

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Synagis 50 mg, pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 50 mg palivizumab\*, svarende til 100 mg/ml palivizumab etter rekonstituering som angitt..

\*Palivizumab er et rekombinant humanisert monoklonalt antistoff produsert ved DNA-teknologi i myelom vertsceller hos mus.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulveret er en hvitt til off-white kake.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Synagis er indisert til forebygging av alvorlige nedre luftveisinfeksjoner som krever sykehusinnleggelse, forårsaket av respiratorisk syncytial virus (RS-virus) hos barn med stor risiko for RS-virusykdom:

- Barn født i 35 svangerskapsuke eller tidligere som var yngre enn 6 måneder i begynnelsen av RSvirussesongen.
- Barn under 2 år som har hatt behov for behandling for bronkopulmonal dysplasi de siste 6 månedene.
- Barn under 2 år med medfødt hjertesykdom som er av hemodynamisk betydning.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Anbefalt dosering av palivizumab er 15 mg/kg kroppsvekt gitt én gang i måneden i perioder med forventet RS-virusrisiko i befolkningen.

Volum av palivizumab (vist i ml) som skal administreres med intervaller på én gang pr. måned = [pasientvekt i kg] multiplisert med 0,15.

Om det er mulig bør den første dosen gis før RS-virussesongen starter. Påfølgende doser bør gis hver måned gjennom hele RS-virussesongen. Effekten av palivizumab ved andre doser enn 15 mg/kg, eller ved annen dosering enn månedlig i hele RS-virussesongen, har ikke blitt fastslått.

Det meste av erfaringen, inkludert de pivotale fase III kliniske studiene med palivizumab, omfatter 5 injeksjoner i én sesong (se pkt. 5.1). Det foreligger begrensende data for mer enn 5 doser (se punktene 4.8 og 5.1), og derfor er ikke nytten med hensyn til beskyttelse klarlagt for mer enn 5 doser.

For å redusere risikoen for ny sykehusinnleggelse anbefales det at barn som er sykehusinnlagt med RS-virus og får palivizumab, fortsetter å få månedlige doser av palivizumab i hele RS-virussesongen.

For barn som gjennomgår koronar-bypass anbefales det at en 15 mg/kg kroppsvekt injeksjon av palivizumab administreres så snart barnet er stabilt etter kirurgi for å sikre riktige serumnivåer av palivizumab. Påfølgende doser bør fortsette månedlig i resten av RS-virusseongen for barn som fortsatt har høy risiko for RS-virus sykdom (se pkt. 5.2).

#### Administrasjonsmåte

Palivizumab gis intramuskulært, helst anterolateralt i låret. Glutealmuskelen bør ikke rutinemessig brukes som injeksjonssted pga. risiko for skade på isjiasnerven. Injeksjonen skal gis ved bruk av standard aseptisk teknikk.

Injeksjonsvolum over 1 ml bør fordeles på flere doser.

For å forsikre seg at riktig mengde Synagis er rekonstituert se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller overfor andre humaniserte monoklonale antistoffer.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Allergiske reaksjoner inkludert svært sjeldne tilfeller av anafylaksi og anafylaktisk sjokk er rapportert etter administrasjon av palivizumab. Dødsfall er rapportert ved noen tilfeller (se pkt. 4.8).

Legemidler til behandling av alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi og anafylaktisk sjokk, bør være tilgjengelig for umiddelbar bruk etter administrasjon av palivizumab.

En moderat til alvorlig akutt infeksjon eller febril sykdom kan berettige utsettelse av bruk av palivizumab, med mindre utsettelsen etter legens mening utgjør en større risiko. En lett febril sykdom, som lett øvre luftveisinfeksjon, er normalt ikke grunn for å utsette administrasjon av palivizumab.

Palivizumab skal gis med forsiktighet til pasienter med trombocytopeni eller annen koagulasjonsforstyrrelse.

Effekten av palivizumab administrert til pasienter som andre gangs behandling under en påfølgende RS-virusseong er ikke formelt undersøkt i en studie med dette som hensikt. Den mulige risikoen for kraftigere RS-virusinfeksjon i sesongen etter sesongen hvor pasienten ble behandlet med palivizumab er ikke endelig utelukket ved studier rettet spesielt mot dette.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Det er ikke utført formelle interaksjonsstudier med andre legemidler. I fase III IMPact-RSV-studien med premature pediatrike populasjoner med bronkopulmonal dysplasi, var andelen av pasienter i placebo- og palivizumabgruppene som fikk de vanlige barnevaksinene, influensavaksine, bronkodilatorer eller kortikosteroider den samme. Det ble ikke observert noen økning i bivirkninger blant pasienter som fikk disse stoffene.

Da det monoklonale antistoffet er spesifikt for RS-virus, forventes ikke palivizumab å interferere med immunresponsen på vaksiner.

Palivizumab kan forstyrre immunbaserte RS-virus diagnostiske tester, for eksempel noen antigenpåvisningsbaserte analyser. I tillegg hemmer palivizumab virusreplikasjon i cellekultur og kan derfor også forstyrre virale cellekulturanalyser. Palivizumab forstyrrer ikke reverstranskriptase polymerasekjedereaksjonsbaserte analyser. Analyseforstyrrelser kan føre til falske-negative RS-virus diagnostiske testresultater. Derfor bør diagnostiske testresultater brukes sammen med kliniske funn for å veilede medisinske beslutninger.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Ikke relevant. Synagis er ikke indisert til bruk hos voksne. Det foreligger ikke data om fertilitet, graviditet og amming.

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Ikke relevant.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De mest alvorlige bivirkninger som oppstår med palivizumab er anafylaksi og andre akutte overfølsomhetsreaksjoner. Vanlige bivirkninger som oppstår med palivizumab er feber, utslett og reaksjoner på injeksjonsstedet.

##### Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkninger, både kliniske og fra laboratoriefunn, er rangert etter organklassesystem og frekvens (svært vanlige  $\geq 1/10$ ; vanlige  $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ; mindre vanlige  $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ; sjeldne  $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), i studier utført med premature pediatrike pasienter med bronkopulmonal dysplasi og pediatrike pasienter med medfødt hjertesykdom.

Bivirkningene identifisert via overvåkning etter markedsføring er frivillig rapportert fra en populasjon av ukjent størrelsesorden; det vil ikke alltid være mulig å anslå deres frekvens på en pålitelig måte eller bevise årsakssammenheng med palivizumab. Frekvensen for disse "bivirkningene" som er presentert i tabellen nedenfor ble beregnet ved hjelp av sikkerhetsdata fra to registreringsstudier. Forekomsten av disse hendelsene i disse studiene viste ingen forskjell mellom palivizumab og placebogruppene, og hendelsene var ikke legemiddelrelaterte.

<b>Bivirkninger i kliniske studier* og rapporter etter markedsføring hos pediatrike pasienter</b>		
<b>MedDRA Organklassesystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Bivirkninger</b>
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Mindre vanlige	Trombocytopeni <sup>#</sup>
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent	Anafylaksi, anafylaktisk sjokk (dødsfall er rapportert i noen tilfeller) <sup>#</sup>
Nevrologiske sykdommer	Mindre vanlige	Konvulsjon <sup>#</sup>
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Apné <sup>#</sup>
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Utslett
	Mindre vanlige	Urtikaria <sup>#</sup>
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Feber
	Vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet

\*For fullstendig studiebeskrivelse, se pkt. 5.1 Kliniske studier

<sup>#</sup>Bivirkninger identifisert fra overvåkning etter markedsføring

##### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

###### *Erfaring etter markedsføring*

Alvorlige spontane bivirkninger rapportert etter markedsføring under palivizumabbehandling mellom 1998 og 2002 som dekket fire RS-virusseosonger, ble vurdert. Det ble mottatt totalt 1291 alvorlige rapporter hvor palivizumab var administrert som indisert og behandlingsvarigheten var innen én sesong. Bivirkningene startet etter seks eller flere doser i kun 22 av disse rapportene (15 etter sjette dose, 6 etter syvende dose og 1 etter åttende dose). Disse bivirkningene er av samme karakter som de etter de første fem dosene.

Behandlingsregimer og bivirkninger av palivizumab ble fulgt i en gruppe på nesten 20 000 barn fra et pasientregister over "compliance" mellom 1998 og 2000. I denne gruppen fikk 1250 barn 6 injeksjoner, 183 barn fikk 7 injeksjoner og 27 barn fikk enten 8 eller 9 injeksjoner. Bivirkninger observert hos pasientene etter seks eller flere doser var av samme karakter og frekvens som de etter de første fem dosene.

I en observasjonsstudie av database etter markedsføring, ble det observert en liten økning i frekvensen av astma blant premature palivizumab mottakere, men årsakssammenheng er usikkert.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

### **4.9 Overdosering**

I kliniske studier fikk tre barn en overdose på mer enn 15 mg/kg. Disse dosene var 20,25 mg/kg, 21,1 mg/kg og 22,27 mg/kg. Det ble i disse tilfellene ikke observert noen medisinske følger.

Fra perioden etter markedsføring er overdoser med doser opp til 85 mg/kg blitt rapportert, og i noen tilfeller ble bivirkninger rapportert tilsvarende de observert for 15 mg/kg dosen (se pkt. 4.8). I tilfelle overdose anbefales det at pasienten overvåkes for tegn eller symptomer på bivirkninger og at hensiktsmessig symptomatisk behandling settes i gang umiddelbart.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: immunsera og immunglobuliner, spesifikke immunglobuliner, ATC-kode: J06B B16.

Palivizumab er et humanisert IgG<sub>1κ</sub> monoklonalt antistoff rettet mot en epitop på det A antigene setet på fusjonsproteinet til respiratorisk syncytial virus (RS-virus). Dette humaniserte monoklonale antistoffet er sammensatt av humane (95 %) og murine (5 %) antistoffsekvenser. Det har potent nøytraliserende og fusjonshemmende aktivitet mot både RS-virus undertype A- og B-stammer.

Palivizumab serumkonsentrasjoner på ca. 30 mikrog/ml er vist å gi en 99 % reduksjon av pulmonal RS-virusreplikasjon i "cotton rat"-modellen.

#### In vitro studier på antiviral aktivitet

Den antivirale aktiviteten til palivizumab ble vurdert i en mikronøytraliserings immunoassay der økende konsentrasjon av antistoff ble inkubert med RS-virus før tilsetning av humane epitelceller HEp-2. Etter inkubasjon i 4-5 dager, ble RS-virusantigen målt ved hjelp av 'enzyme-linked immunosorbent assay' (ELISA). Nøytraliseringstitre (50 % effektiv konsentrasjon [EC<sub>50</sub>]) blir uttrykt som den antistoff-konsentrasjonen som er nødvendig for å redusere deteksjon av RS-virusantigen med 50 % sammenlignet med ubehandlede virusinfiserte celler. Palivizumab utviste median EC<sub>50</sub>-verdier på 0,65 mikrog/ml (gjennomsnitt [standardavvik] = 0,75 [0,53] mikrog/ml; n = 69, variasjonsbredde 0,07 - 2,89 mikrog/ml) og 0,28 mikrog/ml (gjennomsnitt [standard avvik] = 0,35 [0,23] mikrog/ml; n = 35, variasjonsbredde 0,03 - 0,88 mikrog/ml) mot henholdsvis RS-virus A- og RS-virus B- kliniske isolater. Flertallet av RS-virus kliniske isolater testet (n = 96) ble samlet inn fra pasienter i USA.

