palivizumabu, įgyta vartojant 5 injekcijas per vieną sezoną (žr. 5.1 skyrių). Yra duomenų, nors nedaug, apie daugiau kaip 5 dozių vartojimą per vieną sezoną (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius), todėl profilaktinė nauda vartojant daugiau negu 5 dozes nebuvo nustatyta.

Kartotinės hospitalizacijos rizikai sumažinti, rekomenduojama palivizumabą vartojančiam vaikui, kuris hospitalizuojamas dėl RSV, toliau kas mėnesį skirti palivizumabo per visą RSV sezoną.

Vaikams, kuriems atliekama širdies operacija, naudojant dirbtinę kraujotaką, rekomenduojama 15 mg/kg kūno svorio palivizumabo injekciją skirti kuo greičiau po operacijos, kai tik stabilizuojasi būklė, kad susidarytų adekvati palivizumabo koncentracija serume. Kitos dozės turi būti skiriamos kas mėnesį per visą likusį RSV sezoną vaikams, kuriems yra didelė RSV ligos rizika (žr. 5.2 skyrių).

#### Vartojimo metodas

Palivizumabas leidžiamas į raumenis, geriausiai į priekinę šoninę šlaunies sritį. Nerekomenduojama, kaip paprastai įprasta, leisti į sėdmenų raumenis, nes galima pažeisti sėdimąjį nervą. Injekciją atlikti laikantis įprastinių aseptikos reikalavimų.

Didesnę kaip 1 ml dozę reikia padalyti į dalis.

Tam, kad užtikrinti tikslaus Synagis tūrio paruošimą, žr. 6.6 skyrių.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai, arba kitiems humanizuotiems monokloniniams antikūnams.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Gauti pranešimai apie alergines reakcijas pasireiškusias pavartojus palivizumabą, iš jų labai retai apie anafilaksines reakcijas ir anafilaksinį šoką. Yra keletas pranešimų apie mirties atvejus (žr. 4.8 skyrių).

Būtina turėti paruoštus panaudoti vaistinius preparatus, sunkioms, padidėjusio jautrumo reakcijoms gydyti, įskaitant anafilaksines reakcijas ir anafilaksinį šoką, galinčius pasireikšti po palivizumabo injekcijos.

Dėl vidutinio sunkumo ir sunkios ūminės infekcijos ar karščiavimu pasireiškiančios ligos kartais tenka atidėti palivizumabo vartojimą, išskyrus tuos atvejus, kai, gydytojo nuomone, negavus palivizumabo kils didesnė rizika. Nesunki karščiavimu pasireiškianti liga, pvz., nesunki viršutinių kvėpavimo takų infekcija, paprastai nėra priežastis atidėti palivizumabo vartojimą.

Palivizumabą atsargiai skirti pacientams, kuriems yra trombocitopenija ar bet koks krešėjimo sutrikimas.

Palivizumabo, skiriamo pacientams kaip antrasis gydymo kursas per RSV sezoną, efektyvumas tyrimuose, kurie buvo atlikti šiuo tikslu, formaliai nebuvo nustatytas. Galima padidėjusi RSV infekcijos rizika pacientui, sekančiu po gydymo palivizumabu sezonu nebuvo įtikinamai atmesta tyrimuose, kurie buvo atlikti šiuo tikslu.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Formalių sąveikos tyrimų su kitais vaistiniais preparatais neatlikta. III fazės IMpact-RSV tyrimo metu, neišnešiotų ir bronchopulmoninę displaziją turėjusiųjų pacientų grupėje, placebo ir palivizumabo grupių vaikų, kurie buvo skiepyti įprastinėmis vaikų vakcinomis, gripo vakcina ir gydyti bronchus plečiančiais vaistais ar kortikosteroidais santykis buvo panašus, ir nebuvo stebėtas nepageidaujamų reakcijų padažnėjimas šiuos vaistinius preparatus vartojusiems pacientams.

Kadangi šis monokloninis antikūnas yra specifiškas RSV, todėl nesitikima, kad palivizumabas trukdytų vakcinų imuninį atsaką.

Palivizumabas gali sąveikauti su imunologiniais reagentais, skirtais RSV diagnostikai, kurių metu nustatomas antigenas. Taip pat palivizumabas inhibuoja viruso replikaciją ląstelių kultūroje, todėl gali paveikti tyrimus, kurių metu auginamos virusų kultūros. Palivizumabas nedaro įtakos tyrimams, kuriuose naudojama atvirkštinės transkriptazės polimerazės grandinės reakcija. Dėl poveikio diagnostiniams tyrimams RSV tyrimų rezultatai gali būti klaidingai neigiami. Todėl skiriant gydymą gauti diagnostinių tyrimų rezultatai turi būti vertinami atsižvelgiant į klinikinius duomenis.

#### 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Duomenys neaktualūs. Synagis nėra skiriamas suaugusiesiems. Nėra duomenų apie vaisingumą bei vartojimą nėštumo ir žindymo laikotarpiu.

#### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Duomenys neaktualūs.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

##### Saugumo duomenų santrauka

Sunkiausios nepageidaujamos reakcijos į vaistą, pasireiškusios vartojant palivizumabą, yra anafilaksija ir kitos sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos. Dažnos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškiančios vartojant palivizumabą, yra karščiavimas, išbėrimas ir reakcijos injekcijos vietoje.

##### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, tiek klinikinės, tiek ir laboratorinės, stebėtos tyrimų, kuriuose dalyvavo neišnešioti vaikai ir vaikai, kuriems yra bronchopulmoninė displazija, bei vaikai, kuriems buvo įgimta širdies liga, išvardytos pagal organų sistemų klases ir pasireiškimo dažnį (labai dažni  $\geq 1/10$ ; dažni, nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ; nedažni, nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ; reti nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1000$ ).

Pranešimai apie nepageidaujamas reakcijas, nustatytas vaistinių preparatų pateikus į rinką, yra gaunami savanoriškai ir neaišku, kokio dydžio populiacijoje jos stebėti; ir ne visada galima patikimai nustatyti jų atsiradimo dažnį ar patvirtinti priežastinį ryšį su palivizumabo poveikiu. Šių „NRV“ dažnis, pateikiamas žemiau lentelėje, buvo įvertintas naudojantis dviejų klinikinių tyrimų registrų saugumo duomenimis. Šių tyrimų metu nustatytų šių reakcijų dažnis nesiskyrė palivizumabo ir placebo grupėse bei reakcijos nebuvo susijusios su vaistiniu preparatu.

<b>Nepageidaujamas poveikis vaikams, apie kurį pranešta klinikinių tyrimų* metu ir vaistui patekus į rinką</b>		
<b>MedDRA organų sistemos klasė</b>	<b>Dažnis</b>	<b>NRV</b>
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Nedažni	Trombocitopenija <sup>#</sup>
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažnis nežinomas	Anafilaksija, anafilaksinis šokas (kai kuriais atvejais buvo pranešta apie mirties atvejus) <sup>#</sup>
Nervų sistemos sutrikimai	Nedažni	Traukuliai <sup>#</sup>
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažni	Apnėja <sup>#</sup>
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažni	Išbėrimas
	Nedažni	Dilgėlinė
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažni	Karščiavimas
	Dažni	Reakcija injekcijos vietoje

\*Išsamus tyrimo aprašymas pateikiamas 5.1 skyriuje „Klinikiniai tyrimai“

# NRV nustatytos stebint vaistinį preparatą po jo patekimo į rinką

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

*Patirtis poregistracinio stebėjimo laikotarpiu:*

Buvo įvertinti savanoriški pranešimai apie sunkias nepageidaujamas reakcijas, gauti gydant palivizumabu po to, kai buvo leista prekiauti juo rinkoje, per 1998–2002 metus, apėmusius 4 RSV sezonus. Iš viso buvo gauti 1291 rimti pranešimai, kai palivizumabas buvo skiriamas pagal indikacijas ir gydymas truko vieną sezoną. Nepageidaujamų reakcijų pradžia pasireiškė po šešių ar daugiau dozių – tik 22 atvejais iš visų pranešimų (15 po šeštos dozės, 6 po septintos ir 1 po aštuntos dozės). Šios reakcijos pagal savo pobūdį panašios į tas, kurios pasireiškė po pradinių penkių dozių.

Gydymo palivizumabu planas ir nepageidaujamos reakcijos buvo kontroliuojami apie 20 000 kūdikių grupei, sekant pagal pildomą pacientų registrą už 1998–2000 metus. Įtraukti į šią grupę 1250 kūdikiai gavo 6 injekcijas, 183 kūdikiai – 7 injekcijas ir 27 kūdikiai gavo 8 arba 9 injekcijas. Nepageidaujamos reakcijos stebėtos po 6 ar didesnio injekcijų skaičiaus buvo panašios savo pobūdžiu ir dažnumu į tas, kurios buvo stebimos po pradinių 5 dozių.

Atlikus stebimąjį esamų duomenų poregistracinį tyrimą, tarp neišnešiotų palivizumabu gydytų kūdikių buvo nustatytas nedidelis astmos dažnio padidėjimas, tačiau priežastinis šių duomenų ryšys nėra aiškus.

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

### **4.9 Perdozavimas**

Klinikinių tyrimų metu trys vaikai gavo didesnę kaip 15 mg/kg dozę (20,25 mg/kg, 21,1 mg/kg ir 22,27 mg/kg). Šiais atvejais jokių klinikinių pasekmių nenustatyta.

Vaistui esant rinkoje gauta pranešimų apie perdozavimus iki 85 mg/kg ir kai kuriais atvejais apie nepageidaujamas reakcijas, kurios buvo tokios pat, kaip ir pastebėtos skiriant 15 mg/kg dozes (žr. 4.8 skyrių). Perdozavus rekomenduojama pacientą stebėti, ar nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų ar reiškinų požymiai bei simptomai, ir nedelsiant pradėti tinkamą simptominių gydymą.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė: serumo imunoglobulinai, specifiniai imunoglobulinai, ATC kodas - J06BB16

Palivizumabas yra humanizuotas IgG<sub>1κ</sub> monokloninis antikūnas, nukreiptas prieš respiracinio sincitijaus viruso (RSV) susiliejinimo baltymo antigeninės A vietos epitopą. Šis humanizuotas monokloninis antikūnas sudarytas iš žmogaus (95 %) ir pelės (5 %) antikūnų sekos. Jam būdinga stiprus neutralizuojantis ir susiliejinimą slopinantis aktyvumas prieš abiejų A ir B RSV potipių padermes.

Taikant ilgaplaukių žiurkių modelį, nustatyta, kad maždaug 30 µg/ml palivizumabo koncentracija serume 99 % sumažina plaučių RSV replikacijų skaičių.

#### Priešvirusinio aktyvumo *in vitro* tyrimai

Palivizumabo priešvirusinis aktyvumas buvo vertinamas mikroneutralizacijos analizės būdu, kurios metu prieš pridedant žmogaus epitelio ląstelių HEp-2, didėjančios antikūnų koncentracijos buvo inkubuojamos su RSV. Praėjus 4-5 inkubacijos periodo dienoms, RSV antigenas buvo matuojamas imunofermentinio tyrimo būdu (ELISA). Neutralizacijos titras (50 % veiksmingos koncentracijos

[EC50]) yra išreiškiamas antikūnų koncentracija, reikalinga sumažinti RSV antigeno aptikimą 50 %, palyginti su negydytomis virusu infekuotomis ląstelėmis. Palivizumabo vidutinės EC50 reikšmės prieš klinikinius RSV A ir RSV B izoliatus atitinkamai buvo 0,65 µg/ml (vidurkis [standartinis nuokrypis] = 0,75 [0,53] µg/ml; n=69, ribos 0,07–2,89 µg/ml) ir 0,28 µg/ml (vidurkis [standartinis nuokrypis] = 0,35 [0,23] µg/ml; n=35, ribos 0,03–0,88 µg/ml). Dauguma ištirtų klinikinių RSV izoliatų (n=96) buvo surinkti iš asmenų Jungtinėse Amerikos Valstijose.