#### Resistanse

Palivizumab binder et svært konservert område på det ekstracellulære domenet av modent RS-virus F-protein, referert til som antigen sete II eller A antigen sete, som omfatter aminosyrene 262 til 275. I en genotypisk analyse av 126 kliniske isolater fra 123 barn som sviktet immunprofylakse, viste det seg

at alle RS-virusmutanter med resistens mot palivizumab (n = 8) inneholdt aminosyreforandringer i denne regionen av F- proteinet. Ingen polymorf eller ikke- polymorf sekvensvariasjoner utenfor A antigen sete på RS-virus F- protein viste seg å gi RS-virus resistent mot nøytralisering med palivizumab. Minst ett av de palivizumab resistensassosierte substitusjoner, N262D, K272E/Q eller S275F/L, ble identifisert i disse åtte RS-virus kliniske isolater som resulterte i en kombinert resistensassosiert mutasjonsfrekvens på 6,3 % hos disse pasientene. En gjennomgang av kliniske funn avdekket ikke en sammenheng mellom sekvensielle endringer i A antigen sete og RS-virus sykdomsalvorlighetsgrad blant barn som fikk palivizumab immunprofylakse som utviklet RS-virus nedre luftveissykdom. En analyse av 254 RS-virus kliniske isolater samlet inn fra immunprofylakse-naive pasienter viste palivizumab resistensassosiert substitusjoner hos to (en med N262D og en med S275F), som resulterte i en resistensassosiert mutasjonsfrekvens på 0,79 %.

#### Immunogenisitet

Antistoff mot palivizumab ble observert hos ca. 1 % av pasientene i IMPact-RSV i løpet av første behandling. Dette var forbigående, lav titer som forsvant tross fortsatt bruk (første og andre sesong), og kunne ikke påvises hos 55 av 56 barn i andre sesong (inkludert to med titerverdier i første sesong). Immunogenisitet ble ikke undersøkt i studien hos barn med medfødt hjertesykdom. Antistoff mot palivizumab ble undersøkt i fire studier hos 4337 pasienter (barn født ved uke 35 av svangerskapet eller tidligere og alder 6 måneder eller mindre, eller alder 24 måneder eller mindre med bronkopulmonal dysplasi, eller med hemodynamisk signifikant medfødt hjertesykdom ble inkludert i disse studiene) og ble observert hos 0 % - 1,5 % av pasientene ved forskjellige studietidspunkt. Det var ingen observert sammenheng mellom tilstedeværelse av antistoff og bivirkninger. Derfor synes ikke Anti-Drug Antibody (ADA)-respons å ha klinisk relevans.

#### Studier med lyofilisert palivizumab

I en placebokontrollert studie av RS-virus sykdomsprofylakse (IMPact-RSV-studien) hos 1502 høyrisikobarn (1002 Synagis, 500 placebo), reduserte 5 månedlige doser på 15 mg/kg hyppigheten av RS-virusrelaterte innleggelser med 55 % (p < 0,001). Innleggelseshyppigheten for RS-virus var 10,6 % i placebogruppen. På bakgrunn av dette er den absolutte risikoreduksjon 5,8 %, hvilket betyr at antallet barn som må behandles for å forhindre én innleggelse er 17. Alvorlighetsgraden av RSV-sykdom hos barn innlagt til tross for profylakse med palivizumab, angitt som dager på intensivavdeling pr. 100 barn og dager i respirator pr. 100 barn, ble ikke påvirket.

Totalt 222 barn deltok i to separate studier for undersøkelse av sikkerheten til palivizumab administrert i to påfølgende RS-virus sesonger. Ett hundre og tre (103) barn fikk månedlige injeksjoner med palivizumab for første gang, og 119 barn fikk palivizumab i to påfølgende sesonger. Det ble ikke observert forskjeller i immunogenisitet mellom gruppene i noen av studiene. Da effekten av palivizumab gitt til pasienter som andre gangs behandling i en påfølgende RSV-sesong ikke er formelt undersøkt i en studie med dette som hensikt, er imidlertid relevansen av disse data vedrørende sikkerhet ikke kjent.

I en åpen prospektiv studie designet for å undersøke farmakokinetikk, sikkerhet og immunogenisitet etter administrasjon av 7 doser med palivizumab i samme RSV-sesong, indikerte farmakokinetikkdata at tilstrekkelige gjennomsnittlige palivizumabnivåer ble oppnådd hos alle de 18 inkluderte barna. Hos ett barn ble det etter andre dose med palivizumab observert forbigående, lave nivåer av antipalivizumab-antistoff som falt til upåviselige nivåer ved femte og syvende dose.

I en placebokontrollert studie med 1287 pasienter ≤ 24 måneder gamle med medfødt hjertesykdom som er av hemodynamisk betydning (639 Synagis, 648 placebo), reduserte 5 månedlige doser på 15 mg/kg Synagis forekomsten av RS-virusinnleggelser med 45 % (p = 0,003) (medfødt hjertesykdomstudie). Cyanotiske og acyanotiske pasienter var likt fordelt i gruppene. Andelen RS-virusinnleggelser var 9,7 % i placebogruppen og 5,3 % i Synagis-gruppen. Sekundære effektendepunkter viste signifikante reduksjoner i Synagis-gruppen sammenlignet med placebo i antall dager med RS-virusinnleggelser (56 % reduksjon, p = 0,003) og RS-virusdager med økt oksygenforbruk (73 % reduksjon, p = 0,014) per 100 barn.

En retrospektiv observasjonsstudie, utført hos barn med medfødt hjertesykdom som er av hemodynamisk betydning (hemodynamically significant congenital heart disease, HSCHD), sammenlignet forekomsten av primære alvorlige bivirkninger (primary serious adverse events, PSAE: infeksjon, arytmi og dødsfall) mellom de som fikk (1009) og de som ikke fikk (1009) profylakse med Synagis, tilpasset med alder, typer kardiale lesjoner og før korrigerende kirurgi. Forekomsten av arytmi- og dødsfall-PSAEer var like hos barn som fikk og barn som ikke fikk profylakse. Forekomsten av infeksjon-PSAEer var lavere hos barn som fikk profylakse sammenlignet med barn som ikke fikk profylakse. Resultatene fra studien indikerer ingen økt risiko for alvorlig infeksjon, alvorlig arytmi eller dødsfall hos barn med HSCHD assosiert med profylakse med Synagis sammenlignet med barn som ikke fikk profylakse.

### Studier med flytende palivizumab

To kliniske studier ble utført for direkte å sammenligne flytende og lyofiliserte formuleringer av palivizumab. I den første studien fikk alle 153 premature spebarn begge formuleringer i ulike sekvenser. I den andre studien fikk 211 og 202 premature spebarn eller barn med kronisk lungesykdom henholdsvis flytende og lyofilisert palivizumab. I ytterligere to studier ble flytende palivizumab brukt som en aktiv kontroll (3918 pediatriske pasienter) for å evaluere et eksperimentelt monoklonalt antistoff som profylakse mot alvorlig RS-virus sykdom hos premature spedbarn eller barn med BPD eller hemodynamisk signifikant CHD (se nedenfor for flere detaljer om disse to studiene). Bivirkningsfrekvensen og -mønsteret, seponering av studiemedisin på grunn av uønskede hendelser, og antall dødsfall rapportert i disse kliniske studiene var i samsvar med det som ble observert under de kliniske utviklingsprogrammene for lyofilisert formulering. Ingen dødsfall ble vurdert som relatert til palivizumab og ingen nye bivirkninger ble identifisert i disse studiene.

Premature spedbarn og barn med kronisk lungesykdom hos premature (CLDP): denne studien utført ved 347 sentre i Nord-Amerika, EU og 10 andre land, undersøkte pasienter mindre enn eller lik 24 måneders alder med CLDP og pasienter født prematurt (før eller ved 35. svangerskapsuke), som var mindre enn eller lik 6 måneders alder ved studiestart. Pasienter med hemodynamisk signifikant medfødt hjertesykdom ble ekskludert for innrulling i denne studien og ble undersøkt i en egen studie. I denne studien ble pasientene randomisert til å få fem månedlige injeksjoner av 15 mg/kg med flytende palivizumab (n = 3306) brukt som aktiv kontroll for et eksperimentelt monoklonalt antistoff (n = 3329). Pasientene ble fulgt for sikkerhet og effekt i 150 dager. Nittiåtte prosent av alle pasientene som fikk palivizumab fullførte studien og 97 % fikk alle fem injeksjonene. Det primære endepunktet var forekomst av RS-virus sykehusinnleggelser. RS-virus sykehusinnleggelser oppstod hos 62 av 3306 (1,9 %) pasienter i palivizumabgruppen. Frekvensen for RS-virus sykehusinnleggelser observert hos pasienter innrullert med diagnosen CLDP var 28/723 (3,9 %) og hos pasienter innrullert med diagnosen prematur uten CLDP var 34/2583 (1,3 %).

CHD Studie 2: denne studien utført ved 162 sentre i Nord-Amerika, EU og fire andre land over to RS-virus sesonger, undersøkte pasienter mindre enn eller lik 24 måneders alder med hemodynamisk signifikant medfødt hjertesykdom (CHD). I denne studien ble pasientene randomisert til å få fem månedlige injeksjoner av 15 mg/kg av flytende palivizumab (n = 612) brukt som aktiv kontroll for et eksperimentelt monoklonalt antistoff (n = 624). Pasientene ble stratifisert etter hjerteskaade (cyanotisk vs. andre) og fulgt for sikkerhet og effekt i 150 dager. Nittisju prosent av alle pasienter som fikk palivizumab fullførte studien og 95 % fikk alle fem injeksjonene. Det primære endepunktet var en oppsummering av bivirkninger og alvorlige uønskede hendelser, og det sekundære endepunktet var forekomsten av RS-virus sykehusinnleggelser. Forekomsten av RS-virus sykehusinnleggelser var 16 av 612 (2,6 %) i palivizumabgruppen.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Lyofilisert formulering av palivizumab

I studier med voksne frivillige forsøkspersoner hadde palivizumab en farmakokinetisk profil tilsvarende humant IgG<sub>1</sub>-antistoff med hensyn til distribusjonsvolum (gjennomsnittlig 57 ml/kg) og halveringstid (gjennomsnittlig 18 dager). I profylaktiske studier med premature pediatriske populasjoner med bronkopulmonal dysplasi var den gjennomsnittlige halveringstiden til palivizumab 20 dager, og månedlige intramuskulære doser på 15 mg/kg ga gjennomsnittlig laveste

serumkonsentrasjoner av virkestoffet etter 30 dager på ca. 40 mikrog/ml etter den første injeksjonen, ca. 60 mikrog/ml etter den andre injeksjonen og ca. 70 mikrog/ml etter den tredje og fjerde injeksjonen. I medfødt hjertesykdomstudien ga månedlige intramuskulære doser på 15 mg/kg gjennomsnittlige laveste serumkonsentrasjoner av virkestoffet etter 30 dager på ca. 55 mikrog/ml etter første injeksjon og ca. 90 mikrog/ml etter den fjerde injeksjonen.

Blant 139 barn i medfødt hjertesykdomstudien som fikk palivizumab og hadde koronar-pulmonal-bypass og tilgjengelige parvise serumprøver, var den gjennomsnittlige serumkonsentrasjonen av palivizumab ca. 100 mikrog/ml før hjerte-bypass og falt til ca. 40 mikrog/ml etter bypass.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Enkelt dose toksikologistudier er gjennomført med cynomolgus-aper (maksimal dose 30 mg/kg), kaniner (maksimal dose 50 mg/kg) og rotter (maksimal dose 840 mg/kg). Det ble ikke gjort signifikante funn.

Studier utført med gnagere ga ingen holdepunkter for økning av RS-virusreplikasjon eller RS-virusindusert patologi eller dannelse av "virus escape"-mutanter i nærvær av palivizumab ved de valgte forsøksbetingelser.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Pulver:  
Histidin  
Glysin  
Mannitol (E421)

Oppløsningsmiddel:  
Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler eller væsker enn vann til injeksjonsvæsker.

### **6.3 Holdbarhet**

4 år.

Etter rekonstituering bør produktet brukes umiddelbart. Imidlertid er i-bruksstabilitet vist for 3 timer ved 20°C - 24°C.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C).  
Skal ikke fryses.  
Oppbevar hetteglasset i kartongen for å beskytte mot lys.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

50 mg pulver i et 4 ml hetteglass (type I glass) med en kork (propp av butyl) og en forsegling (aluminium) til avrivning.  
1 ml vann til injeksjonsvæsker i en ampulle (type I glass).  
1 pakningsstørrelse.



## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Det 50 mg hetteglasset inneholder et overskudd som tillater opptrekking av 50 mg når det er rekonstituert dersom instruksjonene beskrevet nedenfor følges.

For rekonstituering: fjern klaffen til korken på hetteglasset og rengjør gummiproppen med 70 % etanol eller tilsvarende.

0,6 ml vann til injeksjonsvæsker tilsettes langsomt langs innsiden av hetteglasset for å begrense skumdannelse. Når vannet er tilsatt, hold hetteglasset litt skrått og rotér det forsiktig i 30 sekunder. Rist ikke hetteglasset. Palivizumab oppløsning skal stå ved romtemperatur i minst 20 minutter til oppløsningen blir klar. Palivizumab oppløsning inneholder ikke konserveringsmiddel og må gis innen tre timer etter tilberedning.

Når produktet er rekonstituert som anbefalt, er den endelige konsentrasjonen 100 mg/ml. Utseendet til den rekonstituerte oppløsningen er klar til svakt opalescerende.

Hetteglass til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/99/117/001/NO

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 13.August 1999

Dato for siste fornyelse: 13.August 2009

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Synagis 100 mg, pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 100 mg palivizumab\*, svarende til 100 mg/ml palivizumab etter rekonstituering som angitt..

\*Palivizumab er et rekombinant humanisert monoklonalt antistoff produsert ved DNA-teknologi i myelom vertsceller hos mus.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulveret er en hvitt til off-white kake.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Synagis er indisert til forebygging av alvorlige nedre luftveisinfeksjoner som krever sykehusinnleggelse, forårsaket av respiratorisk syncytialvirus (RS-virus) hos barn med stor risiko for RS-virusykdom:

- Barn født i 35 svangerskapsuke eller tidligere som var yngre enn 6 måneder i begynnelsen av RS-virus-sesongen
- Barn under 2 år som har hatt behov for behandling for bronkopulmonal dysplasi de siste 6 månedene.
- Barn under 2 år med medfødt hjertesykdom som er av hemodynamisk betydning.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Anbefalt dosering av palivizumab er 15 mg/kg kroppsvekt gitt én gang i måneden i perioder med forventet RS-virusrisiko i befolkningen.

Volum av palivizumab (vist i ml) som skal administreres med intervaller på én gang pr. måned = [pasientvekt i kg] multiplisert med 0,15.

Omdet er mulig, bør den første dosen gis før RS-virus-sesongen starter. Påfølgende doser bør gis hver måned gjennom hele RS-virus-sesongen. Effekten av palivizumab ved andre doser enn 15 mg/kg, eller ved annen dosering enn månedlig i hele RS-virus-sesongen, har ikke blitt fastslått.

Det meste av erfaringen, inkludert de pivotale fase III kliniske studiene med palivizumab, omfatter 5 injeksjoner i én sesong (se pkt. 5.1). Det foreligger begrensede data for mer enn 5 doser (se punktene 4.8 og 5.1), og derfor er ikke nytten med hensyn til beskyttelse klarlagt for mer enn 5 doser.

For å redusere risikoen for ny sykehusinnleggelse anbefales det at barn som er sykehusinnlagt med RS-virus og får palivizumab, fortsetter å få månedlige doser av palivizumab i hele RS-virus-sesongen.

For barn som gjennomgår koronar-bypass anbefales det at en 15 mg/kg kroppsvekt injeksjon av palivizumab administreres så snart barnet er stabilt etter kirurgi for å sikre riktige serumnivåer av palivizumab. Påfølgende doser bør fortsette månedlig i resten av RS-virus-sesongen for barn som fortsatt har høy risiko for RS-virus sykdom (se pkt. 5.2).

#### Administrasjonsmåte

Palivizumab gis intramuskulært, helst anterolateralt i låret. Glutealmuskelen bør ikke rutinemessig brukes som injeksjonssted pga. risiko for skade på isjiasnerven. Injeksjonen skal gis ved bruk av standard aseptisk teknikk.

Injeksjonsvolum over 1 ml bør fordeles på flere doser.

For å forsikre seg at riktig mengde Synagis er rekonstituert se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller overfor andre humaniserte monoklonale antistoffer.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Allergiske reaksjoner inkludert svært sjeldne tilfeller av anafylaksi og anafylaktisk sjokk er rapportert etter administrasjon av palivizumab. Dødsfall er rapportert ved noen tilfeller (se pkt. 4.8).

Legemidler til behandling av alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi og anafylaktisk sjokk, bør være tilgjengelig for umiddelbar bruk etter administrasjon av palivizumab.

En moderat til alvorlig akutt infeksjon eller febril sykdom kan berettige utsettelse av bruk av palivizumab, med mindre utsettelsen etter legens mening utgjør en større risiko. En lett febril sykdom, som lett øvre luftveisinfeksjon, er normalt ikke grunn for å utsette administrasjon av palivizumab.

Palivizumab skal gis med forsiktighet til pasienter med trombocytopeni eller annen koagulasjonsforstyrrelse.

Effekten av palivizumab administrert til pasienter som andre gangs behandling under en påfølgende RS-virus-sesong er ikke formelt undersøkt i en studie med dette som hensikt. Den mulige risikoen for kraftigere RS-virus-infeksjon i sesongen etter sesongen hvor pasienten ble behandlet med palivizumab er ikke endelig utelukket ved studier rettet spesielt mot dette.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Det er ikke utført formelle interaksjonsstudier med andre legemidler. I fase III IMPact-RSV-studien med premature pediatrike populasjoner med bronkopulmonal dysplasi, var andelen av pasienter i placebo- og palivizumabgruppene som fikk de vanlige barnevaksinene, influensavaksine, bronkodilatorer eller kortikosteroider den samme. Det ble ikke observert noen økning i bivirkninger blant pasienter som fikk disse stoffene.

Da det monoklonale antistoffet er spesifikt for RS-virus, forventes ikke palivizumab å interferere med immunresponsen på vaksiner.

Palivizumab kan forstyrre immunbaserte RS-virus diagnostiske tester, for eksempel noen antigenpåvisningsbaserte analyser. I tillegg hemmer palivizumab virusreplikasjon i cellekultur og kan derfor også forstyrre virale cellekulturanalyser. Palivizumab forstyrrer ikke reverstranskriptase polymerasekjedereaksjonsbaserte analyser. Analyseforstyrrelser kan føre til falske-negative RS-virus diagnostiske testresultater. Derfor bør diagnostiske testresultater brukes sammen med kliniske funn for å veilede medisinske beslutninger.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Ikke relevant. Synagis er ikke indisert til bruk hos voksne. Det foreligger ikke data om fertilitet, graviditet og amming.

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Ikke relevant.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De mest alvorlige bivirkninger som oppstår med palivizumab er anafylaksi og andre akutte overfølsomhetsreaksjoner. Vanlige bivirkninger som oppstår med palivizumab er feber, utslett og reaksjoner på injeksjonsstedet.

##### Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkninger, både kliniske og fra laboratoriefunn, arrangert etter organklassesystem og frekvens (svært vanlige  $\geq 1/10$ ; vanlige  $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ; mindre vanlige  $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ; sjeldne  $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), i studier utført med premature pediatrike pasienter med bronkopulmonal dysplasi og pediatrike pasienter med medfødt hjertesykdom.

Bivirkningene identifisert via overvåkning etter markedsføring er frivillig rapportert fra en populasjon av ukjent størrelsesorden; det vil ikke alltid være mulig å anslå deres frekvens på en pålitelig måte eller bevise årsakssammenheng med palivizumab. Frekvensen for disse "bivirkningene" som er presentert i tabellen nedenfor ble beregnet ved hjelp av sikkerhetsdata fra to registreringsstudier. Forekomsten av disse hendelsene i disse studiene viste ingen forskjell mellom palivizumab og placebogruppene, og hendelsene var ikke legemiddelrelaterte.

<b>Bivirkninger i kliniske studier* og rapporter etter markedsføring hos pediatrike pasienter</b>		
<b>MedDRA Organklassesystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Bivirkninger</b>
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Mindre vanlige	Trombocytopeni <sup>#</sup>
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent	Anafylaksi, anafylaktisk sjokk (dødsfall er rapportert i noen tilfeller) <sup>#</sup>
Nevrologiske sykdommer	Mindre vanlige	Konvulsjon <sup>#</sup>
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Apné <sup>#</sup>
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Utslett
	Mindre vanlige	Urtikaria <sup>#</sup>
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Feber
	Vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet

\*For fullstendig studiebeskrivelse, se pkt. 5.1 Kliniske studier

<sup>#</sup>Bivirkninger identifisert fra overvåkning etter markedsføring

##### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

###### *Erfaring etter markedsføring*

Alvorlige spontane bivirkninger rapportert etter markedsføring under palivizumabbehandling mellom 1998 og 2002 som dekket fire RS-virus-sesonger, ble vurdert. Det ble mottatt totalt 1291 alvorlige rapporter hvor palivizumab var administrert som indisert og behandlingsvarigheten var innen en sesong. Bivirkningene startet etter seks eller flere doser i kun 22 av disse rapportene (15 etter sjetten)

dose, 6 etter syvende dose og 1 etter åttende dose). Disse bivirkningene er av samme karakter som de etter de første fem dosene.

Behandlingsregimer og bivirkninger av palivizumab ble fulgt i en gruppe på nesten 20 000 barn fra et pasientregister over "compliance" mellom 1998 og 2000. I denne gruppen fikk 1250 barn 6 injeksjoner, 183 barn fikk 7 injeksjoner og 27 barn fikk enten 8 eller 9 injeksjoner. Bivirkninger observert hos pasientene etter seks eller flere doser var av samme karakter og frekvens som de etter de første fem dosene.

I en observasjonsstudie av database etter markedsføring, ble det observert en liten økning i frekvensen av astma blant premature palivizumab mottakere, men årsakssammenheng er usikkert.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

I kliniske studier fikk tre barn en overdose på mer enn 15 mg/kg. Disse dosene var 20,25 mg/kg, 21,1 mg/kg og 22,27 mg/kg. Det ble i disse tilfellene ikke observert noen medisinske følger. Fra perioden etter markedsføring er overdoser med doser opp til 85 mg/kg blitt rapportert, og i noen tilfeller ble bivirkninger rapportert tilsvarende de observert for 15 mg/kg dosen (se pkt. 4.8). I tilfelle overdose anbefales det at pasienten overvåkes for tegn eller symptomer på bivirkninger og at hensiktsmessig symptomatisk behandling settes i gang umiddelbart.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: immunsera og immunglobuliner, spesifikke immunglobuliner, ATC-kode: J06B B16.

Palivizumab er et humanisert IgG<sub>1k</sub> monoklonalt antistoff rettet mot en epitop på det A-antigene setet på fusjonsproteinet til respiratorisk syncytialvirus (RS-virus). Dette humaniserte monoklonale antistoffet er sammensatt av humane (95 %) og murine (5 %) antistoffsekvenser. Det har potent nøytraliserende og fusjonshemmende aktivitet mot både RS-virus undertype A- og B-stammer.

Palivizumab serumkonsentrasjoner på ca. 30 mikrog/ml er vist å gi en 99 % reduksjon av pulmonal RS-virus-replikasjon i "cotton rat"-modellen.

#### In vitro studier på antiviral aktivitet

Den antivirale aktiviteten til palivizumab ble vurdert i en mikronøytraliserings immunoassay der økende konsentrasjon av antistoff ble inkubert med RS-virus før tilsetning av humane epitelceller HEp-2. Etter inkubasjon i 4-5 dager, ble RS-virus-antigen målt ved hjelp av 'enzyme-linked immunosorbent assay' (ELISA). Nøytraliserings titer (50 % effektiv konsentrasjon [EC<sub>50</sub>]) blir uttrykt som den antistoff-konsentrasjonen som er nødvendig for å redusere deteksjon av RS-virus-antigen med 50 % sammenlignet med ubehandlede virusinfiserte celler. Palivizumab utviste median EC<sub>50</sub>-verdier på 0,65 mikrog/ml (gjennomsnitt [standardavvik] = 0,75 [0,53] mikrog/ml; n = 69, variasjonsbredde 0,07 - 2,89 mikrog/ml) og 0,28 mikrog/ml (gjennomsnitt [standard avvik] = 0,35 [0,23] mikrog/ml; n = 35, variasjonsbredde 0,03 - 0,88 mikrog/ml) mot henholdsvis RS-virus A- og RS-virus B- kliniske isolater. Flertallet av RS-virus kliniske isolater testet (n = 96) ble samlet inn fra pasienter i USA.