#### Atsparumas

Palivizumabas jungiasi prie subrendusio RSV F baltymo ekstraceliulinio domeno labai konservatyvios srities, besiliečiančios su antigenine II arba antigenine A vietomis, kurios apima nuo 262 iki 275 amino rūgščių. Atliekant 126 klinikinių izoliatų, paimtų iš 123 vaikų, kuriems imunoprofilaktika buvo neveiksminga, genotipinę analizę, visų RSV mutantų, kurie buvo atsparūs palivizumabui (n=8), struktūroje buvo aptikta amino rūgščių pokyčių šioje F baltymo srityje. RSV F baltymo ne antigeninėje A vietoje nebuvo aptikta polimorfinių arba nepolimorfinių sekų nuokrypių, dėl kurių galėtų susidaryti RSV atsparumas neutralizacijai veikiant palivizumabui. Mažiausiai vienas iš pakaitalų, N262D, K272E/Q arba S275F/L, susijusių su atsparumu palivizumabui, buvo nustatytas klinikiniuose RSV izoliatuose, gautuose iš pacientų, kuriems sukėlė kombinuotą su atsparumu susijusią mutaciją 6,3 % dažniu. Klinikinių duomenų peržiūra parodė, kad antigeninės A vietos sekos pokyčių ir RSV ligos pasireiškimo sunkumo vaikams, vartojantiems palivizumabą imunoprofilaktikai, kuriems pasireiškė RSV apatinių kvėpavimo takų liga, tarpusavio sąryšio nėra. 254 klinikinių RSV izoliatų, išskirtų iš asmenų, kuriems imunoprofilaktika nebuvo taikoma, analizė parodė 2 pakaitalus (1 su N262D ir 1 su S275F), susijusius su atsparumu palivizumabui, kurie sukėlė kombinuotą su atsparumu susijusią mutaciją 0,79 % dažniu.

#### Imunogeniškumas

Pirmojo gydymo kurso metu antikūnių prieš palivizumabą nustatyta maždaug 1 % „IMPact-RSV“ klinikiniame tyrime dalyvavusių pacientų. Tai buvo laikinas, mažas titras, kuris išnyko tęsiant gydymą (pirmąjį ir antrąjį sezoną), jų neaptikta 55 kūdikiams iš 56 antrojo sezono metu (įskaitant du, kuriems titras buvo nustatytas pirmojo sezono metu). Imunogeniškumas nebuvo tirtas įgimtos širdies ligos tyrimo metu. Antikūnų prieš palivizumabą susidarymas buvo įvertintas keturiuose papildomuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 4337 pacientai (tyrimuose dalyvavo vaikai, gimę 35 nėštumo savaitę arba anksčiau ir 6 mėnesių amžiaus ar jaunesni, arba 24 mėnesių amžiaus ir jaunesni, sergantys bronchopulmonine displazija, arba sergantys hemodinamiškai reikšminga įgimta širdies yda). Skirtingu tyrimo laikotarpiu antikūnų susidarymas buvo stebėtas 0-1,5 % pacientų. Ryšys tarp nepageidaujamo poveikio reiškinių ir antikūnų buvimo nenustatytas. Todėl manoma, kad antikūnų prieš vaistinį preparatą (APV) atsakas yra kliniškai nereikšmingas.

#### Tyrimai vartojant liofilizuotą palivizumabą

Placebu kontroliuojamame RSV ligos profilaktikos tyrime (IMPact-RSV klinikinis tyrimas), kuriame dalyvavo 1502 didelės rizikos gupės vaikai (1002 – Synagis; 500 – placebas), 5 mėnesinės dozės po 15 mg/kg 55 % (p= < 0,001) sumažino su RSV susijusią hospitalizaciją. RSV hospitalizacijos dažnis placebo grupėje buvo 10,6 %. Pagal tai apskaičiuotas absoliutus rizikos sumažėjimas yra 5,8 %, vadinasi, norint išvengti vienos hospitalizacijos, reikia gydyti 17 pacientų. Nepaisant profilaktikos palivizumabu, dėl sunkios RSV ligos hospitalizuotų vaikų gydymo trukmė dienomis, intensyviosios terapijos skyriuje 100 vaikų ir dirbtinės plaučių ventiliacijos trukmė dienomis 100 vaikų, nepakito.

Iš viso 222 vaikai buvo įtraukti į du atskirus palivizumabo tyrimus, vartojamo antruoju RSV sezonu, saugumui įvertinti. 103 vaikai pirmą kartą gavo kas mėnesį palivizumabo injekcijas, o 119 vaikų palivizumabo gavo du sezonus iš eilės. Abiejų tiriamųjų grupių imunogeniškumas nesiskyrė. Tačiau palivizumabo, skiriamo pacientams antruoju gydymo kursu per sekantį RSV sezoną, efektyvumo nustatymas formaliai nebuvo atliktas šiame tyrime, todėl šių duomenų reikšmė efektyvumo atžvilgiu nežinoma.

Buvo atliktas perspektyvinis atviras klinikinis tyrimas, skirtas farmakokinetikos, vartojimo saugumo ir imunogeniškumo įvertinimui, paskyrus 7 palivizumabo dozes vieno atskiro RSV sezono metu. Gauti farmakokinetiniai duomenys parodė, kad gautos adekvačios vidutinės palivizumabo koncentracijos visiems 18 į bandymą įtrauktiems vaikams. Praeinantis, žemas antipalivizumabo antikūnų titras

stebėtas vienam vaikui po antros palivizumabo dozės, kuris, po penktosios ir septintosios dozės sumažėjo iki neišmatuojamo lygio.

Placebu kontroliuojamame klinikiniam tyrime dalyvavo  $\leq 24$  mėnesių amžiaus 1287 pacientai su hemodinamiškai reikšminga įgimta širdies liga (639 – Synagis; 648 – placebo). 5 mėnesius skirta 15 mg/kg Synagis dozė 45 % ( $p=0,003$ ) sumažino RSV hospitalizacijos dažnį (įgimtos širdies ligos tyrimas). Grupėse pacientai su cianoze ir be cianozės buvo proporcingai pasiskirstę. Hospitalizacijos dėl RSV dažnis buvo 9,7 % placebo grupėje ir 5,3 % SYNAGIS grupėje. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys parodė, kad patikimai sumažėjo bendras hospitalizacijos dėl RSV dienų skaičius Synagis grupėje, lyginant su placebo grupe (sumažėjo 56 %,  $p=0,003$ ), taip pat sumažėjo bendras RSV dienų, kai reikėjo papildomo deguonies (sumažėjo 73 %,  $p=0,014$ ), kiekis, skaičiuojant 100 vaikų.

Buvo atliktas retrospektyvinis apžvalginis tyrimas su mažais vaikais, sergančiais hemodinamiškai reikšminga įgimta širdies liga, kurio metu buvo lyginamas svarbiausių sunkių nepageidaujamų reiškinių (infekcijos, širdies aritmijos ir mirties) pasireiškimas tarp tų, kurie profilaktiškai vartojo (1009) ir tų, kurie nevartojo (1009) Synagis, taikyto atsižvelgiant į amžių, širdies pažeidimo tipą ir ankstesnę korekcinę chirurginę operaciją. Svarbiausių sunkių nepageidaujamų reiškinių – aritmijų ir mirčių – pasireiškimo dažnis vaikams, kurie profilaktiškai vartojo vaisto ir tiems, kurie nevartojo, buvo panašus. Svarbiausio sunkaus nepageidaujamo reiškinių – infekcijos – pasireiškimo dažnis buvo mažesnis vaikams, profilaktiškai vartojusiems vaisto, palyginus su tais, kurie jo nevartojo. Šio tyrimo rezultatai nerodo sunkios infekcijos, sunkios aritmijos ar mirties rizikos, susijusios su Synagis vartojimu profilaktiškai, padidėjimo vaikams, sergantiems hemodinamiškai reikšminga įgimta širdies liga, palyginus su vaikais, profilaktiškai nevartojusiais šio vaisto.

#### Tyrimai naudojant skystą palivizumabą

Buvo atlikti du klinikiniai tyrimai, skirti tiesiogiai palyginti skystą ir liofilizuotą palivizumabo formas. Pirmajame tyrime visi 153 neišnešioti kūdikiai buvo gydomi abiem preparato formomis skirtinga skyrimo seka. Antrajame tyrime skystą ir liofilizuotą palivizumabo formas atitinkamai gavo 211 ir 202 neišnešioti kūdikiai ar vaikai, sergantys lėtine plaučių liga. Dviejuose papildomuose tyrimuose skystas palivizumabas buvo skiriamas kaip aktyvios kontrolės preparatas (3918 vaikų), siekiant įvertinti monokloninių antikūnų taikymą rimtos RSV ligos profilaktikai neišnešiotiems kūdikiams ar vaikams su bronchopulmonine displazija (BPD) arba hemodinamiškai reikšminga įgimta širdies liga (ĮŠL) (žemiau pateiktos tolesnės šių dviejų tyrimų detalės). Bendras nepageidaujamų reiškinių dažnis ir pobūdis, tiriamojo preparato nutraukimas dėl nepageidaujamų reiškinių ir šiuose klinikuose tyrimuose praneštų mirčių skaičius atitiko duomenis, stebėtus klinikinėse programose, kuriose buvo skiriama liofilizuota preparato forma. Šių tyrimų metu nebuvo nustatyta mirčių, kurios galėjo būti susijusios su palivizumabu, taip pat nebuvo nustatyta naujų nepageidaujamų reakcijų.

Neišnešioti kūdikiai ir vaikai, sergantys lėtine neišnešiotų kūdikių plaučių liga (LNKPL): šis tyrimas buvo atliekamas 347 centruose Šiaurės Amerikos, Europos Sąjungos šalyse ir 10 kitų šalių. Buvo tiriami 24 mėnesių ar jaunesni pacientai su LNKPL ir prieš laiką gimę pacientai (gimę 35 gestacijos amžiaus savaitę ar anksčiau), kurie tyrimo pradžioje buvo 6 mėnesių amžiaus arba jaunesni. Pacientai su hemodinamiškai reikšminga įgimta širdies liga į šį tyrimą įtraukti nebuvo ir buvo tiriami kitame tyrime. Šiame tyrime pacientai atsitiktinės atrankos būdu gavo iš viso 5 injekcijas kas mėnesį po 15 mg/kg skysto palivizumabo ( $N = 3306$ ), taikyto kaip aktyvi kontrolė monokloniniams antikūnams ( $N = 3329$ ). Pacientai, vertinant preparato saugumą ir veiksmingumą, buvo stebimi 150 dienų. 98 % visų pacientų, kuriems buvo skirtas palivizumabas, tyrimą užbaigė iki galo, 97 % pacientų buvo atliktos visos penkios injekcijos. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo hospitalizacijos dėl RSV dažnis. Hospitalizacijų dėl RSV buvo 62 iš 3306 (1,9 %) pacientų palivizumabo grupėje. Hospitalizacijų dėl RSV dažnis pacientams, kurie buvo atrinkti dalyvauti tyrime su LNKPL diagnoze, buvo 28 iš 723 (3,9 %), o pacientams, kurie buvo atrinkti dalyvauti tyrime su neišnešiotumo diagnoze be LNKPL, buvo 34 iš 2583 (1,3 %).