### Resistanse

Palivizumab binder et svært konservert område på det ekstracellulære domenet av modent RS-virus F-protein, referert til som antigen sete II eller A antigen sete, som omfatter aminosyrene 262 til 275. I en genotypisk analyse av 126 kliniske isolater fra 123 barn som sviktet immunprofylakse, viste det seg at alle RS-virus-mutanter med resistens mot palivizumab (n = 8) inneholdt aminosyreforandringer i denne regionen av F-proteinet. Ingen polymorf eller ikke-polymorf sekvensvariasjoner utenfor A antigen sete på RS-virus F-protein viste seg å gjengi RS-virus resistent mot nøytralisering med palivizumab. Minst ett av de palivizumab resistensassosierte substitusjoner, N262D, K272E/Q eller S275F/L, ble identifisert i disse åtte RS-virus kliniske isolater som resulterte i en kombinert resistensassosiert mutasjonsfrekvens på 6,3 % hos disse pasientene. En gjennomgang av kliniske funn avdekket ikke en sammenheng mellom sekvensielle endringer i A antigen sete og RS-virus sykdomsalvorlighetsgrad blant barn som fikk palivizumab immunprofylakse som utviklet RSV nedre luftveissykdom. En analyse av 254 RS-virus kliniske isolater samlet inn fra immunprofylakse-naive pasienter viste palivizumab resistensassosiert substitusjoner hos to (en med N262D og en med S275F), som resulterte i en resistensassosiert mutasjonsfrekvens på 0,79 %.

### Immunogenisitet

Antistoff mot palivizumab ble observert hos ca. 1 % av pasientene i IMPact-RSV i løpet av første behandling. Dette var forbigående, lav titer som forsvant tross fortsatt bruk (første og andre sesong), og kunne ikke påvises hos 55 av 56 barn i andre sesong (inkludert to med titerverdier i første sesong). Immunogenisitet ble ikke undersøkt i studien hos barn med medfødt hjertesykdom. Antistoff mot palivizumab ble undersøkt i fire studier hos 4337 pasienter (barn født ved uke 35 av svangerskapet eller tidligere og alder 6 måneder eller mindre, eller alder 24 måneder eller mindre med bronkopulmonal dysplasi, eller med hemodynamisk signifikant medfødt hjertesykdom ble inkludert i disse studiene) og ble observert hos 0 % - 1,5 % av pasientene ved forskjellige studietidspunkt. Det var ingen observert sammenheng mellom tilstedeværelse av antistoff og bivirkninger. Derfor synes ikke Anti-Drug Antibody (ADA)-respons å ha klinisk relevans.

### Studier med lyofilisert palivizumab

I en placebokontrollert studie av RS-virusprofylakse (IMPact-RSV-studien) hos 1502 høyrisikobarn (1002 Synagis, 500 placebo), reduserte 5 månedlige doser på 15 mg/kg hyppigheten av RS-virusrelaterte innleggelser med 55 % ( $p < 0,001$ ). Innleggelseshyppigheten for RS-virus var 10,6 % i placebogruppen. På bakgrunn av dette er den absolutte risikoreduksjon 5,8 %, hvilket betyr at antallet barn som må behandles for å forhindre én innleggelse er 17. Alvorlighetsgraden av RSV-sykdom hos barn innlagt til tross for profylakse med palivizumab, angitt som dager på intensivavdeling pr. 100 barn og dager i respirator pr. 100 barn, ble ikke påvirket.

Totalt 222 barn deltok i to separate studier for undersøkelse av sikkerheten til palivizumab administrert i to påfølgende RS-virus sesonger. Ett hundre og tre (103) barn fikk månedlige injeksjoner med palivizumab for første gang, og 119 barn fikk palivizumab i to påfølgende sesonger. Det ble ikke observert forskjeller i immunogenisitet mellom gruppene i noen av studiene. Da effekten av palivizumab gitt til pasienter som andre gangs behandling i en påfølgende RSV-sesong ikke er formelt undersøkt i en studie med dette som hensikt, er imidlertid relevansen av disse data vedrørende sikkerhet ikke kjent.

I en åpen prospektiv studie designet for å undersøke farmakokinetikk, sikkerhet og immunogenisitet etter administrasjon av 7 doser med palivizumab i samme RSV-sesong, indikerte farmakokinetikkdata at tilstrekkelige gjennomsnittlige palivizumabnivåer ble oppnådd hos alle de 18 inkluderte barna. Hos ett barn ble det etter andre dose med palivizumab observert forbigående, lave nivåer av antipalivizumab-antistoff som falt til upåviselige nivåer ved femte og syvende dose.

I en placebokontrollert studie med 1287 pasienter  $\leq 24$  måneder gamle med medfødt hjertesykdom som er av hemodynamisk betydning (639 Synagis, 648 placebo), reduserte 5 månedlige doser på 15 mg/kg Synagis forekomsten av RS-virusinnleggelser med 45 % ( $p = 0,003$ ) (medfødt hjertesykdomstudie). Cyanotiske og acyanotiske pasienter var likt fordelt i gruppene. Andelen RS-virusinnleggelser var 9,7 % i placebogruppen og 5,3 % i Synagis-gruppen. Sekundære effektendepunkter viste signifikante reduksjoner i Synagis-gruppen sammenlignet med placebo i antall

dager med RS-virusinnleggelser (56 % reduksjon,  $p = 0,003$ ) og RS-virusdager med økt oksygenforbruk (73 % reduksjon,  $p = 0,014$ ) per 100 barn.

En retrospektiv observasjonsstudie, utført hos barn med medfødt hjertesykdom som er av hemodynamisk betydning (hemodynamically significant congenital heart disease, HSCHD), sammenlignet forekomsten av primære alvorlige bivirkninger (primary serious adverse events, PSAE: infeksjon, arytmie og dødsfall) mellom de som fikk (1009) og de som ikke fikk (1009) profylakse med Synagis, tilpasset med alder, typer kardiale lesjoner og før korrigerende kirurgi. Forekomsten av arytmie- og dødsfall-PSAEer var like hos barn som fikk og barn som ikke fikk profylakse. Forekomsten av infeksjon-PSAEer var lavere hos barn som fikk profylakse sammenlignet med barn som ikke fikk profylakse. Resultatene fra studien indikerer ingen økt risiko for alvorlig infeksjon, alvorlig arytmie eller dødsfall hos barn med HSCHD assosiert med profylakse med Synagis sammenlignet med barn som ikke fikk profylakse.

### Studier med flytende palivizumab

To kliniske studier ble utført for direkte å sammenligne flytende og lyofiliserte formuleringer av palivizumab. I den første studien fikk alle 153 premature spedbarn begge formuleringer i ulike sekvenser. I den andre studien fikk 211 og 202 premature spedbarn eller barn med kronisk lungesykdom henholdsvis flytende og lyofilisert palivizumab. I ytterligere to studier, ble flytende palivizumab brukt som en aktiv kontroll (3918 pediatriske pasienter) for å evaluere et eksperimentelt monoklonalt antistoff som profylakse mot alvorlig RS-virus sykdom hos premature spedbarn eller barn med BPD eller hemodynamisk signifikant CHD (se nedenfor for flere detaljer om disse to studiene). Bivirkningsfrekvensen og mønsteret, seponering av studiemedisin på grunn av uønskede hendelser, og antall dødsfall rapportert i disse kliniske studiene var i samsvar med det som ble observert under de kliniske utviklingsprogrammene for lyofilisert formulering. Ingen dødsfall ble vurdert som relatert til palivizumab og ingen nye bivirkninger ble identifisert i disse studiene.

Premature spedbarn og barn med kronisk lungesykdom hos premature (CLDP): denne studien utført ved 347 sentre i Nord-Amerika, EU og 10 andre land, undersøkte pasienter mindre enn eller lik 24 måneders alder med CLDP og pasienter født prematurt (før eller ved 35 svangerskapsuke), som var mindre enn eller lik 6 måneders alder ved studiestart. Pasienter med hemodynamisk signifikant medfødt hjertesykdom ble ekskludert for innrulling i denne studien og ble undersøkt i en egen studie. I denne studien ble pasientene randomisert til å få fem månedlige injeksjoner av 15 mg/kg med flytende palivizumab ( $n = 3306$ ) brukt som aktiv kontroll for et eksperimentelt monoklonalt antistoff ( $n = 3329$ ). Pasientene ble fulgt for sikkerhet og effekt i 150 dager. Nittiåtte prosent av alle pasientene som fikk palivizumab fullførte studien og 97 % fikk alle fem injeksjonene. Det primære endepunktet var forekomst av RS-virusykehusinnleggelser. RS-virusykehusinnleggelser oppstod hos 62 av 3306 (1,9 %) pasienter i palivizumabgruppen. Frekvensen for RS-virusykehusinnleggelser observert hos pasienter innrullert med diagnosen CLDP var 28/723 (3,9 %) og hos pasienter innrullert med diagnosen prematur uten CLDP var 34/2583 (1,3 %).

CHD Studie 2: denne studien utført ved 162 sentre i Nord-Amerika, EU og fire andre land over to RS-virus sesonger, undersøkte pasienter mindre enn eller lik 24 måneders alder med hemodynamisk signifikant medfødt hjertesykdom (CHD). I denne studien ble pasientene randomisert til å få fem månedlige injeksjoner av 15 mg/kg av flytende palivizumab ( $n = 612$ ) brukt som aktiv kontroll for et eksperimentelt monoklonalt antistoff ( $n = 624$ ). Pasientene ble stratifisert etter hjerteskaade (cyanotisk vs. andre) og fulgt for sikkerhet og effekt i 150 dager. Nittisju prosent av alle pasienter som fikk palivizumab fullførte studien og 95 % fikk alle fem injeksjonene. Det primære endepunktet var en oppsummering av bivirkninger og alvorlige uønskede hendelser, og det sekundære endepunktet var forekomsten av RS-virusykehusinnleggelser. Forekomsten av RS-virusykehusinnleggelser var 16 av 612 (2,6 %) i palivizumabgruppen.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Lyofilisert formulering av palivizumab

I studier med voksne frivillige forsøkspersoner hadde palivizumab en farmakokinetisk profil tilsvarende humant IgG<sub>1</sub>-antistoff med hensyn til distribusjonsvolum (gjennomsnittlig 57 mg/kg) og

halveringstid (gjennomsnittlig 18 dager). I profylaktiske studier med premature pediatrike populasjoner med bronkopulmonal dysplasi var den gjennomsnittlige halveringstiden til palivizumab 20 dager, og månedlige intramuskulære doser på 15 mg/kg ga gjennomsnittlige laveste serumkonsentrasjoner av virkestoffet etter 30 dager på ca. 40 mikrog/ml etter den første injeksjonen, ca. 60 mikrog/ml etter den andre injeksjonen og ca. 70 mikrog/ml etter den tredje og fjerde injeksjonen. I medfødt hjertesykdomstudien ga månedlige intramuskulære doser på 15 mg/kg gjennomsnittlige laveste serumkonsentrasjoner av virkestoffet etter 30 dager på ca. 55 mikrog/ml etter første injeksjon og ca. 90 mikrog/ml etter den fjerde injeksjonen.

Blant 139 barn i medfødt hjertesykdomstudien som fikk palivizumab og hadde koronar-pilmonal-bypass og tilgjengelige parvise serumprøver, var den gjennomsnittlige serumkonsentrasjonen av palivizumab ca. 100 mikrog/ml før hjerte-bypass og falt til ca. 40 mikrog/ml etter bypass.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Enkelt dose toksikologistudier er gjennomført med cynomolgus-aper (maksimal dose 30 mg/kg), kaniner (maksimal dose 50 mg/kg) og rotter (maksimal dose 840 mg/kg). Det ble ikke gjort signifikante funn.