ĮŠL II tyrimas: šis tyrimas buvo atliekamas 162 centruose Šiaurės Amerikos, Europos Sąjungos šalyse ir 4 kitose šalyse dviejų RSV sezonų metu. Buvo tiriami 24 mėnesių amžiaus ar jaunesni pacientai, turintys hemodinamiškai reikšmingą ĮŠL. Šiame tyrime pacientai atsitiktinės atrankos būdu gavo iš viso 5 injekcijas kas mėnesį po 15 mg/kg skysto palivizumabo ( $N = 612$ ), taikyto kaip aktyvi kontrolė



monokloniniams antikūnams (N = 624). Tiriamieji buvo suklasifikuoti pagal širdies pažeidimą (cianotinis arba kitas) ir, vertinant preparato saugumą ir veiksmingumą, buvo stebimi 150 dienų. 97 % visų tiriamųjų, kuriems buvo skirtas palivizumabas, tyrimą užbaigė iki galo, 95 % tiriamųjų buvo atliktos visos penkios injekcijos. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo nepageidaujamų reiškinių ir rimtų nepageidaujamų reiškinių suma, antrinė vertinamoji baigtis buvo hospitalizacijos dėl RSV dažnis. Hospitalizacijų dėl RSV dažnis buvo 16 iš 612 (2,6 %) pacientų palivizumabo grupėje.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Liofilizuotas palivizumabas

Suaugusiųjų savanorių tyrimo metu, tiek palivizumabo tiek ir žmogaus IgG<sub>1</sub> antikūnių farmakokinetikos profiliai buvo panašūs pagal pasiskirstymo tūrį (vidurkis– 57 ml/kg) ir pusinės eliminacijos periodą (vidurkis – 18 dienų). Neišnešiotų vaikų ir vaikų su bronchopulmonine displazija profilaktinių tyrimų metu, nustatytas palivizumabo pusinės eliminacijos periodo vidurkis buvo 20 dienų, o po kas mėnesinės 15 mg/kg dozės į raumenis, vidutinė veikliosios medžiagos koncentracija 30-ąją dieną buvo apie 40 µg/ml po pirmosios injekcijos, apie 60 µg/ml po antrosios injekcijos, apie 70 µg/ml po trečiosios ir ketvirtosios injekcijų. Įgimtos širdies ligos tyrimo metu, po kas mėnesinės 15 mg/kg dozės į raumenis, vidutinė veikliosios medžiagos koncentracija kraujo serume 30-ąją dieną buvo apie 55 µg/ml po pirmosios injekcijos ir apie 90 µg/ml po ketvirtosios injekcijos.

Įgimtos širdies ligos tyrimo metu iš 139 vaikų, gaunančių palivizumabo, t.y. tų, kuriems buvo atlikta dirbtinė kardiopulmoninė kraujotaka ir paimti poriniai serumo mėginiai, vidutinė palivizumabo koncentracija serume prieš dirbtinę kraujotaką buvo maždaug 100 µg/ml ir sumažėjo iki maždaug 40 µg/ml po jos.

## **5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Vienkartinės dozės toksiškumo tyrimai atlikti su pavianų rūšies beždžionėmis (maksimali dozė – 30 mg/kg), triušiais (maksimali dozė – 50 mg/kg) ir žiurkėmis (maksimali dozė – 840 mg/kg). Jokių reikšmingų radinių nestebėta.

Palivizumabo tyrimai, atlikti su graužikais, nerodė padidėjusios RSV replikacijos ar RSV sukeltos patologijos, ar išlikusio viruso mutantų susidarymo pasirinktomis eksperimento sąlygomis.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Milteliai:

Histidinas

Glicinas

Manitolis (E421)

#### Tirpiklis:

Injekcinis vanduo.

### **6.2 Nesuderinamumas**

Šis vaistinis preparatas neturi būti maišomas su kitais vaistiniais preparatais ar tirpikliais, išskyrus injekcinį vandenį.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

4 metai.

Po ištirpinimo vaistinį preparatą reikia suvartoti iškart. Tačiau vaistinis preparatas išlieka stabilus iki 3 valandų, laikant 20°C - 24°C temperatūroje.

#### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve 2 °C–8 °C temperatūroje.

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

#### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

100 mg miltelių 10 ml flakone (iš I tipo stiklo) su kamščiu (iš butilo gumos) ir nuimamu dangteliu (iš aliuminio).

1 ml injekcinio vandens ampulėje (iš I tipo stiklo).

1 pakuotė.

#### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

100 mg flakone vaistinio preparato kiekis viršija nurodytą tam, kad po jo ištirpinimo, laikantis toliau aprašytų instrukcijų, būtų ištraukta 100 mg.

Kad paruoštumėte tirpalą, nuimkite flakono dangtelio nuimamą dalį ir nuvalykite guminį kamštį 70 % etanolio tirpalu ar jam ekvivalentišku tirpalu.

Lėtai sušvirkšti 1,0 ml injekcinio vandens pagal vidinę flakono sienelę, kad nesusidarytų putų.

Sušvirkštus vandenį, flakoną šiek tiek pakreipti ir švelniai pasukti 30 sekundžių. Flakono nekratyti.

Palivizumabo tirpalą laikyti kambario temperatūroje mažiausiai 20 min., kol jis taps skaidrus.

Palivizumabo tirpalo sudėtyje nėra konservantų, todėl jį reikia suvartoti per 3 valandas po ištirpinimo.

Ištirpinto pagal nurodymus tirpalo koncentracija yra 100 mg/ml.

Atskiestas tirpalas yra skaidrus ir balkšvos spalvos.

Vienkartinis flakonas. Vaistinio preparato likučius ir atliekas reikia naikinti laikantis vietinių reikalavimų.

### **7. REGISTRUOTOJAS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedija

### **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/99/117/002

### **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 1999 m. rugpjūčio 13 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2009 m. liepos 27 d.

### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.emea.europa.eu/>.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Synagis 50 mg/0,5 ml injekcinis tirpalas

Synagis 100 mg/1 ml injekcinis tirpalas

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

1 ml Synagis tirpalo yra 100 mg palivizumabo\* (*palivizumabum*).

Kiekviename 0,5 ml flakone yra 50 mg palivizumabo (*palivizumabum*).

Kiekviename 1 ml flakone yra 100 mg palivizumabo (*palivizumabum*).

\*Palivizumabas yra rekombinantinis monokloninis žmogaus antikūnas, pagamintas DNR technologijų pagalba pelių mielominėse ląstelėse.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas.

Skaidrus arba šiek tiek balkšvas tirpalas.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Synagis skiriamas sunkios respiracinio sincitijaus viruso (RSV) sukeltos apatinių kvėpavimo takų ligos, dėl kurios reikia hospitalizuoti, profilaktikai vaikams, kuriems yra didelė RSV ligos rizika:

- Vaikams, gimusiems 35-ąją nėštumo savaitę ar anksčiau, taip pat kuriems yra mažiau kaip 6 mėnesiai, kai prasideda RSV sezonas.
- Jaunesniems kaip 2 metų vaikams, kuriuos reikėjo gydyti dėl bronchopulmoninės displazijos per pastaruosius 6 mėnesius.
- Jaunesniems kaip 2 metų vaikams, kuriems yra hemodinamiškai reikšminga įgimta širdies liga.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

Rekomenduojama palivizumabo dozė yra 15 mg/kg kūno svorio, skiriama vieną kartą per mėnesį tuo metu, kai tikėtina RSV rizika visuomenėje.

Vieną kartą per mėnesį vartojamo palivizumabo tūris (išreikštas ml) = [paciento svoris, kg] padaugintas iš 0,15.

Jeigu įmanoma, pirmąją dozę reikėtų skirti prieš RSV sezono pradžią, kitas dozes – kas mėnesį per visą šį laikotarpį. Palivizumabo, vartojamo kitomis dozėmis nei 15 mg/kg kūno svorio arba dozuojant kitaip nei kartą per mėnesį RSV sezono metu, veiksmingumas nėra ištirtas.

Didžioji dalis patyrimo, įskaitant ir trečiosios fazės pagrindinius klinikinius tyrimus su palivizumabu, įgyta vartojant 5 injekcijas per vieną sezoną (žr. 5.1 skyrių). Yra duomenų, nors nedaug, apie daugiau kaip 5 dozių vartojimą per vieną sezoną (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius), todėl profilaktinė nauda vartojant daugiau negu 5 dozes nebuvo nustatyta.

Kartotinės hospitalizacijos rizikai sumažinti, rekomenduojama palivizumą vartojančiam vaikui, kuris hospitalizuojamas dėl RSV, toliau kas mėnesį skirti palivizumabo per visą RSV sezoną.

Vaikams, kuriems atliekama širdies operacija, naudojant dirbtinę kraujotaką, rekomenduojama 15 mg/kg kūno svorio palivizumabo injekciją skirti kuo greičiau po operacijos, kai tik stabilizuojasi būklė, kad susidarytų adekvati palivizumabo koncentracija serume. Kitos dozės turi būti skiriamos kas mėnesį per visą likusį RSV sezoną vaikams, kuriems yra didelė RSV ligos rizika (žr. 5.2 skyrių).

#### Vartojimo metodas

Palivizumabas leidžiamas į raumenis, geriausiai į priekinę šoninę šlaunies sritį. Nerekomenduojama, kaip paprastai įprasta, leisti į sėdmenų raumenis, nes galima pažeisti sėdimąjį nervą. Injekciją atlikti laikantis įprastinių aseptikos reikalavimų.

Didesnę kaip 1 ml dozę reikia padalyti į dalis.

Synagis injekcinis tirpalas yra paruoštas vartoti. Specialūs reikalavimai vaistiniam preparatui ruošti pateikiami 6.6 skyriuje.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai, arba kitiems humanizuotiems monokloniniams antikūnams.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Gauti pranešimai apie alergines reakcijas pasireiškusias pavartojus palivizumą, iš jų labai retai apie anafilaksines reakcijas ir anafilaksinį šoką. Yra keletas pranešimų apie mirties atvejus (žr. 4.8 skyrių).

Būtina turėti paruoštus panaudoti vaistinius preparatus, sunkioms, padidėjusio jautrumo reakcijoms gydyti, įskaitant anafilaksines reakcijas ir anafilaksinį šoką, galinčius pasireikšti po palivizumabo injekcijos.

Dėl vidutinio sunkumo ir sunkios ūminės infekcijos ar karščiavimu pasireiškiančios ligos kartais tenka atidėti palivizumabo vartojimą, išskyrus tuos atvejus, kai, gydytojo nuomone, negavus palivizumabo kils didesnė rizika. Nesunki karščiavimu pasireiškianti liga, pvz., nesunki viršutinių kvėpavimo takų infekcija, paprastai nėra priežastis atidėti palivizumabo vartojimą.

Palivizumą atsargiai skirti pacientams, kuriems yra trombocitopenija ar bet koks krešėjimo sutrikimas.

Palivizumabo, skiriamo pacientams kaip antrasis gydymo kursas per RSV sezoną, efektyvumas tyrimuose, kurie buvo atlikti šiuo tikslu, formaliai nebuvo nustatytas. Galima padidėjusi RSV infekcijos rizika pacientui, sekančiu po gydymo palivizumabu sezonu nebuvo įtikinamai atmesta tyrimuose, kurie buvo atlikti šiuo tikslu.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Formalių sąveikos tyrimų su kitais vaistiniais preparatais neatlikta. III fazės IMpact-RSV tyrimo metu, neišnešiotų ir bronchopulmoninę displaziją turėjusiųjų pacientų grupėje, placebo ir palivizumabo grupių vaikų, kurie buvo skiepyti įprastinėmis vaikų vakcinomis, gripo vakcina ir gydyti bronchus plečiančiais vaistais ar kortikosteroidais santykis buvo panašus, ir nebuvo stebėtas nepageidaujimų reakcijų padažnėjimas šiuos vaistinius preparatus vartojusiems pacientams.

Kadangi šis monokloninis antikūnas yra specifiškas RSV, todėl nesitikima, kad palivizumabas trukdytų vakcinų imuninį atsaką.

Palivizumabas gali sąveikauti su imunologiniais reagentais, skirtais RSV diagnostikai, kurių metu nustatomas antigenas. Taip pat palivizumabas inhibuoja viruso replikaciją ląstelių kultūroje, todėl gali paveikti tyrimus, kurių metu auginamos virusų kultūros. Palivizumabas nedaro įtakos tyrimams, kuriuose naudojama atvirakštinės transkriptazės polimerazės grandinės reakcija. Dėl poveikio diagnostiniams tyrimams RSV tyrimų rezultatai gali būti klaidingai neigiami. Todėl skiriant gydymą gauti diagnostinių tyrimų rezultatai turi būti vertinami atsižvelgiant į klinikinius duomenis.

#### 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Duomenys neaktualūs. Synagis nėra skiriamas suaugusiesiems. Nėra duomenų apie vaisingumą bei vartojimą nėštumo ir žindymo laikotarpiu.

#### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Duomenys neaktualūs.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

##### Saugumo duomenų santrauka

Sunkiausios nepageidaujamos reakcijos į vaistą, pasireiškusios vartojant palivizumabą, yra anafilaksija ir kitos sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos. Dažnos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškiančios vartojant palivizumabą, yra karščiavimas, išbėrimas ir reakcijos injekcijos vietoje.

##### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, tiek klinikinės, tiek ir laboratorinės, stebėtos tyrimų, kuriuose dalyvavo neišnešioti vaikai ir vaikai, kuriems yra bronchopulmoninė displazija, bei vaikai, kuriems buvo įgimta širdies liga, išvardijos pagal organų sistemų klases ir pasireiškimo dažnį (labai dažni  $\geq 1/10$ ; dažni, nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ; nedažni, nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ; reti nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1000$ ).

Pranešimai apie nepageidaujamas reakcijas, nustatytas vaistinių preparatą pateikus į rinką, yra gaunami savanoriškai ir neaišku, kokio dydžio populiacijoje jos stebėtos; ir ne visada galima patikimai nustatyti jų atsiradimo dažnį ar patvirtinti priežastinį ryšį su palivizumabo poveikiu. Šių NRV dažnis, pateikiamas žemiau lentelėje, buvo įvertintas naudojantis dviejų klinikinių tyrimų registrų saugumo duomenimis. Šių tyrimų metu nustatytų šių reakcijų dažnis nesiskyrė palivizumabo ir placebo grupėse bei reakcijos nebuvo susiję su vaistiniu preparatu.

<b>Nepageidaujamas poveikis vaikams, apie kurį pranešta klinikinių tyrimų* metu ir vaistiniam preparatui patekus į rinką</b>		
<b>MedDRA organų sistemos klasė</b>	<b>Dažnis</b>	<b>NRV</b>
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Nedažni	Trombocitopenija <sup>#</sup>
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažnis nežinomas	Anafilaksija, anafilaksinis šokas (kai kuriais atvejais buvo pranešta apie mirties atvejus) <sup>#</sup>
Nervų sistemos sutrikimai	Nedažni	Traukuliai <sup>#</sup>
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažni	Apnėja <sup>#</sup>
odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažni Nedažni	Išbėrimas Dilgėlinė <sup>#</sup>

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažni Dažni	Karščiavimas Reakcija injekcijos vietoje
---	----------------------	---

\*Išsamus tyrimo aprašymas pateikiamas 5.1 skyriuje „Klinikiniai tyrimai“

# NRV nustatytos stebint vaistinį preparatą po jo pateikimo į rinką

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

##### *Patirtis poregistracinio stebėjimo laikotarpiu:*

Buvo įvertinti savanoriški pranešimai apie sunkias nepageidaujamas reakcijas, gauti gydant palivizumabu po to, kai buvo leista prekiauti juo rinkoje, per 1998–2002 metus, apėmusius 4 RSV sezonus. Iš viso buvo gauti 1291 rimti pranešimai, kai palivizumabas buvo skiriamas pagal indikacijas ir gydymas truko vieną sezoną. Nepageidaujamos reakcijos pasireiškė po šešių ar daugiau dozių – tik 22 atvejais iš visų pranešimų (15 po šeštos dozės, 6 po septintos ir 1 po aštuntos dozės). Šios reakcijos pagal savo pobūdį panašios į tas, kurios pasireiškė po pradinių penkių dozių.

Gydymo palivizumabu planas ir nepageidaujamos reakcijos buvo monitoruojami apie 20 000 kūdikių grupėje, sekant pagal pildomą 1998–2000 metų pacientų registrą. Įtraukti į šią grupę 1250 kūdikiai gavo 6 injekcijas, 183 kūdikiai – 7 injekcijas ir 27 kūdikiai gavo 8 arba 9 injekcijas. Nepageidaujamos reakcijos stebėtos po 6 ar didesnio injekcijų skaičiaus savo pobūdžiu ir dažniu buvo panašios į tas, kurios buvo stebėtos po pradinių 5 dozių.

Atlikus stebimąjį esamų duomenų poregistracinį tyrimą, tarp neišnešiotų palivizumabu gydytų kūdikių buvo nustatytas nedidelis astmos dažnio padidėjimas, tačiau priežastinis šių duomenų ryšys nėra aiškus.

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

## **4.9 Perdozavimas**

Klinikinių tyrimų metu trys vaikai gavo didesnę kaip 15 mg/kg dozę (20,25 mg/kg, 21,1 mg/kg ir 22,27 mg/kg). Šiais atvejais jokių klinikinių pasekmių nenustatyta.

Vaistiniam preparatui esant rinkoje gauta pranešimų apie perdozavimus iki 85 mg/kg ir kai kuriais atvejais apie nepageidaujamas reakcijas, kurios buvo tokios pat, kaip ir pastebėtos skiriant 15 mg/kg dozes (žr. 4.8 skyrių). Perdozavus rekomenduojama pacientą stebėti, ar nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų ar reiškinų požymiai ar simptomai, ir nedelsiant pradėti tinkamą simptominių gydymą.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė: serumo imunoglobulinai, specifiniai imunoglobulinai, ATC kodas - J06BB16.

Palivizumabas yra humanizuotas IgG<sub>1κ</sub> monokloninis antikūnas, nukreiptas prieš respiracinio sincitijaus viruso (RSV) susiliejimo baltymo antigeninės A vietos epitopą. Šis humanizuotas monokloninis antikūnas sudarytas iš žmogaus (95 %) ir pelės (5 %) antikūnų sekos. Jam būdinga stiprus neutralizuojantis ir susiliejimą slopinantis aktyvumas prieš abiejų A ir B RSV potipių padermes.

Taikant ilgaplaukių žiurkių modelį, nustatyta, kad maždaug 30 µg/ml palivizumabo koncentracija serume 99 % sumažina plaučių RSV replikacijų skaičių.

#### Priešvirusinio aktyvumo *in vitro* tyrimai

Palivizumabo priešvirusinis aktyvumas buvo vertinamas mikroneutralizacijos analizės būdu, kurios metu prieš pridedant žmogaus epitelio ląstelių HEp-2, didėjančios antikūnų koncentracijos buvo inkubuojamos su RSV. Praėjus 4-5 inkubacijos periodo dienoms, RSV antigenas buvo matuojamas imunofermentinio tyrimo būdu (ELISA). Neutralizacijos titras (50 % veiksmingos koncentracijos [EC50]) yra išreiškiamas antikūnų koncentracija, reikalinga sumažinti RSV antigeno aptikimą 50 %, palyginti su neigydytomis virusu infekuotomis ląstelėmis. Palivizumabo vidutinės EC50 reikšmės prieš klinikinius RSV A ir RSV B izoliatus atitinkamai buvo 0,65 µg/ml (vidurkis [standartinis nuokrypis] = 0,75 [0,53] µg/ml; n=69, ribos 0,07–2,89 µg/ml) ir 0,28 µg/ml (vidurkis [standartinis nuokrypis] = 0,35 [0,23] µg/ml; n=35, ribos 0,03–0,88 µg/ml). Dauguma ištirtų klinikinių RSV izoliatų (n=96) buvo surinkti iš asmenų Jungtinėse Amerikos Valstijose.

#### Atsparumas

Palivizumabas jungiasi prie subrendusio RSV F baltymo ekstraceliulinio domeno labai konservatyvios srities, besiliečiančios su antigenine II arba antigenine A vietomis, kurios apima nuo 262 iki 275 amino rūgščių. Atliekant 126 klinikinių izoliatų, paimtų iš 123 vaikų, kuriems imunoprofilaktika buvo neveiksminga, genotipinę analizę, visų RSV mutantų, kurie buvo atsparūs palivizumabui (n=8), struktūroje buvo aptikta amino rūgščių pokyčių šioje F baltymo srityje. RSV F baltymo ne antigeninėje A vietoje nebuvo aptikta polimorfinių arba nepolimorfinių sekų nuokrypių, dėl kurių galėtų susidaryti RSV atsparumas neutralizacijai veikiant palivizumabui. Mažiausiai vienas iš pakaitalų, N262D, K272E/Q arba S275F/L, susijusių su atsparumu palivizumabui, buvo nustatytas 8 klinikiniuose RSV izoliatuose, gautuose iš pacientų, kuriems sukėlė kombinuotą su atsparumu susijusią mutaciją 6,3 % dažniu. Klinikinių duomenų peržiūra parodė, kad antigeninės A vietos sekos pokyčių ir RSV ligos pasireiškimo sunkumo vaikams, vartojantiems palivizumabą imunoprofilaktikai, kuriems pasireiškė RSV apatinių kvėpavimo takų liga, tarpusavio sąryšio nėra. 254 klinikinių RSV izoliatų, išskirtų iš asmenų, kuriems imunoprofilaktika nebuvo taikoma, analizė parodė 2 pakaitalus (1 su N262D ir 1 su S275F), susijusius su atsparumu palivizumabui, kurie sukėlė kombinuotą su atsparumu susijusią mutaciją 0,79 % dažniu.

#### Imunogeniškumas

Pirmojo gydymo kurso metu antikūnų prieš palivizumabą nustatyta maždaug 1% „Impact-RSV“ klinikiniame tyrime dalyvavusių pacientų. Tai buvo laikinas, mažas titras, kuris išnyko tęsiant gydymą (pirmąjį ir antrąjį sezoną), jų neaptikta 55 kūdikiams iš 56 antrojo sezono metu (įskaitant du, kuriems titras buvo nustatytas pirmojo sezono metu). Imunogeniškumas nebuvo tirtas įgimtos širdies ligos tyrimo metu. Antikūnų prieš palivizumabą susidarymas buvo įvertintas keturiuose papildomuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 4337 pacientai (tyrimuose dalyvavo vaikai, gimę 35 nėštumo savaitę arba anksčiau ir 6 mėnesių amžiaus ar jaunesni, arba 24 mėnesių amžiaus ir jaunesni, sergantys bronchopulmonine displazija arba hemodinamiškai reikšminga įgimta širdies yda). Skirtingu tyrimo laikotarpiu antikūnų susidarymas buvo stebėtas 0 % -1,5 % pacientų. Ryšys tarp nepageidaujamo poveikio reiškinių ir antikūnų buvimo nenustatytas. Todėl manoma, kad antikūnų prieš vaistinių preparatą (APV) atsakas yra kliniškai nereikšmingas.