Studier utført med gnagere ga ingen holdepunkter for økning av RS-virusreplikasjon eller RS-virusindusert patologi eller dannelse av "virus escape"-mutanter i nærvær av palivizumab ved de valgte forsøksbetingelser.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Pulver:  
Histidin  
Glysin  
Mannitol (E421)

Oppløsningsmiddel:  
Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler eller væsker enn vann til injeksjonsvæsker.

### **6.3 Holdbarhet**

4 år.

Etter rekonstituering bør produktet brukes umiddelbart. Imidlertid er i-bruksstabilitet vist for 3 timer ved 20°C - 24°C.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C).  
Skal ikke fryses.  
Oppbevar hetteglasset i kartongen for å beskytte mot lys.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

100 mg pulver i et 10 ml hetteglass (type I glass) med en kork (propp av butyl) og en forsegling (aluminium) til avrivning.  
1 ml vann til injeksjonsvæsker i en ampulle (type I glass).



1 pakningsstørrelse.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Det 100 mg hetteglasset inneholder et overskudd som tillater opptrekking av 100 mg når det er rekonstituert dersom instruksjonene beskrevet nedenfor følges.

For rekonstituering: fjern klaffen til korken på hetteglasset og rengjør gummiproppen med 70 % etanol eller tilsvarende.

1,0 ml vann til injeksjonsvæsker tilsettes langsomt langs innsiden av hetteglasset for å begrense skumdannelse. Når vannet er tilsatt, hold hetteglasset litt skrått og rotér det forsiktig i 30 sekunder. Rist ikke hetteglasset. Palivizumab oppløsning skal stå ved romtemperatur i minst 20 minutter til oppløsningen blir klar. Palivizumab oppløsning inneholder ikke konserveringsmiddel og må gis innen tre timer etter tilberedning.

Når produktet er rekonstituert som anbefalt, er den endelige konsentrasjonen 100 mg/ml. Utseendet av den rekonstituerte oppløsningen er klar til svakt opalescerende.

Hetteglass til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/99/117/002/NO

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 13.August 1999

Dato for siste fornyelse: 13.August 2009

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Synagis 100 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml Synagis oppløsning inneholder 100 mg palivizumab\*.

Hvert 0,5 ml hetteglass inneholder 50 mg palivizumab.

Hvert 1 ml hetteglass inneholder 100 mg palivizumab.

\*Palivizumab er et rekombinant humanisert monoklonalt antistoff produsert ved DNA-teknologi i myelom vertsceller hos mus.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

Oppløsningen er klar eller svakt opaliserende.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Synagis er indisert til forebygging av alvorlige nedre luftveisinfeksjoner som krever sykehusinnleggelse, forårsaket av respiratorisk syncytialvirus (RS-virus) hos barn med stor risiko for RS-virusykdom:

- Barn født i 35. svangerskapsuke eller tidligere som var yngre enn 6 måneder i begynnelsen av RS-virusseasonen.
- Barn under 2 år som har hatt behov for behandling for bronkopulmonal dysplasi de siste 6 månedene.
- Barn under 2 år med medfødt hjertesykdom som er av hemodynamisk betydning.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Anbefalt dosering av palivizumab er 15 mg/kg kroppsvekt gitt én gang i måneden i perioder med forventet RS-virusrisiko i befolkningen.

Volum av palivizumab (vist i ml) som skal administreres med intervaller på én gang pr. måned = [pasientvekt i kg] multiplisert med 0,15.

Om det er mulig bør den første dosen gis før RS-virusseasonen starter. Påfølgende doser bør gis hver måned gjennom hele RS-virusseasonen. Effekten av palivizumab ved andre doser enn 15 mg/kg, eller ved annen dosering enn månedlig i hele RS-virusseasonen, har ikke blitt fastslått.

Det meste av erfaringen, inkludert de pivotale fase III kliniske studiene med palivizumab, omfatter 5 injeksjoner i én sesong (se pkt. 5.1). Det foreligger begrensede data for mer enn 5 doser (se punktene 4.8 og 5.1), og derfor er ikke nytten med hensyn til beskyttelse klarlagt for mer enn 5 doser.

For å redusere risikoen for ny sykehusinnleggelse anbefales det at barn som er sykehusinnlagt med RS-virus og får palivizumab, fortsetter å få månedlige doser av palivizumab i hele RS-virusseongen.

For barn som gjennomgår koronar-bypass anbefales det at en 15 mg/kg kroppsvekt injeksjon av palivizumab administreres så snart barnet er stabilt etter kirurgi for å sikre riktige serumnivåer av palivizumab. Påfølgende doser bør fortsette månedlig i resten av RS-virusseongen for barn som fortsatt har høy risiko for RS-virus sykdom (se pkt. 5.2).

#### Administrasjonsmåte

Palivizumab gis intramuskulært, helst anterolateralt i låret. Glutealmuskelen bør ikke rutinemessig brukes som injeksjonssted pga. risiko for skade på isjiasnerven. Injeksjonen skal gis ved bruk av standard aseptisk teknikk.

Injeksjonsvolum over 1 ml bør fordeles på flere doser.

Synagis injeksjonsvæske, oppløsning er en formulering som er klar til bruk. For instruksjoner vedrørende spesielle krav til håndtering, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller overfor andre humaniserte monoklonale antistoffer.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Allergiske reaksjoner inkludert svært sjeldne tilfeller av anafylaksi og anafylaktisk sjokk er rapportert etter administrasjon av palivizumab. Dødsfall er rapportert ved noen tilfeller (se pkt. 4.8).

Legemidler til behandling av alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi og anafylaktisk sjokk, bør være tilgjengelig for umiddelbar bruk etter administrasjon av palivizumab.

En moderat til alvorlig akutt infeksjon eller febril sykdom kan berettige utsettelse av bruk av palivizumab, med mindre utsettelsen etter legens mening utgjør en større risiko. En lett febril sykdom, som lett øvre luftveisinfeksjon, er normalt ikke grunn for å utsette administrasjon av palivizumab.

Palivizumab skal gis med forsiktighet til pasienter med trombocytopeni eller annen koagulasjonsforstyrrelse.

Effekten av palivizumab administrert til pasienter som andre gangs behandling under en påfølgende RS-virusseong er ikke formelt undersøkt i en studie med dette som hensikt. Den mulige risikoen for kraftigere RS-virusinfeksjon i sesongen etter sesongen hvor pasienten ble behandlet med palivizumab er ikke endelig utelukket ved studier rettet spesielt mot dette.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Det er ikke utført formelle interaksjonsstudier med andre legemidler. I fase III IMPact-RSV-studien med premature pediatrike populasjoner med bronkopulmonal dysplasi, var andelen av pasienter i placebo- og palivizumabgruppene som fikk de vanlige barnevaksinene, influensavaksine, bronkodilatorer eller kortikosteroider den samme. Det ble ikke observert noen økning i bivirkninger blant pasienter som fikk disse stoffene.

Da det monoklonale antistoffet er spesifikt for RS-virus, forventes ikke palivizumab å interferere med immunresponsen på vaksiner.

Palivizumab kan forstyrre immunbaserte RS-virus diagnostiske tester, for eksempel noen antigenpåvisningsbaserte analyser. I tillegg hemmer palivizumab virusreplikasjon i cellekultur og kan

derfor også forstyrre virale cellekulturanalyser. Palivizumab forstyrrer ikke reverstranskriptase polymerasekjedereaksjonsbaserte analyser. Analyseforstyrrelser kan føre til falske-negative RS-virus diagnostiske testresultater. Derfor bør diagnostiske testresultater brukes sammen med kliniske funn for å veilede medisinske beslutninger.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Ikke relevant. Synagis er ikke indisert til bruk hos voksne. Det foreligger ikke data om fertilitet, graviditet og amming.

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Ikke relevant.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De mest alvorlige bivirkninger som oppstår med palivizumab er anafylaksi og andre akutte overfølsomhetsreaksjoner. Vanlige bivirkninger som oppstår med palivizumab er feber, utslett og reaksjoner på injeksjonsstedet.

##### Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkninger, både kliniske og fra laboratoriefunn, er rangert etter organklassesystem og frekvens (svært vanlige  $\geq 1/10$ ; vanlige  $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ; mindre vanlige  $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ; sjeldne  $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), i studier utført med premature pediatrike pasienter med bronkopulmonal dysplasi og pediatrike pasienter med medfødt hjertesykdom.

Bivirkningene identifisert via overvåkning etter markedsføring er frivillig rapportert fra en populasjon av ukjent størrelsesorden; det vil ikke alltid være mulig å anslå deres frekvens på en pålitelig måte eller bevisse årsakssammenheng med palivizumab. Frekvensen for disse "bivirkningene" som er presentert i tabellen nedenfor ble beregnet ved hjelp av sikkerhetsdata fra to registreringsstudier. Forekomsten av disse hendelsene i disse studiene viste ingen forskjell mellom palivizumab og placebogruppene, og hendelsene var ikke legemiddelrelaterte.

<b>Bivirkninger i kliniske studier* og rapporter etter markedsføring hos pediatrike pasienter</b>		
<b>MedDRA Organklassesystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Bivirkninger</b>
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Mindre vanlige	Trombocytopeni <sup>#</sup>
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent	Anafylaksi, anafylaktisk sjokk (dødsfall er rapportert i noen tilfeller) <sup>#</sup>
Nevrologiske sykdommer	Mindre vanlige	Konvulsjon <sup>#</sup>
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Apné <sup>#</sup>
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Utslett
	Mindre vanlige	Urtikaria <sup>#</sup>
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Feber
	Vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet

\*For fullstendig studiebeskrivelse, se pkt. 5.1 Kliniske studier

<sup>#</sup>Bivirkninger identifisert fra overvåkning etter markedsføring

##### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

##### Erfaring etter markedsføring

Alvorlige spontane bivirkninger rapportert etter markedsføring under palivizumabbehandling mellom 1998 og 2002 som dekket fire RS-virussesonger, ble vurdert. Det ble mottatt totalt 1291 alvorlige rapporter hvor palivizumab var administrert som indisert og behandlingsvarigheten var innen én sesong. Bivirkningene startet etter seks eller flere doser i kun 22 av disse rapportene (15 etter sjette dose, 6 etter syvende dose og 1 etter åttende dose). Disse bivirkningene er av samme karakter som de etter de første fem dosene.

Behandlingsregimer og bivirkninger av palivizumab ble fulgt i en gruppe på nesten 20 000 barn fra et pasientregister over "compliance" mellom 1998 og 2000. I denne gruppen fikk 1250 barn 6 injeksjoner, 183 barn fikk 7 injeksjoner og 27 barn fikk enten 8 eller 9 injeksjoner. Bivirkninger observert hos pasientene etter seks eller flere doser var av samme karakter og frekvens som de etter de første fem dosene.

I en observasjonsstudie av database etter markedsføring, ble det observert en liten økning i frekvensen av astma blant premature palivizumab mottakere, men årsakssammenheng er usikkert.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

I kliniske studier fikk tre barn en overdose på mer enn 15 mg/kg. Disse dosene var 20,25 mg/kg, 21,1 mg/kg og 22,27 mg/kg. Det ble i disse tilfellene ikke observert noen medisinske følger.

Fra perioden etter markedsføring er overdoser med doser opp til 85 mg/kg blitt rapportert, og i noen tilfeller ble bivirkninger rapportert tilsvarende de observert for 15 mg/kg dosen (se pkt. 4.8). I tilfelle overdose anbefales det at pasienten overvåkes for tegn eller symptomer på bivirkninger og at hensiktsmessig symptomatisk behandling settes i gang umiddelbart.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: immunsera og immunglobuliner, spesifikke immunglobuliner, ATC-kode: J06B B16.

Palivizumab er et humanisert IgG<sub>1κ</sub> monoklonalt antistoff rettet mot en epitop på det A antigenet settet på fusjonsproteinet til respiratorisk syncytialvirus (RS-virus). Dette humaniserte monoklonale antistoffet er sammensatt av humane (95 %) og murine (5 %) antistoffsekvenser. Det har potent nøytraliserende og fusjonshemmende aktivitet mot både RS-virus undertype A- og B-stammer.

Palivizumab serumkonsentrasjoner på ca. 30 mikrog/ml er vist å gi en 99 % reduksjon av pulmonal RS-virusreplikasjon i "cotton rat"-modellen.