#### Tyrimai naudojant liofilizuotą palivizumabą

Placebu kontroliuojamo RSV ligos profilaktikos tyrime (IMPact-RSV klinikinis tyrimas), kuriame dalyvavo 1502 didelės rizikos grupės vaikai (1002 – Synagis; 500 – placebo), 5 mėnesinės dozės po 15 mg/kg 55 % (p= < 0,001) sumažino su RSV susijusios hospitalizacijos dažnį. RSV hospitalizacijos dažnis placebo grupėje buvo 10,6 %. Pagal tai apskaičiuotas absoliutus rizikos sumažėjimas yra 5,8 %, vadinasi, norint išvengti vienos hospitalizacijos, reikia gydyti 17 pacientų. Nepaisant profilaktikos palivizumabu, dėl sunkios RSV ligos hospitalizuotų vaikų gydymo trukmė dienomis, intensyviosios terapijos skyriuje 100 vaikų ir dirbtinės plaučių ventiliacijos trukmė dienomis 100 vaikų, nepakito.

Iš viso 222 vaikai buvo įtraukti į du atskirus palivizumabo tyrimus, vartojamo antruoju RSV sezonu, saugumui įvertinti. 103 vaikai pirmą kartą gavo kas mėnesį palivizumabo injekcijas, o 119 vaikų palivizumabo gavo du sezonus iš eilės. Abiejų tiriamųjų grupių imunogeniškumas nesiskyrė. Tačiau palivizumabo, skiriamo pacientams antruoju gydymo kursu per sekantį RSV sezoną, efektyvumo nustatymas formaliai nebuvo atliktas šiame tyrime, todėl šių duomenų reikšmė efektyvumo atžvilgiu nežinoma.

Buvo atliktas prospektyvinis atviras klinikinis tyrimas, skirtas farmakokinetikos, saugumo ir imunogeniškumo įvertinimui, paskyrus 7 palivizumabo dozes vieno atskiro RSV sezono metu. Gauti farmakokinetiniai duomenys parodė, kad gautos adekvačios vidutinės palivizumabo koncentracijos visiems 18 į tyrimą įtrauktiems vaikams. Praeinantis, žemas antipalivizumabo antikūnų titras stebėtas vienam vaikui po antros palivizumabo dozės, kuris, po penktosios ir septintosios dozės sumažėjo iki neišmatuojamo lygio.

Placebu kontroliuojamame klinikiniam tyrime dalyvavo  $\leq 24$  mėnesių amžiaus 1287 pacientai su hemodinamiškai reikšminga įgimta širdies liga (639 – Synagis; 648 – placebo). 5 mėnesius skirtinga 15 mg/kg Synagis dozė 45 % ( $p=0,003$ ) sumažino RSV hospitalizacijos dažnį (įgimtos širdies ligos tyrimas). Grupėse pacientai su cianoze ir be cianozės buvo proporcingai pasiskirstę. Hospitalizacijos dėl RSV dažnis buvo 9,7 % placebo grupėje ir 5,3 % Synagis grupėje. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys parodė, kad reikšmingai sumažėjo bendras hospitalizacijos dėl RSV dienų skaičius Synagis grupėje, lyginant su placebo grupe (sumažėjo 56 %,  $p=0,003$ ), taip pat sumažėjo bendras RSV dienų, kai reikėjo papildomo deguonies (sumažėjo 73 %,  $p=0,014$ ) kiekis, skaičiuojant 100 vaikų.

Buvo atliktas retrospektyvinis apžvalginis tyrimas su mažais vaikais, sergančiais hemodinamiškai reikšminga įgimta širdies liga, kurio metu buvo lyginamas svarbiausių sunkių nepageidaujamų reiškinių (infekcijos, širdies aritmijos ir mirties) pasireiškimas tarp tų, kurie profilaktiškai vartojo (1009) ir tų, kurie nevartojo (1009) Synagis, taikyto atsižvelgiant į amžių, širdies pažeidimo tipą ir ankstesnę korekcinę chirurginę operaciją. Svarbiausių sunkių nepageidaujamų reiškinių – aritmijų ir mirčių – pasireiškimo dažnis vaikams, kurie profilaktiškai vartojo vaisto ir tiems, kurie nevartojo, buvo panašus. Svarbiausio sunkaus nepageidaujamo reiškinio – infekcijos – pasireiškimo dažnis buvo mažesnis vaikams, profilaktiškai vartojusiems vaisto, palyginus su tais, kurie jo nevartojo. Šio tyrimo rezultatai nerodo sunkios infekcijos, sunkios aritmijos ar mirties rizikos, susijusios su Synagis vartojimu profilaktiškai, padidėjimo vaikams, sergantiems hemodinamiškai reikšminga įgimta širdies liga, palyginus su vaikais, profilaktiškai nevartojusiems šio vaisto.

#### Tyrimai naudojant skystą palivizumabą

Buvo atlikti du klinikiniai tyrimai, skirti tiesiogiai palyginti skystą ir liofilizuotą palivizumabo formas. Pirmajame tyrime visi 153 neišnešioti kūdikiai buvo gydomi abiem vaistinio preparato formomis skirtinga skyrimo seka. Antrajame tyrime skystą ir liofilizuotą palivizumabo formas atitinkamai gavo 211 ir 202 neišnešioti kūdikiai ar vaikai, sergantys lėtine plaučių liga. Dviejuose papildomuose tyrimuose skystas palivizumabas buvo skiriamas kaip aktyvios kontrolės vaistinis preparatas (3918 vaikų), siekiant įvertinti monokloninių antikūnų taikymą sunkios RSV ligos profilaktikai neišnešiotiems kūdikiams ar vaikams su bronchopulmonine displazija (BPD) arba hemodinamiškai reikšminga įgimta širdies liga (IŠL) (žemiau pateiktos tolesnės šių dviejų tyrimų detalės). Bendras nepageidaujamų reiškinių dažnis ir pobūdis, tiriamojo vaistinio preparato nutraukimas dėl nepageidaujamų reiškinių ir šiuose klinikuose tyrimuose praneštų mirčių skaičius atitiko duomenis, stebėtus klinikinėse vystymo programose, kuriose buvo skiriama liofilizuota vaistinio preparato forma. Šių tyrimų metu nebuvo nustatyta mirčių, kurios galėjo būti susijusios su palivizumabu, taip pat nebuvo nustatyta naujų nepageidaujamų reakcijų.

Neišnešioti kūdikiai ir vaikai, sergantys lėtine neišnešiotų kūdikių plaučių liga (LNKPL): šis tyrimas buvo atliekamas 347 centruose Šiaurės Amerikos, Europos Sąjungos šalyse ir 10 kitų šalių. Buvo tiriami 24 mėnesių ar jaunesni pacientai su LNKPL ir prieš laiką gimę pacientai (gimę 35 gestacijos amžiaus savaitę ar anksčiau), kurie tyrimo pradžioje buvo 6 mėnesių amžiaus arba jaunesni. Pacientai su hemodinamiškai reikšminga įgimta širdies liga į šį tyrimą įtraukti nebuvo ir buvo tiriami kitame tyrime. Šiame tyrime pacientai atsitiktinės atrankos būdu gavo iš viso 5 injekcijas kas mėnesį po 15 mg/kg skysto palivizumabo ( $N = 3306$ ), taikyto kaip aktyvi kontrolė monokloniniams antikūnams ( $N = 3329$ ). Tiriamieji, vertinant preparato saugumą ir veiksmingumą, buvo stebimi 150 dienų. 98 % visų tiriamųjų, kuriems buvo skirtas palivizumabas, tyrimą užbaigė iki galo, 97 % tiriamųjų buvo atliktos visos penkios injekcijos. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo hospitalizacijos dėl RSV dažnis. Hospitalizacijų dėl RSV buvo 62 iš 3306 (1,9 %) pacientų palivizumabo grupėje. Hospitalizacijų dėl RSV dažnis pacientams, kurie buvo atrinkti dalyvauti tyrime su LNKPL diagnoze, buvo 28 iš 723



(3,9 %), o pacientams, kurie buvo atrinkti dalyvauti tyrime su neišnešiotumo diagnoze be LNKPL, buvo 34 iš 2583 (1,3 %).

IŠL II tyrimas: šis tyrimas buvo atliekamas 162 centruose Šiaurės Amerikos, Europos Sąjungos šalyse ir 4 kitose šalyse dviejų RSV sezonų metu. Buvo tiriami 24 mėnesių amžiaus ar jaunesni pacientai, turintys hemodinamai reikšmingą IŠL. Šiame tyrime pacientai atsitiktinės atrankos būdu gavo iš viso 5 injekcijas kas mėnesį po 15 mg/kg skysto palivizumabo (N = 612), taikyto kaip aktyvi kontrolė monokloniniams antikūnams (N = 624). Tiriamieji buvo suklasifikuoti pagal širdies pažeidimą (cianotinis arba kitas) ir, vertinant vaistinio preparato saugumą ir veiksmingumą, buvo stebimi 150 dienų. 97 % visų tiriamųjų, kuriems buvo skirtas palivizumabas, tyrimą užbaigė iki galo, 95 % tiriamųjų buvo atliktos visos penkios injekcijos. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo nepageidaujama reiškinų ir rimtų nepageidaujamų iššikių suma, antrinė vertinamoji baigtis buvo hospitalizacijos dėl RSV dažnis. Hospitalizacijų dėl RSV dažnis buvo 16 iš 612 (2,6 %) pacientų palivizumabo grupėje.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Liofilizuotas palivizumabas

Suaugusiųjų savanorių tyrimo metu, tiek palivizumabo tiek ir žmogaus IgG<sub>1</sub> antikūnių farmakokinetikos profiliai buvo panašūs pagal pasiskirstymo tūrį (vidurkis– 57 ml/kg) ir pusinės eliminacijos periodą (vidurkis – 18 dienų). Neišnešiotų vaikų ir vaikų su bronchopulmonine displazija profilaktinių tyrimų metu, nustatytas palivizumabo pusinės eliminacijos periodo vidurkis buvo 20 dienų, o po kasmėnesinės 15 mg/kg dozės į raumenis, vidutinė veikliosios medžiagos koncentracija 30-ąją dieną buvo apie 40 µg/ml po pirmosios injekcijos, apie 60 µg/ml po antrosios injekcijos, apie 70 µg/ml po trečiosios ir ketvirtosios injekcijų. Įgimtos širdies ligos tyrimo metu, po kasmėnesinės 15 mg/kg dozės į raumenis, vidutinė veikliosios medžiagos koncentracija kraujo serume 30-ąją dieną buvo apie 55 µg/ml po pirmosios injekcijos ir apie 90 µg/ml po ketvirtosios injekcijos.

Įgimtos širdies ligos tyrimo metu iš 139 vaikų, gaunančių palivizumabo, t.y. tų, kuriems buvo atlikta dirbtinė kardiopulmoninė kraujotaka ir paimti poriniai serumo mėginiai, vidutinė palivizumabo koncentracija serume prieš dirbtinę kraujotaką buvo maždaug 100 µg/ml ir sumažėjo iki maždaug 40 µg/ml po jos.

### Skystos formos palivizumabas

Skystos ir liofilizuotos palivizumabo formų, skiriant jų 15 mg/kg injekcija į raumenis, farmakokinetika ir saugumas buvo palyginti kryžminiame vaistinio preparato tyrime, kuriame dalyvavo 153 kūdikiai 6 mėnesių amžiaus ar jaunesni, gimę neišnešioti (35 gestacijos amžiaus savaitių ar anksčiau). Tyrimo rezultatai parodė, kad tiek skystos, tiek liofilizuotos palivizumabo formos mažiausios susidariusios koncentracijos kraujo serume buvo panašios. Nustatyta, kad skysta ir liofilizuota vaistinio preparato formos yra bioekvivalentiškos.

## 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Vienkartinės dozės toksiškumo tyrimai atlikti su pavianų rūšies beždžionėmis (maksimali dozė – 30 mg/kg), triušiais (maksimali dozė – 50 mg/kg) ir žiurkėmis (maksimali dozė – 840 mg/kg). Jokių reikšmingų radinių nestebėta.

Palivizumabo tyrimai, atlikti su graužikais, nerodė padidėjusios RSV replikacijos ar RSV sukeltos patologijos, ar išlikusio viruso mutantų susidarymo pasirinktomis eksperimento sąlygomis.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Histidinas  
Glicinas  
Injekcinis vanduo.

## **6.2 Nesuderinamumas**

Šis vaistinis preparatas neturi būti maišomas su jokiais kitais vaistiniais preparatais.

## **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

## **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve 2 °C–8 °C temperatūroje.

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

## **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Vienkartiniai flakonai: 3 ml talpos, skaidrus bespalvio I tipo stiklo flakonas su chlorbutilo kamščiu ir nuplėšiamu dangteliu, kuriuose yra 0,5 ml arba 1 ml injekcinio tirpalo.

Pakuotėje yra 1 flakonas.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Negalima maišyti skysto palivizumabo su liofilizuotu palivizumabu.

Vaistinio preparato negalima skiesti.

Flakono purtyti negalima.

Tiek 0,5 ml, tiek 1 ml flakonuose vaistinio preparato kiekis viršija nurodytą tam, kad būtų ištraukta atitinkamai 50 mg arba 100 mg.

Vartojant tirpalą, nuimkite flakono dangtelio nuimamą dalį ir nuvalykite kamštį 70 % etanolio tirpalu ar jam ekvivalentišku tirpalu. Įstatykite adatą į flakoną ir į švirkštą pritraukite reikiamą tirpalo kiekį.

Palivizumabo injekcinio tirpalo, tiekiamo vienkartiniais flakonais, sudėtyje nėra konservantų, todėl jį reikia vartoti iškart pritraukus į švirkštą.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/99/117/003  
EU/1/99/117/004

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 1999 m. rugpjūčio 13 d.  
Paskutinio perregistravimo data: 2009 m. liepos 27 d.

#### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.emea.europa.eu/>.

## **II PRIEDAS**

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

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

Gamintojo (-u), atsakingo (-u) už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Receptinis vaistinis preparatas.

**C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

50 mg išorinė dėžutė

### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Synagis 50 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui  
palivizumabum

### 2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename flakone yra 50 mg palivizumabo. Ištirpinus pagal nurodymus susidaro 100 mg/ml pavilizumabo koncentracija.

### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat yra histidino, glicino ir manitolio.

### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

Turinys:

1 flakonas Synagis 50 mg.

1 ampulė su 1 ml injekcinio vandens.

### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Lėtai ištirpinti 0,6 ml injekcinio vandens.

Švelniai pasukioti. **Nekratyti.** Laikyti 20 minučių.

Ištirpinus suvartoti per 3 valandas.

Leisti į raumenis.

Vienkartinis flakonas

### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

### 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP [mm/MMMM]



**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**Laikyti šaldytuve.**

**Negalima užšaldyti.**

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, BŪTINOS NAIKINANT VAISTINIO PREPARATO LIKUČIUS ARBA ATLIEKAS (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/99/117/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas paaiškinimas nurodyti informacijos Brailio raštu

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

50 mg flakono etiketė

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Synagis 50 mg milteliai injekciniam tirpalui  
palivizumabum  
i.m.

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

AstraZeneca

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP [*mm/MMMM*]

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

50 mg

**6. KITA**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

100 mg išorinė dėžutė

### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Synagis 100 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui  
palivizumabum

### 2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename flakone yra 100 mg palivizumabo. Ištirpinus pagal nurodymus susidaro 100 mg/ml palivizumabo koncentracija.

### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat yra histidino, glicino ir manitolio.

### 4. VAISTO FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Turinys:

1 flakonas Synagis 100 mg.

1 ampulė su 1 ml injekcinio vandens.

### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Lėtai ištirpinti 1,0 ml injekcinio vandens.

Švelniai pasukioti. **Nekratyti.** Laikyti 20 minučių.

Ištirpinus suvartoti per 3 valandas.

Leisti į raumenis.

Vienkartinis flakonas

### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

### 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP [mm/MMMM]

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**Laikyti šaldytuve.**

**Negalima užšaldyti.**

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, BŪTINOS NAIKINANT VAISTINIO PREPARATO LIKUČIUS ARBA ATLIEKAS (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/99/117/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

100 mg flakono etiketė

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Synagis 100 mg milteliai injekciniam tirpalui  
palivizumabum  
i.m.

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

AstraZeneca

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP[mm/MMMM]

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

100 mg

**6. KITA**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

Synagis injekcinio vandens ampulės etiketė

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Synagis tirpiklis

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

AstraZeneca

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP [mm/MMMM]

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

1 ml injekcinio vandens

**6. KITA**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

0,5 ml flakono išorinė dėžutė

### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Synagis 50 mg/0,5 ml injekcinis tirpalas  
palivizumabum

### 2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename 0,5 ml flakone yra 50 mg palivizumabo. 100 mg/ml koncentratas injekciniam tirpalui.

### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat yra histidino, glicino ir injekcinio vandens.

### 4. VAISTO FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas  
50 mg/0,5 ml

### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
**Negalima purtyti.**

Leisti į raumenis.

Vienkartinis flakonas

### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

### 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP [mm/MMMM]

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**Laikyti šaldytuve.**

**Negalima užšaldyti.**

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, BŪTINOS NAIKINANT VAISTINIO PREPARATO LIKUČIUS ARBA ATLIEKAS (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/99/117/003

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN



## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

1 ml flakono išorinė dėžutė

### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Synagis 100 mg/1 ml injekcinis tirpalas  
palivizumabum

### 2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename 1 ml flakone yra 100 mg palivizumabo. 100 mg/ml koncentratas injekciniam tirpalui.

### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat yra histidino, glicino ir injekcinio vandens.

### 4. VAISTO FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas  
100 mg/1 ml

### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
**Negalima purtyti.**

Leisti į raumenis.

Vienkartinis flakonas

### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

### 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP [mm/MMMM]

### 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

**Negalima užšaldyti.**

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, BŪTINOS NAIKINANT VAISTINIO PREPARATO LIKUČIUS ARBA ATLIEKAS (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/99/117/004

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas paaiškinimas nurodyti informacijos Brailio raštu

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**0,5 ml flakono etiketė**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Synagis 50 mg/0,5 ml injekcinis tirpalas  
palivizumabum  
i.m.

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

AstraZeneca

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP[mm/MMMM]

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

100 mg/ml

**6. KITA**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**1 ml flakono etiketė**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Synagis 100 mg/1 ml injekcinis tirpalas  
palivizumabum  
i.m.

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

AstraZeneca

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP[mm/MMMM]

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

100 mg/ml

**6. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

### **Synagis 50 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui**

Veiklioji medžiaga: palivizumabas (*palivizumabum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jūsų vaikui švirkščiant šio vaisto, nes jame yra Jums ir Jūsų vaikui svarbios informacijos.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų bet kokių klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Jeigu pasireiškia stiprus šalutinis poveikis arba jeigu Jūsų vaikui atsiranda šiame lapelyje neminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Synagis ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Synagis
3. Kaip mano vaikas gaus Synagis
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Synagis
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Synagis ir kam jis vartojamas**

Synagis sudėtyje yra aktyvi sudedamoji dalis, vadinama palivizumabu, tai yra antikūnas, kuris veikia specifiškai prieš virusą, vadinamą respiraciniu sincitijaus virusu (RSV).

Jūsų vaikui yra didelė rizika susirgti liga, kurią sukelia virusas, vadinamas respiraciniu sincitijaus virusu (RSV).

RSV liga labiau linkę susirgti (didelė ligos rizika) vaikai, gimę prieš laiką (35 ar mažiau savaičių), ar vaikai, gimę su tam tikromis širdies ar plaučių problemomis.

Synagis – tai vaistas, kuris gali padėti apsaugoti vaiką nuo sunkios RSV ligos.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant Jūsų vaikui Synagis**

##### **Synagis Jūsų vaikui vartoti negalima**

Jeigu jam / jai yra alergija palivizumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Sunkios alerginės reakcijos požymiai ir simptomai gali būti:

- sunkus išbėrimas, dilgėlinė ar niežtinti oda;
- lūpų, liežuvio ar veido patinimas;
- spaudimas gerklėje, apsunkintas rijimas;
- sunkus, greitas arba nereguliarus kvėpavimas;
- melsva odos, lūpų ar panagių spalva;
- raumenų silpnumas arba suglebinimas;
- kraujospūdžio kritimas;
- nereagavimas.

##### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

- Jeigu Jūsų vaikas nesveikas. Pasakykite gydytojui, jeigu Jūsų vaikas serga, nes Synagis vartojimą gali tekti atidėti.
- Jeigu Jūsų vaikui yra bet kokių kraujavimo sutrikimų, nes Synagis paprastai švirkščiamas į šlaunį.

## **Kiti vaistai ir Synagis**

Nežinoma, ar Synagis sąveikauja su kitais vaistais, tačiau, prieš pradėdant vartoti Synagis, gydytojui pasakykite apie visus Jūsų vaiko vartojamus vaistus.

### **3. Kaip mano vaikas gaus Synagis**

*Kaip dažnai Synagis bus skiriamas mano vaikui?*

Jūsų vaikui bus skiriama 15 mg/kg kūno masės Synagis dozė vieną kartą per mėnesį visą laikotarpį, kol bus RSV infekcijos rizika. Kad Jūsų vaikas būtų geriausiai apsaugotas, būtina atvykti papildomoms Synagis dozėms tada, kai nurodė gydytojas.

Jeigu Jūsų vaikui bus atliekama širdies operacija (kurios metu naudojama dirbtinė kraujotaka), gali būti paskirta papildoma Synagis dozė po operacijos. Vėliau Jūsų vaikas galės laikytis įprastinės injekcijų tvarkos.

*Kaip mano vaikas vartos Synagis?*

Synagis Jūsų vaikui bus leidžiamas į raumenis, dažniausiai į išorinę šlaunies sritį.

*Ką daryti, jeigu vaikas praleido Synagis injekciją?*

Jeigu vaikas praleido injekciją, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Kiekviena Synagis injekcija saugo Jūsų vaiką maždaug vieną mėnesį, kol bus atlikta kita injekcija.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate dėl šio vaisto skyrimo Jūsų vaikui, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

*Synagis gali sukelti rimtų šalutinio poveikio reiškinių, įskaitant:*

- sunkias alergines reakcijas, kurios gali būti pavojingos gyvybei ar mirtinos (simptomai ir požymiai išvardyti poskyryje „Synagis Jūsų vaikui vartoti negalima“);
- neįprastas kraujosruvas ar mažų raudonų taškelių grupes ant odos.