#### In vitro studier på antiviral aktivitet

Den antivirale aktiviteten til palivizumab ble vurdert i en mikronøytraliserings immunoassay der økende konsentrasjon av antistoff ble inkubert med RS-virus før tilsetning av humane epitelceller HEp-2. Etter inkubasjon i 4-5 dager, ble RS-virusantigen målt ved hjelp av 'enzyme-linked immunosorbent assay' (ELISA). Nøytraliserings titer (50 % effektiv konsentrasjon [EC<sub>50</sub>]) blir uttrykt som den antistoff-konsentrasjonen som er nødvendig for å redusere deteksjon av RS-virusantigen med 50 % sammenlignet med ubehandlede virusinfiserte celler. Palivizumab utviste median EC<sub>50</sub>-verdier på 0,65 mikrog/ml (gjennomsnitt [standardavvik] = 0,75 [0,53] mikrog/ml; n = 69, variasjonsbredde 0,07 - 2,89 mikrog/ml) og 0,28 mikrog/ml (gjennomsnitt [standard avvik] = 0,35 [0,23] mikrog/ml; n

= 35, variasjonsbredde 0,03 - 0,88 mikrog/ml) mot henholdsvis RS-virus A- og RS-virus B- kliniske isolater. Flertallet av RS-virus kliniske isolater testet (n = 96) ble samlet inn fra pasienter i USA.

### Resistanse

Palivizumab binder et svært konservert område på det ekstracellulære domenet av modent RS-virus F-protein, referert til som antigen sete II eller A antigen sete, som omfatter aminosyrene 262 til 275. I en genotypisk analyse av 126 kliniske isolater fra 123 barn som sviktet immunprofylakse, viste det seg at alle RS-virusmutanter med resistens mot palivizumab (n = 8) inneholdt aminosyreforandringer i denne regionen av F- proteinet. Ingen polymorf eller ikke- polymorf sekvensvariasjoner utenfor A antigen sete på RS-virus F- protein viste seg å gjengi RS-virus resistent mot nøytralisering med palivizumab. Minst ett av de palivizumabresistensassosierte substitusjoner, N262D, K272E/Q eller S275F/L, ble identifisert i disse åtte RS-virus kliniske isolater som resulterte i en kombinert resistensassosiert mutasjonsfrekvens på 6,3 % hos disse pasientene. En gjennomgang av kliniske funn avdekket ikke en sammenheng mellom sekvensielle endringer i A antigen sete og RS-virus sykdomsalvorlighetsgrad blant barn som fikk palivizumab immunprofylakse som utviklet RS-virus nedre luftveissykdom. En analyse av 254 RS-virus kliniske isolater samlet inn fra immunprofylakse-naive pasienter viste palivizumab resistensassosiert substitusjoner hos to (en med N262D og en med S275F), som resulterte i en resistensassosiert mutasjonsfrekvens på 0,79 %.

### Immunogenisitet

Antistoff mot palivizumab ble observert hos ca. 1 % av pasientene i IMPact-RSV i løpet av første behandling. Dette var forbigående, lav titer som forsvant tross fortsatt bruk (første og andre sesong), og kunne ikke påvises hos 55 av 56 barn i andre sesong (inkludert to med titerverdier i første sesong). Immunogenisitet ble ikke undersøkt i studien hos barn med medfødt hjertesykdom. Antistoff mot palivizumab ble undersøkt i fire studier hos 4337 pasienter (barn født ved uke 35 av svangerskapet eller tidligere og alder 6 måneder eller mindre, eller alder 24 måneder eller mindre med bronkopulmonal dysplasi, eller med hemodynamisk signifikant medfødt hjertesykdom ble inkludert i disse studiene) og ble observert hos 0 % - 1,5 % av pasientene ved forskjellige studietidspunkt. Det var ingen observert sammenheng mellom tilstedeværelse av antistoff og bivirkninger. Derfor synes ikke Anti-Drug Antibody (ADA)-respons å ha klinisk relevans.

### Studier med lyofilisert palivizumab

I en placebokontrollert studie av RS-virusprofylakse (IMPact-RSV-studien) hos 1502 høyrisikobarn (1002 Synagis, 500 placebo), reduserte 5 månedlige doser på 15 mg/kg hyppigheten av RS-virusrelaterte innleggelser med 55 % ( $p < 0,001$ ). Innleggelseshyppigheten for RS-virus var 10,6 % i placebogruppen. På bakgrunn av dette er den absolutte risikoreduksjon 5,8 %, hvilket betyr at antallet barn som må behandles for å forhindre én innleggelse er 17. Alvorlighetsgraden av RSV-sykdom hos barn innlagt til tross for profylakse med palivizumab, angitt som dager på intensivavdeling pr. 100 barn og dager i respirator pr. 100 barn, ble ikke påvirket.

Totalt 222 barn deltok i to separate studier for undersøkelse av sikkerheten til palivizumab administrert i to påfølgende RS-virus sesonger. Ett hundre og tre (103) barn fikk månedlige injeksjoner med palivizumab for første gang, og 119 barn fikk palivizumab i to påfølgende sesonger. Det ble ikke observert forskjeller i immunogenisitet mellom gruppene i noen av studiene. Da effekten av palivizumab gitt til pasienter som andre gangs behandling i en påfølgende RSV-sesong ikke er formelt undersøkt i en studie med dette som hensikt, er imidlertid relevansen av disse data vedrørende sikkerhet ikke kjent.

I en åpen prospektiv studie designet for å undersøke farmakokinetikk, sikkerhet og immunogenisitet etter administrasjon av 7 doser med palivizumab i samme RSV-sesong, indikerte farmakokinetikkdata at tilstrekkelige gjennomsnittlige palivizumabnivåer ble oppnådd hos alle de 18 inkluderte barna. Hos ett barn ble det etter andre dose med palivizumab observert forbigående, lave nivåer av antipalivizumab-antistoff som falt til upåviselige nivåer ved femte og syvende dose.

I en placebokontrollert studie med 1287 pasienter  $\leq$  24 måneder gamle med medfødt hjertesykdom som er av hemodynamisk betydning (639 Synagis, 648 placebo), reduserte 5 månedlige doser på 15 mg/kg Synagis forekomsten av RS-virusinnleggelser med 45 % ( $p = 0,003$ ) (medfødt

hjertesykdomstudie). Cyanotiske og acyanotiske pasienter var likt fordelt i gruppene. Andelen RS-virusinnleggelser var 9,7 % i placebogruppen og 5,3 % i Synagis-gruppen. Sekundære effektendepunkter viste signifikante reduksjoner i Synagis-gruppen sammenlignet med placebo i antall dager med RS-virusinnleggelser (56 % reduksjon,  $p = 0,003$ ) og RS-virusdager med økt oksygenforbruk (73 % reduksjon,  $p = 0,014$ ) per 100 barn.

En retrospektiv observasjonsstudie, utført hos barn med medfødt hjertesykdom som er av hemodynamisk betydning (hemodynamically significant congenital heart disease, HSCHD), sammenlignet forekomsten av primære alvorlige bivirkninger (primary serious adverse events, PSAE: infeksjon, arytni og dødsfall) mellom de som fikk (1009) og de som ikke fikk (1009) profylakse med Synagis, tilpasset med alder, typer kardiales lesjoner og før korrigerende kirurgi. Forekomsten av arytni- og dødsfall-PSAEer var like hos barn som fikk og barn som ikke fikk profylakse. Forekomsten av infeksjon-PSAEer var lavere hos barn som fikk profylakse sammenlignet med barn som ikke fikk profylakse. Resultatene fra studien indikerer ingen økt risiko for alvorlig infeksjon, alvorlig arytni eller dødsfall hos barn med HSCHD assosiert med profylakse med Synagis sammenlignet med barn som ikke fikk profylakse.

### Studier med flytende palivizumab

To kliniske studier ble utført for direkte å sammenligne flytende og lyofiliserte formuleringer av palivizumab. I den første studien fikk alle 153 premature spebarn begge formuleringer i ulike sekvenser. I den andre studien fikk 211 og 202 premature spebarn eller barn med kronisk lungesykdom henholdsvis flytende og lyofilisert palivizumab. I ytterligere to studier ble flytende palivizumab brukt som en aktiv kontroll (3918 pediatriske pasienter) for å evaluere et eksperimentelt monoklonalt antistoff som profylakse mot alvorlig RS-virus sykdom hos premature spedbarn eller barn med BPD eller hemodynamisk signifikant CHD (se nedenfor for flere detaljer om disse to studiene). Bivirkningsfrekvensen og -mønsteret, seponering av studiemedisin på grunn av uønskede hendelser, og antall dødsfall rapportert i disse kliniske studiene var i samsvar med det som ble observert under de kliniske utviklingsprogrammene for lyofilisert formulering. Ingen dødsfall ble vurdert som relatert til palivizumab og ingen nye bivirkninger ble identifisert i disse studiene.

Premature spedbarn og barn med kronisk lungesykdom hos premature (CLDP): denne studien utført ved 347 sentre i Nord-Amerika, EU og 10 andre land, undersøkte pasienter mindre enn eller lik 24 måneders alder med CLDP og pasienter født prematurt (før eller ved 35 svangerskapsuke), som var mindre enn eller lik 6 måneders alder ved studiestart. Pasienter med hemodynamisk signifikant medfødt hjertesykdom ble ekskludert for innrulling i denne studien og ble undersøkt i en egen studie. I denne studien ble pasientene randomisert til å få fem månedlige injeksjoner av 15 mg/kg med flytende palivizumab ( $n = 3306$ ) brukt som aktiv kontroll for et eksperimentelt monoklonalt antistoff ( $n = 3329$ ). Pasientene ble fulgt for sikkerhet og effekt i 150 dager. Nittiåtte prosent av alle pasientene som fikk palivizumab fullførte studien og 97 % fikk alle fem injeksjonene. Det primære endepunktet var forekomst av RS-virus sykehusinnleggelser. RS-virus sykehusinnleggelser oppstod hos 62 av 3306 (1,9 %) pasienter i palivizumabgruppen. Frekvensen for RS-virus sykehusinnleggelser observert hos pasienter innrullert med diagnosen CLDP var 28/723 (3,9 %) og hos pasienter innrullert med diagnosen prematur uten CLDP var 34/2583 (1,3 %).

CHD Studie 2: denne studien utført ved 162 sentre i Nord-Amerika, EU og fire andre land over to RS-virus sesonger, undersøkte pasienter mindre enn eller lik 24 måneders alder med hemodynamisk signifikant medfødt hjertesykdom (CHD). I denne studien ble pasientene randomisert til å få fem månedlige injeksjoner av 15 mg/kg av flytende palivizumab ( $n = 612$ ) brukt som aktiv kontroll for et eksperimentelt monoklonalt antistoff ( $n = 624$ ). Pasientene ble stratifisert etter hjerteskaade (cyanotisk vs. andre) og fulgt for sikkerhet og effekt i 150 dager. Nittisju prosent av alle pasienter som fikk palivizumab fullførte studien og 95 % fikk alle fem injeksjonene. Det primære endepunktet var en oppsummering av bivirkninger og alvorlige uønskede hendelser, og det sekundære endepunktet var forekomsten av RS-virus sykehusinnleggelser. Forekomsten av RS-virus sykehusinnleggelser var 16 av 612 (2,6 %) i palivizumabgruppen.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Lyofilisert formulering av palivizumab

I studier med voksne frivillige forsøkspersoner hadde palivizumab en farmakokinetisk profil tilsvarende humant IgG<sub>1</sub>-antistoff med hensyn til distribusjonsvolum (gjennomsnittlig 57 ml/kg) og halveringstid (gjennomsnittlig 18 dager). I profylaktiske studier med premature pediatriske populasjoner med bronkopulmonal dysplasi var den gjennomsnittlige halveringstiden til palivizumab 20 dager, og månedlige intramuskulære doser på 15 mg/kg ga gjennomsnittlige laveste serumkonsentrasjoner av virkestoffet etter 30 dager på ca. 40 mikrog/ml etter den første injeksjonen, ca. 60 mikrog/ml etter den andre injeksjonen og ca. 70 mikrog/ml etter den tredje og fjerde injeksjonen. I medfødt hjertesykdomstudien ga månedlige intramuskulære doser på 15 mg/kg gjennomsnittlige laveste serumkonsentrasjoner av virkestoffet etter 30 dager på ca. 55 mikrog/ml etter første injeksjon og ca. 90 mikrog/ml etter den fjerde injeksjonen.