Nedelsiant kvieskite savo gydytoją ar kreipkitės medicininės pagalbos, jei Jūsų vaikui pasireiškia bet koks aukščiau išvardytas sunkus nepageidaujamas poveikis po bet kurios Synagis dozės vartojimo.

#### **Papildomas šalutinis poveikis**

Labai dažnas (pasireiškia bent 1 iš 10 pacientų):

- išbėrimas;
- karščiavimas.

Dažnas (pasireiškia nuo 1 iki 10 pacientų iš 100):

- skausmas, injekcijos vietos paraudimas ar patinimas;
- kvėpavimo pauzė ar kitokie kvėpavimo sutrikimai.

Nedažnas (pasireiškia mažiau nei 1 pacientui iš 100):

- traukuliai;
- dilgėlinė.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu vaikui atsirado šalutinių reiškinių, kreipkitės į gydytoją. Jeigu pasireiškė stiprus šalutinis poveikis arba jeigu atsiranda šiame lapelyje nepaminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

### **5. Kaip laikyti Synagis**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Po ištirpinimo suvartoti per 3 valandas.

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

### **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

#### **Synagis sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra palivizumabas. Viename flakone yra 50 mg palivizumabo, ištirpinus pagal rekomendacijas gaunamas 100 mg/ml palivizumabo tirpalas.
- Pagalbinės medžiagos: milteliuose yra histidinas, glicinas ir manitolis.
  - tirpiklis: injekcinis vanduo.

#### **Synagis išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Synagis yra pakuojamas kaip milteliai ir tirpiklis (50 mg miltelių flakone) + 1 ml tirpiklio ampulėje. Pakuotėje yra 1 rinkinys.

Synagis yra baltos arba beveik baltos spalvos briketas.

#### **Registruotojas**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedija

#### **Gamintojas**

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

#### **België/Belgique/Belgien**

AstraZeneca S.A./N.V.  
Tel: +32 2 370 48 11

#### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

#### **България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

#### **Luxembourg/Luxemburg**

AstraZeneca S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 2 370 48 11



**Česká republika**

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 222 807 111

**Danmark**

AstraZeneca A/S  
Tlf: +45 43 66 64 62

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**España**

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.  
Tel: +34 91 301 91 00

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

AstraZeneca d.o.o.  
Tel: +385 1 4628 000

**Ireland**

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd  
Tel: +353 1609 7100

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

AstraZeneca S.p.A.  
Tel: +39 02 9801 1

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 245 73 00

**Portugal**

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 434 61 00

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

AstraZeneca AB, o.z.  
Tel: +421 2 5737 7777

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {data}

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.emea.europa.eu/>.

Jeigu norite pasiklausyti šio pakuotės lapelio teksto, ar Jums reikalinga lapelio kopija <Brailio raštu>, <stambiu šriftu> ar <įgarsinta versija>, prašome susisiekti su vietiniu registruoju atstovu.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

### **Instrukcija švirškščiančiajam vaistą**

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

50 mg flakone vaistinio preparato kiekis viršija nurodytą tam, kad po jo ištirpinimo, laikantis toliau aprašytų instrukcijų, būtų ištraukta 50 mg.

Kad paruoštumėte tirpalą, nuimkite flakono dangtelio nuimamą dalį ir nuvalykite guminį kamštį 70 % etanolio tirpalu ar jam ekvivalentišku tirpalu.

Lėtai sušvirškšti 0,6 ml injekcinio vandens pagal vidinę flakono sienelę, kad nesusidarytų putų. Sušvirškštus vandenį, flakoną šiek tiek pakreipti ir švelniai pasukti 30 sekundžių.

Flakono nekratyti.

Palivizumabo tirpalą laikyti kambario temperatūroje mažiausiai 20 min., kol tirpalas taps skaidrus. Palivizumabo tirpalo sudėtyje nėra konservantų, todėl jį reikia suvartoti per 3 valandas po ištirpinimo. Vienkartinis flakonas. Nesuvartotas vaistinio preparato likutis turėtų būti išmestas.

Ištirpinto pagal nurodymus tirpalo koncentracija yra 100 mg/ml.

Palivizumabo negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais ar tirpikliais, išskyrus injekcinį vandenį.

Palivizumabo leidžiama vieną kartą per mėnesį į raumenis, geriausiai į priekinę šoninę šlaunies sritį. Nerekomenduojama rutiniškai leisti į sėdmenų raumenis, nes galima pažeisti sėdimąjį nervą. Injekciją atlikti laikantis įprastinių aseptikos reikalavimų. Didesnę kaip 1 ml dozę reikia padalyti į dalis.

Vartojant palivizumabą 100 mg/ml, vieną kartą per mėnesį vartojamo palivizumabo tūris (išreikštas ml) = [paciento svoris, kg] padaugintas iš 0,15.

Pavyzdžiui, kūdikiui, sveriančiam 3 kg, dozė apskaičiuojama taip:

$(3 \times 0,15) \text{ ml} = 0,45 \text{ ml}$  palivizumabo per mėnesį.

## **Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

### **Synagis 100 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui**

Veiklioji medžiaga: palivizumabas (*palivizumabum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jūsų vaikui švirkščiant šio vaisto, nes jame yra Jums ir Jūsų vaikui svarbios informacijos.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų bet kokių klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Jeigu pasireiškia stiprus šalutinis poveikis arba jeigu Jūsų vaikui atsiranda šiame lapelyje neminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Synagis ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Synagis
3. Kaip mano vaikas gaus Synagis
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Synagis
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Synagis ir kam jis vartojamas**

Synagis sudėtyje yra aktyvi sudedamoji dalis, vadinama palivizumabu, tai yra antikūnas, kuris veikia specifiskai prieš virusą, vadinamą respiraciniu sincitijaus virusu (RSV).

Jūsų vaikui yra didelė rizika susirgti liga, kurią sukelia virusas, vadinamas respiraciniu sincitijaus virusu (RSV).

RSV liga labiau linkę susirgti (didelė ligos rizika) vaikai, gimę prieš laiką (35 ar mažiau savaičių), ar vaikai, gimę su tam tikromis širdies ar plaučių problemomis.

Synagis – tai vaistas, kuris gali padėti apsaugoti vaiką nuo sunkios RSV ligos.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant Jūsų vaikui Synagis**

**Synagis Jūsų vaikui vartoti negalima:**

Jeigu jam / jai yra alergija palivizumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Sunkios alerginės reakcijos požymiai ir simptomai gali būti:

- sunkus išbėrimas, dilgėlinė ar niežtinti oda;
- lūpų, liežuvio ar veido patinimas;
- spaudimas gerklėje, apsunkintas rijimas;
- sunkus, greitas arba nereguliarus kvėpavimas;
- melsva odos, lūpų ar panagių spalva;
- raumenų silpnumas arba suglebimas;
- kraujospūdžio kritimas;
- nereagavimas.

#### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Atsargumo priemonių vartojant Synagis reikia

- jeigu Jūsų vaikas nesveikas. Pasakykite gydytojui, jeigu Jūsų vaikas serga, nes Synagis vartojimą gali tekti atidėti;

- Jeigu Jūsų vaikui yra bet kokių kraujavimo sutrikimų, nes Synagis paprastai švirksčiamas į šlaunį.

### **Kiti vaistai ir Synagis**

Nežinoma, ar Synagis sąveikauja su kitais vaistais, tačiau, prieš pradėdant vartoti Synagis, gydytojui pasakykite apie visus Jūsų vaiko vartojamus vaistus.

### **3. Kaip mano vaikas gaus Synagis**

*Kaip dažnai Synagis bus skiriamas mano vaikui?*

Jūsų vaikui bus skiriama 15 mg/kg kūno masės Synagis dozė vieną kartą per mėnesį visą laikotarpį, kol bus RSV infekcijos rizika. Kad Jūsų vaikas būtų geriausiai apsaugotas, būtina atvykti papildomoms Synagis dozėms tada, kai nurodė gydytojas.

Jeigu Jūsų vaikui bus atliekama širdies operacija (kurios metu naudojama dirbtinė kraujotaka), gali būti paskirta papildoma Synagis dozė po operacijos. Vėliau Jūsų vaikas galės laikytis įprastinės injekcijų tvarkos.

*Kaip mano vaikas vartos Synagis?*

Synagis Jūsų vaikui bus leidžiamas į raumenis, dažniausiai į išorinę šlaunies sritį.

*Ką daryti, jeigu vaikas praleido Synagis injekciją?*

Jeigu vaikas praleido injekciją, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Kiekviena Synagis injekcija saugo Jūsų vaiką maždaug vieną mėnesį, kol bus atlikta kita injekcija.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate dėl šio vaisto skyrimo Jūsų vaikui, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

*Synagis gali sukelti rimtų šalutinio poveikio reiškinių, įskaitant:*

- sunkias alergines reakcijas, kurios gali būti pavojingos gyvybei ar mirtinos (simptomai ir požymiai išvardyti poskyryje „Synagis Jūsų vaikui vartoti negalima“);
- neįprastas kraujosruvas ar mažų raudonų taškelių grupes ant odos.

Nedelsiant kvieskite savo gydytoją ar kreipkitės medicininės pagalbos, jei Jūsų vaikui pasireiškia bet koks aukščiau išvardytas sunkus nepageidaujamas poveikis po bet kurios Synagis dozės vartojimo.

#### **Papildomas šalutinis poveikis**

Labai dažnas (pasireiškia bent 1 iš 10 pacientų):

- išbėrimas;
- karščiavimas.

Dažnas (pasireiškia nuo 1 iki 10 pacientų iš 100):

- skausmas, injekcijos vietos paraudimas ar patinimas;
- kvėpavimo pauzė ar kiti kvėpavimo sutrikimai.

Nedažnas (pasireiškia mažiau nei 1 pacientui iš 100):

- traukuliai;
- dilgėlinė.

#### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu vaikui atsirado šalutinių reiškinių, kreipkitės į gydytoją. Jeigu pasireiškia stiprus šalutinis poveikis arba jeigu atsiranda šiame lapelyje nepaminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## 5. Kaip laikyti Synagis

Šį vaistą laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Po ištirpinimo suvartoti per 3 valandas.

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Synagis sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra palivizumabas. Viename flakone yra 100 mg palivizumabo, ištirpinus pagal rekomendacijas gaunamas 100 mg/ml koncentracijos palivizumabo tirpalas.
- Pagalbinės medžiagos yra: - milteliuose: histidinas, glicinas ir manitolis.  
- tirpiklis: injekcinis vanduo.

### Synagis išvaizda ir kiekis pakuotėje

Synagis yra pakuojamas kaip milteliai ir tirpiklis (100 mg miltelių flakone) + 1 ml tirpiklio ampulėje. Pakuotėje yra 1 rinkinys.

Synagis yra baltos arba beveik baltos spalvos briketas.

### Registruotojas

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedija

### Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

### België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.  
Tel: +32 2 370 48 11

### Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

### България

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

### Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

**Česká republika**

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 222 807 111

**Danmark**

AstraZeneca A/S  
Tlf: +45 43 66 64 62

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**España**

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.  
Tel: +34 91 301 91 00

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

AstraZeneca d.o.o.  
Tel: +385 1 4628 000

**Ireland**

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd  
Tel: +353 1609 7100

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

AstraZeneca S.p.A.  
Tel: +39 02 9801 1

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 245 73 00

**Portugal**

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 434 61 00

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

AstraZeneca AB, o.z.  
Tel: +421 2 5737 7777

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {data}**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.emea.europa.eu/>.