Blant 139 barn i medfødt hjertesykdomstudien som fikk palivizumab og hadde koronar-pulmonal-bypass og tilgjengelige parvise serumprøver, var den gjennomsnittlige serumkonsentrasjonen av palivizumab ca. 100 mikrog/ml før hjerte-bypass og falt til ca. 40 mikrog/ml etter bypass.

### Flytende formulering av palivizumab

Farmakokinetikk og sikkerhet av flytende palivizumab og lyofilisert palivizumab formulering, etter 15 mg/kg intramuskulær administrering, ble sammenlignet i en crossover-studie hos 153 spedbarn mindre enn eller lik 6 måneder gamle med en prematur historie (mindre enn eller lik 35 svangerskapsuker). Resultatene fra denne studien indikerte at bunnserumkonsentrasjoner av palivizumab var lik mellom den flytende og lyofiliserte formuleringen, og bioekvivalens mellom den flytende og lyofiliserte formuleringen ble demonstrert.

## 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Enkeltdose toksikologistudier er gjennomført med cynomolgus-aper (maksimal dose 30 mg/kg), kaniner (maksimal dose 50 mg/kg) og rotter (maksimal dose 840 mg/kg). Det ble ikke gjort signifikante funn.

Studier utført med gnagere ga ingen holdepunkter for økning av RS-virusreplikasjon eller RS-virusindusert patologi eller dannelse av "virus escape"-mutanter i nærvær av palivizumab ved de valgte forsøksbetingelser.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Histidin  
Glysin  
Vann til injeksjonsvæsker

### 6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler.

### 6.3 Holdbarhet

3 år.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C).  
Skal ikke fryses.



Oppbevar hetteglasset i kartongen for å beskytte mot lys.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Hetteglass til engangsbruk: 3 ml kapasitet, klart, fargeløst hetteglass type I glass med en propp av klorobutyl og en forsegling til avrivning, som inneholder enten 0,5 ml eller 1 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Pakningsstørrelse på 1.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Bland ikke palivizumab flytende og lyofilisert formulering.

Fortynn ikke legemidlet.

Rist ikke hetteglasset.

Både 0,5 ml og 1 ml hetteglass inneholder et overskudd som tillater opptrekking av henholdsvis 50 mg eller 100 mg.

For administrering: fjern klaffen til korken på hetteglasset og rengjør gummiproppen med 70 % etanol eller tilsvarende. Stikk sprøytenålen inn i hetteglasset og trekk opp i sprøyten det passende volum av oppløsningen.

Palivizumab injeksjonsvæske, oppløsning inneholder ikke konserveringsmiddel, er til engangsbruk og skal gis rett etter at dosen er opptrukket i sprøyten.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 13.August 1999  
Dato for siste fornyelse: 13.August 2009

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK AKTIVT (AKTIVE) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

**A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK AKTIVT (AKTIVE) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk aktivt virkestoff

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

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

**C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er oppført i URD-listen (Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) i direktiv 2001/83 og enhver påfølgende oppdatering publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

**D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

## OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Synagis 50 mg, kartong

### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Synagis 50 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning  
palivizumab

### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 50 mg palivizumab, som gir 100 mg/ml palivizumab etter rekonstituering som anbefalt.

### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også histidin, glysin og mannitol.

### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Innhold:

1 hetteglass Synagis 50 mg.

1 ampulle 1 ml vann til injeksjonsvæsker.

### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Rekonstitueres **langsomt** med 0,6 ml vann til injeksjonsvæsker.

Rotér hetteglasset forsiktig. **Skal ikke ristes**. Skal stå i 20 minutter.

Skal brukes innen 3 timer etter tilberedning.

Intramuskulær bruk.

Til engangsbruk.

### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

### 8. UTLØPSDATO

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**Oppbevares i kjøleskap.**

**Skal ikke fryses.**

Oppbevar hetteglasset i kartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/99/117/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

Synagis 50 mg, hetteglass

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Synagis 50 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning  
palivizumab  
i.m.

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AbbVie (som logo)

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

50 mg

**6. ANNET**



**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

Synagis 100 mg, kartong

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Synagis 100 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning  
palivizumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass inneholder 100 mg palivizumab, som gir 100 mg/ml palivizumab etter rekonstituering som anbefalt.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også histidin, glysin og mannitol.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Innhold:

1 hetteglass Synagis 100 mg.

1 ampulle 1 ml vann til injeksjonsvæsker.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Rekonstitueres **langsomt** med 1,0 ml vann til injeksjonsvæsker.

Rotér hetteglasset forsiktig. **Skal ikke ristes**. Skal stå i 20 minutter.

Skal brukes innen 3 timer etter tilberedning.

Intramuskulær bruk.

Til engangsbruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**Oppbevares i kjøleskap.**

**Skal ikke fryses.**

Oppbevar hetteglasset i kartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/99/117/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

Synagis 100 mg, hetteglass

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Synagis 100 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning  
palivizumab  
i.m.

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN E**

AbbVie (som logo

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

100 mg

**6. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

Synagis, vann til injeksjonsvæsker, ampulle

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Oppløsningsmiddel for Synagis

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AbbVie (som logo)

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

1 ml vann til injeksjonsvæsker

**6. ANNET**

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Kartong for 0,5 ml hetteglass  
Kartong for 1,0 ml hetteglass

### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Synagis 100 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning  
palivizumab

### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert 0,5 ml hetteglass inneholder 50 mg palivizumab.  
Hvert 1 ml hetteglass inneholder 100 mg palivizumab.

### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: histidin, glysin og vann til injeksjonsvæsker.

### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning  
50 mg/0,5 ml  
100 mg/1 ml

### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

**Skal ikke ristes.**

Intramuskulær bruk.

Til engangsbruk.

### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

### 8. UTLØPSDATO

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i kartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/99/117/003

EU/1/99/117/004

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC

SN

NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

Synagis 100 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning 0,5 ml hetteglass  
Synagis 100 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning 1,0 ml hetteglass

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Synagis 100 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning  
palivizumab  
i.m.

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AbbVie (som logo)

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

50 mg/0,5 ml  
100 mg/1 ml

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**



## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Synagis 50 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning**

Virkestoff: palivizumab

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før barnet ditt blir gitt dette legemidlet da det inneholder viktig informasjon for deg og barnet ditt.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker at barnet ditt har bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om**

1. Hva Synagis er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før barnet ditt får Synagis
3. Hvordan barnet ditt blir gitt Synagis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Synagis
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Synagis er og hva det brukes mot**

Synagis inneholder virkestoffet palivizumab som er et antistoff som virker spesielt mot et virus kalt respiratorisk syncytialvirus, RS-virus.

Barnet ditt har høy risiko for å få en sykdom forårsaket av et virus kalt respiratorisk syncytialvirus (RS-virus).

Barn som er mer sannsynlig for å få alvorlig RS-virus sykdom (høyrisiko-barn) inkluderer barn født prematurt (35.svangerskapsuke eller før) eller barn født med visse hjerte- eller lungeproblemer.

Synagis er et legemiddel som kan bidra til å beskytte barnet ditt mot å få alvorlig RS-virus sykdom.

#### **2. Hva du må vite før barnet ditt får Synagis**

##### **Barnet ditt bør ikke få Synagis**

Dersom han/hun er allergisk overfor palivizumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Tegn og symptomer på en alvorlig allergisk reaksjon kan være:

- alvorlig utslett, elveblest eller kløe i huden
- hevelse i leppe, tunge eller ansikt
- tetning av hals, svelgeproblemer
- vanskelig, rask eller uregelmessig åndedrett
- blåaktig farge på hud, lepper eller under negler
- muskelsvakhet eller muskelslapphet
- blodtrykksfall
- passivitet

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Vis forsiktighet ved bruk av Synagis

- dersom barnet ditt er syk. Informer legen din dersom barnet ditt er syk, da bruk av Synagis eventuelt må utsettes.
- dersom barnet ditt har en blødningsforstyrrelse, da Synagis vanligvis sprøytes inn i låret.

## Andre legemidler og Synagis

Det er ikke kjent at Synagis reagerer med andre legemidler, men før start av Synagis bør du likevel informere legen din om alle legemidler barnet ditt får for øyeblikket.

### 3. Hvordan barnet ditt blir gitt Synagis

*Hvor ofte vil Synagis bli gitt til barnet ditt?*

Synagis vil bli gitt til barnet ditt i en dose på 15 mg/kg kroppsvekt én gang i måneden så lenge risikoen for RS-virusinfeksjon er til stede. For å beskytte barnet ditt best mulig er det nødvendig å følge legens anvisninger vedrørende nye besøk for å få ytterligere doser med Synagis.

Dersom barnet ditt skal gjennomgå hjerteoperasjon ("bypass"-operasjon), kan hun eller han få en ekstra dose Synagis etter operasjonen. Deretter kan barnet ditt gå tilbake til den opprinnelige injeksjonsrutinen.

*Hvordan vil barnet ditt få Synagis?*

Synagis gis til barnet ditt via injeksjon i en muskel, oftest på yttersiden av låret.

*Hva skal du gjøre hvis barnet ditt går glipp av en injeksjon med Synagis?*

Hvis barnet ditt går glipp av en injeksjon, skal du kontakte legen din så raskt som mulig. Hver injeksjon med Synagis kan kun beskytte barnet ditt i en måned før det er behov for en ny injeksjon.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik som barnets lege eller apotek har fortalt deg. Spør lege eller apotek dersom du ikke er sikker på hvordan dette legemidlet skal gis til barnet ditt.

### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

*Synagis kan forårsake alvorlige bivirkninger som:*

- alvorlige allergiske reaksjoner; slike reaksjoner kan være livstruende eller dødelige (se "Barnet ditt bør ikke få Synagis" for en liste over tegn og symptomer),
- uvanlige blåmerker eller grupper med små røde flekker på huden.

Ring legen eller skaff medisinsk hjelp umiddelbart dersom barnet ditt har noen av de alvorlige bivirkningene ovenfor etter å ha fått en dose av Synagis.

#### Andre bivirkninger

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- utslett
- feber

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):

- smerter, rødhet eller hevelse på injeksjonsstedet
- en pause i åndedrettet eller annet pustebesvær

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer):

- anfall
- elveblest

#### Melding av bivirkninger

Kontakt ditt barns lege eller apotek dersom barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger

direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Synagis

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2°C-8°C).

Brukes innen tre timer etter rekonstituering.

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i kartongen for å beskytte mot lys.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Synagis

- Virkestoff er palivizumab. 50 mg per hetteglass som gir 100 mg/ml palivizumab etter rekonstitusjon som anbefalt.
- Hjelpesoffer er, - for pulveret: histidin, glysin og mannitol.  
- for oppløsningsmidlet: vann til injeksjonsvæsker.

### Hvordan Synagis ser ut og innhold i pakningen

Synagis er tilgjengelig som pulver og oppløsningsvæske til injeksjonsvæske (50 mg pulver i hetteglass) + 1 ml oppløsningsvæske i ampulle – 1 pakningsstørrelse.

Synagis er hvitt til «off-white» kake.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

### Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

### België/Belgique/Belgien

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

### България

АБВи ЕООД  
Тел.: +359 2 90 30 430

### Lietuva

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

### Luxembourg/Luxemburg

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal  
Tel: +372623 1011

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

**Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel.:+36 1 455 8600

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

AbbVie Ltd  
Tel: +44 (0)1628 561090

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

For å lytte til eller be om en kopi av dette pakningsvedlegget på storskrift eller lyd kan du kontakte den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

<-----  
Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

### **Instruksjon til helsepersonell**

Det 50 mg hetteglasset inneholder et overskudd som tillater opptrekking av 50 mg når det er rekonstituert dersom instruksjonene beskrevet nedenfor følges.