Jeigu norite pasiklausyti šio pakuotės lapelio teksto, ar Jums reikalinga lapelio kopija <Brailio raštu>, <stambiu šriftu> ar <įgarsinta versija>, prašome susisiekti su vietiniu registruoju atstovu.



Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

### **Instrukcija švirškščiančiajam vaistą**

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

100 mg flakone vaistinio preparato kiekis viršija nurodytą tam, kad po jo ištirpinimo, laikantis toliau aprašytų instrukcijų, būtų ištraukta 100 mg.

Kad paruoštumėte tirpalą, nuimkite flakono dangtelio nuimamą dalį ir nuvalykite guminį kamštį 70 % etanolio tirpalu ar jam ekvivalentišku tirpalu.

Lėtai sušvirškšti 1,0 ml injekcinio vandens pagal vidinę flakono sienelę, kad nesusidarytų putų. Sušvirškštus vandenį, flakoną šiek tiek pakreipti ir švelniai pasukti 30 sekundžių.

Flakono nekratyti.

Palivizumabo tirpalą laikyti kambario temperatūroje mažiausiai 20 min., kol tirpalas taps skaidrus. Palivizumabo tirpalo sudėtyje nėra konservantų, todėl jį reikia suvartoti per 3 valandas po ištirpinimo. Vienkartinis flakonas. Nesuvartotas vaistinio preparato likutis turėtų būti išmestas.

Ištirpinto pagal nurodymus tirpalo koncentracija yra 100 mg/ml.

Palivizumabo negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais ar tirpikliais, išskyrus injekcinį vandenį.

Palivizumabo leidžiama vieną kartą per mėnesį į raumenis, geriausiai į priekinę šoninę šlaunies sritį. Nerekomenduojama rutiniškai leisti į sėdmenų raumenis, nes galima pažeisti sėdimąjį nervą. Injekciją atlikti laikantis įprastinių aseptikos reikalavimų. Didesnę kaip 1 ml dozę reikia padalyti į dalis.

Vartojant palivizumabą 100 mg/ml, vieną kartą per mėnesį vartojamo palivizumabo tūris (išreikštas ml) = [paciento svoris, kg] padaugintas iš 0,15.

Pavyzdžiui, kūdikiui, sveriančiam 3 kg, dozė apskaičiuojama taip:

$(3 \times 0,15) \text{ ml} = 0,45 \text{ ml}$  palivizumabo per mėnesį.

## **Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

**Synagis 50 mg/0,5 ml injekcinis tirpalas**

**Synagis 100 mg/1 ml injekcinis tirpalas**

Veiklioji medžiaga: palivizumabas (*palivizumabum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jūsų vaikui švirkščiant šio vaisto, nes jame yra Jums ir Jūsų vaikui svarbios informacijos.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų bet kokių klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Jeigu pasireiškia stiprus šalutinis poveikis arba jeigu Jūsų vaikui atsiranda šiame lapelyje neminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Žr. 4 skyrių.

### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Synagis ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jūsų vaikui vartojant Synagis
3. Kaip mano vaikas gaus Synagis
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Synagis
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Synagis ir kam jis vartojamas**

Synagis sudėtyje yra aktyvi sudedamoji dalis, vadinama palivizumabu, tai yra antikūnas, kuris veikia specifiskai prieš virusą, vadinamą respiraciniu sincitijaus virusu (RSV).

Jūsų vaikui yra didelė rizika susirgti liga, kurią sukelia virusas, vadinamas respiraciniu sincitijaus virusu (RSV).

RSV liga labiau linkę susirgti (didelė ligos rizika) vaikai, gimę prieš laiką (35 ar mažiau savaičių), ar vaikai, gimę su tam tikromis širdies ar plaučių problemomis.

Synagis – tai vaistas, kuris gali padėti apsaugoti vaiką nuo sunkios RSV ligos.

#### **2. Kas žinotina prieš Jūsų vaikui vartojant Synagis**

##### **Synagis Jūsų vaikui vartoti negalima:**

Jeigu jam / jai yra alergija palivizumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Sunkios alerginės reakcijos požymiai ir simptomai gali būti:

- sunkus išbėrimas, dilgėlinė ar niežtinti oda;
- lūpų, liežuvio ar veido patinimas;
- spaudimas gerklėje, apsunkintas rijimas;
- sunkus, greitas arba nereguliarus kvėpavimas;
- melsva odos, lūpų ar panagių spalva;
- raumenų silpnumas arba suglebinimas;
- kraujospūdžio kritimas;
- nereagavimas.

##### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Atsargumo priemonių vartojant Synagis reikia

- jeigu Jūsų vaikas nesveikas. Pasakykite gydytojui, jeigu Jūsų vaikas serga, nes Synagis vartojimą gali tekti atidėti.
- jeigu Jūsų vaikui yra bet kokių kraujavimo sutrikimų, nes Synagis paprastai švirksčiamas į šlaunį.

### **Kiti vaistai ir Synagis**

Nežinoma, ar Synagis sąveikauja su kitais vaistais, tačiau, prieš pradėdant vartoti Synagis, gydytojui pasakykite apie visus Jūsų vaiko vartojamus vaistus.

### **3. Kaip mano vaikas gaus Synagis**

*Kaip dažnai Synagis bus leidžiamas mano vaikui?*

Jūsų vaikui bus skiriama 15 mg/kg kūno masės Synagis dozė vieną kartą per mėnesį visą laikotarpį, kol bus RSV infekcijos rizika. Kad Jūsų vaikas būtų geriausiai apsaugotas, būtina atvykti papildomoms Synagis dozėms tada, kai nurodė gydytojas.

Jeigu Jūsų vaikui bus atliekama širdies operacija (kurios metu naudojama dirbtinė kraujotaka), gali būti paskirta papildoma Synagis dozė po operacijos. Vėliau Jūsų vaikas galės laikytis įprastinės injekcijų tvarkos.

*Kaip mano vaikas vartos Synagis?*

Synagis Jūsų vaikui bus leidžiamas į raumenis, dažniausiai į išorinę šlaunies sritį.

*Ką daryti, jeigu vaikas praleido Synagis injekciją?*

Jeigu vaikas praleido injekciją, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Kiekviena Synagis injekcija saugo Jūsų vaiką maždaug vieną mėnesį, kol bus atlikta kita injekcija.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate dėl šio vaisto skyrimo Jūsų vaikui, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

*Synagis gali sukelti rimtų šalutinio poveikio reiškinių, įskaitant:*

- sunkias alergines reakcijas, kurios gali būti pavojingos gyvybei ar mirtinos (simptomai ir požymiai išvardyti poskyryje „Synagis Jūsų vaikui vartoti negalima“);
- neįprastas kraujosruvas ar mažų raudonų taškių grupes ant odos.

Nedelsiant kvieskite savo gydytoją ar kreipkitės medicininės pagalbos, jei Jūsų vaikui pasireiškia bet koks aukščiau išvardytas sunkus nepageidaujamas poveikis po bet kurios Synagis dozės vartojimo.

#### **Papildomas šalutinis poveikis**

Labai dažnas (pasireiškia bent 1 iš 10 pacientų):

- išbėrimas;
- karščiavimas.

Dažnas (pasireiškia nuo 1 iki 10 pacientų iš 100):

- skausmas, injekcijos vietos paraudimas ar patinimas;
- kvėpavimo pauzė ar kiti kvėpavimo sutrikimai.

Nedažnas (pasireiškia mažiau nei 1 pacientui iš 100):

- traukuliai;

- dilgėlinė.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema\*. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Synagis**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Synagis sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra palivizumabas. Viename ml Synagis injekcinio tirpalo yra 100 mg palivizumabo
- Viename 0,5 ml flakone yra 50 mg palivizumabo.
- Viename 1 ml flakone yra 100 mg palivizumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra: histidinas, glicinas ir injekcinis vanduo.

### **Synagis išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Synagis injekcinis tirpalas yra skaidrus ar šiek tiek balkšvas tirpalas, tiekiamas 0,5 ml arba 1 ml flakonais.

Pakuotėje yra 1 flakonas.

### **Registruotojas**

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Švedija

### **Gamintojas**

AbbVie S.r.l.

04011 Campoverde di Aprilia (LT)

Italija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

### **België/Belgique/Belgien**

AstraZeneca S.A./N.V.

Tel: +32 2 370 48 11

### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva

Tel: +370 5 2660550

### **България**

АстраЗенека България ЕООД

Тел.: +359 24455000

### **Luxembourg/Luxemburg**

AstraZeneca S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 2 370 48 11

**Česká republika**

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 222 807 111

**Danmark**

AstraZeneca A/S  
Tlf: +45 43 66 64 62

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**España**

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.  
Tel: +34 91 301 91 00

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

AstraZeneca d.o.o.  
Tel: +385 1 4628 000

**Ireland**

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd  
Tel: +353 1609 7100

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

AstraZeneca S.p.A.  
Tel: +39 02 9801 1

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 245 73 00

**Portugal**

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 434 61 00

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

AstraZeneca AB, o.z.  
Tel: +421 2 5737 7777

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {data}

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.emea.europa.eu/>.

Jeigu norite pasiklausyti šio pakuotės lapelio teksto, ar Jums reikalinga lapelio kopija <Brailio raštu>, <stambiu šriftu> ar <įgarsinta versija>, prašome susisiekti su vietiniu registruoju atstovu.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

### **Instrukcija švirkščiančiajam vaistą**

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Palivizumabo negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais ar tirpikliais.

Tiek 0,5 ml, tiek 1 ml flakonuose preparato kiekis viršija nurodytą tam, kad būtų į švirkštą ištraukta atitinkamai 50 mg arba 100 mg.

**Vaistinio preparato negalima atskiesti.**

**Flakono negalima purtyti.**

Vartojant tirpalą, nuimkite flakono dangtelio nuimamą dalį ir nuvalykite kamštį 70 % etanolio tirpalu ar jam ekvivalentišku tirpalu. Įstatykite adatą į flakoną ir į švirkštą įtraukite reikiamą kiekį tirpalo.

Palivizumabo injekcinio tirpalo, tiekiamo vienkartiniais flakonais, sudėtyje nėra konservantų, todėl jį reikia suvartoti iškart ištraukus į švirkštą.

Nesuvartotas vaistinio preparato ir kitos nereikalingos medžiagos likutis turėtų būti išmestas laikantis vietinių reikalavimų.

Palivizumabo leidžiama vieną kartą per mėnesį į raumenis, geriausiai į priekinę šoninę šlaunies sritį. Nerekomenduojama rutiniškai leisti į sėdmenų raumenis, nes galima pažeisti sėdimąjį nervą. Injekciją atlikti laikantis įprastinių aseptikos reikalavimų. Didesnę kaip 1 ml dozę reikia padalyti į dalis.

Vartojant palivizumabą 100 mg/1 ml, vieną kartą per mėnesį vartojamo palivizumabo tūris (išreikštas ml) = [paciento svoris, kg] padaugintas iš 0,15.

Pavyzdžiui, kūdikiui, sveriančiam 3 kg, dozė apskaičiuojama taip:

$(3 \times 0,15) \text{ ml} = 0,45 \text{ ml}$  palivizumabo per mėnesį.