For rekonstituering: fjern klaffen til korken på hetteglasset og rengjør gummiproppen med 70 % etanol eller tilsvarende.

0,6 ml vann til injeksjonsvæsker tilsettes langsomt langs innsiden av hetteglasset for å begrense skumdannelse. Når vannet er tilsatt, hold hetteglasset litt skrått og rotér det forsiktig i 30 sekunder.

Rist ikke hetteglasset.

Palivizumab oppløsning skal stå ved romtemperatur i minst 20 minutter til oppløsningen blir klar. Palivizumab oppløsning inneholder ikke konserveringsmiddel og må gis innen 3 timer etter tilberedning. Hetteglass til engangsbruk. Restoppløsning skal kastes etter bruk.

Når produktet er rekonstituert som anbefalt, er den endelige konsentrasjonen 100 mg/ml.

Palivizumab oppløsning bør ikke blandes med andre legemidler eller væsker enn vann til injeksjonsvæsker.

Palivizumab gis én gang i måneden intramuskulært, helst anterolateralt i låret. Glutalmuskelen bør ikke brukes rutinemessig som injeksjonssted på grunn av risiko for skade på isjiasnerven. Injeksjonen skal gis ved bruk av standard aseptisk teknikk. Injeksjonsvolum over 1 ml bør fordeles på flere doser.

Når palivizumab 100 mg/ml brukes: volum (vist i ml) av palivizumab som skal administreres med intervaller på en gang pr. måned = [pasientvekt i kg] multiplisert med 0,15.

For eksempel, for et barn med en kroppsvekt på 3 kg blir utregningen:

$(3 \times 0,15) \text{ ml} = 0,45 \text{ ml palivizumab pr. måned.}$

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Synagis 100 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning**

Virkestoff: palivizumab

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før barnet ditt blir gitt dette legemidlet da det inneholder viktig informasjon for deg og barnet ditt.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker at barnet ditt har bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om**

1. Hva Synagis er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før barnet ditt får Synagis
3. Hvordan barnet ditt blir gitt Synagis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Synagis
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Synagis er og hva det brukes mot**

Synagis inneholder virkestoffet palivizumab som er et antistoff som virker spesielt mot et virus kalt respiratorisk syncytialvirus, RS-virus.

Barnet ditt har høy risiko for å få en sykdom forårsaket av et virus kalt respiratorisk syncytialvirus (RS-virus).

Barn som er mer sannsynlig for å få alvorlig RS-virus sykdom (høyrisiko-barn) inkluderer barn født prematurt (35.svangerskapsuke eller før) eller barn født med visse hjerte- eller lungeproblemer.

Synagis er et legemiddel som kan bidra til å beskytte barnet ditt mot å få alvorlig RS-virus sykdom.

#### **2. Hva du må vite før barnet ditt får Synagis**

##### **Barnet ditt bør ikke få Synagis**

Dersom han/hun er allergisk overfor palivizumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Tegn og symptomer på en alvorlig allergisk reaksjon kan være:

- alvorlig utslett, elveblest eller kløe i huden
- hevelse i leppe, tunge eller ansikt
- tetning av hals, svelgeproblemer
- vanskelig, rask eller uregelmessig åndedrett
- blåaktig farge på hud, lepper eller under negler
- muskelsvakhet eller muskelslapphet
- blodtrykksfall
- passivitet

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Vis forsiktighet ved bruk av Synagis

- dersom barnet ditt er syk. Informer legen din dersom barnet ditt er syk, da bruk av Synagis eventuelt må utsettes.
- dersom barnet ditt har en blødningsforstyrrelse, da Synagis vanligvis sprøytes inn i låret.

## Andre legemidler og Synagis

Det er ikke kjent at Synagis reagerer med andre legemidler, men før start av Synagis bør du likevel informere legen din om alle legemidler barnet ditt får for øyeblikket.

### 3. Hvordan barnet ditt blir gitt Synagis

*Hvor ofte vil Synagis bli gitt til barnet ditt?*

Synagis vil bli gitt til barnet ditt i en dose på 15 mg/kg kroppsvekt én gang i måneden så lenge risikoen for RS-virusinfeksjon er til stede. For å beskytte barnet ditt best mulig er det nødvendig å følge legens anvisninger vedrørende nye besøk for å få ytterligere doser med Synagis.

Dersom barnet ditt skal gjennomgå hjerteoperasjon ("bypass"-operasjon), kan hun eller han få en ekstra dose Synagis etter operasjonen. Deretter kan barnet ditt gå tilbake til den opprinnelige injeksjonsrutinen.

*Hvordan vil barnet ditt få Synagis?*

Synagis gis til barnet ditt via injeksjon i en muskel, oftest på yttersiden av låret.

*Hva skal du gjøre hvis barnet ditt går glipp av en injeksjon med Synagis?*

Hvis barnet ditt har gått glipp av en injeksjon, skal du kontakte legen din så raskt som mulig. Hver injeksjon med Synagis kan kun beskytte barnet ditt i en måned før det er behov for en ny injeksjon.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik som barnets lege eller apotek har fortalt deg. Spør lege eller apotek dersom du ikke er sikker på hvordan dette legemidlet skal gis til barnet ditt.

### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

*Synagis kan forårsake alvorlige bivirkninger som:*

- alvorlige allergiske reaksjoner; slike reaksjoner kan være livstruende eller dødelige (se "Barnet ditt bør ikke få Synagis" for en liste over tegn og symptomer),
- uvanlige blåmerker eller grupper med små røde flekker på huden.

Ring legen eller skaff medisinsk hjelp umiddelbart dersom barnet ditt har noen av de alvorlige bivirkningene ovenfor etter å ha fått en dose av Synagis.

#### Andre bivirkninger

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- utslett
- feber

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):

- smerter, rødhet eller hevelse på injeksjonsstedet
- en pause i åndedrettet eller annet pustebesvær

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer):

- anfall
- elveblest

#### Melding av bivirkninger

Kontakt ditt barns lege eller apotek dersom barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger

direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Synagis

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2°C-8°C).

Brukes innen tre timer etter rekonstituering.

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i kartongen for å beskytte mot lys.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Synagis

- Virkestoff er palivizumab. 100 mg per hetteglass som gir 100 mg/ml palivizumab etter rekonstitusjon som anbefalt.
- Hjelpetoffer er, - for pulveret: histidin, glysin og mannitol.  
- for oppløsningsmidlet: vann til injeksjonsvæsker.

### Hvordan Synagis ser ut og innhold i pakningen

Synagis er tilgjengelig som pulver og oppløsningsvæske til injeksjonsvæske (100 mg pulver i hetteglass) + 1 ml oppløsningsvæske i ampulle – 1 pakningsstørrelse.

Synagis er hvitt til «off-white» kake.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland  
**Tilvirker**

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

### **België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

### **България**

АБВи ЕООД  
Тел.:+359 2 90 30 430

### **Česká republika**

### **Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Magyarország**



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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal  
Tel: +372 623 1011

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

AbbVie Kft.  
Tel.:+36 1 455 8600

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

AbbVie Ltd  
Tel: +44 (0)1628 561090

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

For å lytte til eller be om en kopi av dette pakningsvedlegget på storskrift eller lyd kan du kontakte den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

<-----  
Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

### **Instruksjon til helsepersonell**

Det 100 mg hetteglasset inneholder et overskudd som tillater opptrekking av 100 mg når det er rekonstituert dersom instruksjonene beskrevet nedenfor følges.

For rekonstituering: fjern klaffen til korken på hetteglasset og rengjør gummiproppen med 70 % etanol eller tilsvarende.

1,0 ml vann til injeksjonsvæsker tilsettes langsomt langs innsiden av hetteglasset for å begrense skumdannelse. Når vannet er tilsatt, hold hetteglasset litt skrått og rotér det forsiktig i 30 sekunder.

Rist ikke hetteglasset.

Palivizumab oppløsning skal stå ved romtemperatur i minst 20 minutter til oppløsningen blir klar. Palivizumab oppløsning inneholder ikke konserveringsmiddel og må gis innen 3 timer etter tilberedning. Hetteglass til engangsbruk. Restoppløsning skal kastes etter bruk.

Når produktet er rekonstituert som anbefalt, er den endelige konsentrasjonen 100 mg/ml.

Palivizumab oppløsning bør ikke blandes med andre legemidler eller væsker enn vann til injeksjonsvæsker.

Palivizumab gis én gang i måneden intramuskulært, helst anterolateralt i låret. Glutalmuskelen bør ikke brukes rutinemessig som injeksjonssted på grunn av risiko for skade på isjiasnerven. Injeksjonen skal gis ved bruk av standard aseptisk teknikk. Injeksjonsvolum over 1 ml bør fordeles på flere doser.

Når palivizumab 100 mg/ml brukes; volum (vist i ml) av palivizumab som skal administreres med intervaller på en gang pr. måned = [pasientvekt i kg] multiplisert med 0,15.

For eksempel, for et barn med en kroppsvekt på 3 kg blir utregningen:

$(3 \times 0,15) \text{ ml} = 0,45 \text{ ml palivizumab pr. måned.}$

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Synagis 100 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning**

Virkestoff: palivizumab

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før barnet ditt blir gitt dette legemidlet da det inneholder viktig informasjon for deg og barnet ditt.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker at barnet ditt har bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om**

1. Hva Synagis er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før barnet ditt får Synagis
3. Hvordan barnet ditt blir gitt Synagis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Synagis
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Synagis er og hva det brukes mot**

Synagis inneholder virkestoffet palivizumab som er et antistoff som virker spesielt mot et virus kalt respiratorisk syncytialvirus, RS-virus.

Barnet ditt har høy risiko for å få en sykdom forårsaket av et virus kalt respiratorisk syncytialvirus (RS-virus).

Barn som er mer sannsynlig for å få alvorlig RS-virus sykdom (høyrisiko-barn) inkluderer barn født prematurt (35.svangerskapsuke eller før) eller barn født med visse hjerte- eller lungeproblemer.

Synagis er et legemiddel som kan bidra til å beskytte barnet ditt mot å få alvorlig RS-virus sykdom.

#### **2. Hva du må vite før barnet ditt får Synagis**

##### **Barnet ditt bør ikke få Synagis**

Dersom han/hun er allergisk overfor palivizumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Tegn og symptomer på en alvorlig allergisk reaksjon kan være:

- alvorlig utslett, elveblest eller kløe i huden
- hevelse i leppe, tunge eller ansikt
- tetning av hals, svelgeproblemer
- vanskelig, rask eller uregelmessig åndedrett
- blåaktig farge på hud, lepper eller under negler
- muskelsvakhet eller muskelslapphet
- blodtrykksfall
- passivitet

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Vis forsiktighet ved bruk av Synagis

- dersom barnet ditt er syk. Informer legen din dersom barnet ditt er syk, da bruk av Synagis eventuelt må utsettes.
- dersom barnet ditt har en blødningsforstyrrelse, da Synagis vanligvis sprøytes inn i låret.

## Andre legemidler og Synagis

Det er ikke kjent at Synagis reagerer med andre legemidler, men før start av Synagis bør du likevel informere legen din om alle legemidler barnet ditt får for øyeblikket.

### 3. Hvordan barnet ditt blir gitt Synagis

*Hvor ofte vil Synagis bli gitt til barnet ditt?*

Synagis vil bli gitt til barnet ditt i en dose på 15 mg/kg kroppsvekt én gang i måneden så lenge risikoen for RS-virusinfeksjon er til stede. For å beskytte barnet ditt best mulig er det nødvendig å følge legens anvisninger vedrørende nye besøk for å få ytterligere doser med Synagis.

Dersom barnet ditt skal gjennomgå hjerteoperasjon ("bypass"-operasjon), kan hun eller han få en ekstra dose Synagis etter operasjonen. Deretter kan barnet ditt gå tilbake til den opprinnelige injeksjonsrutinen.

*Hvordan vil barnet ditt få Synagis?*

Synagis gis til barnet ditt via injeksjon i en muskel, oftest på yttersiden av låret.

*Hva skal du gjøre hvis barnet ditt går glipp av en injeksjon med Synagis?*

Hvis barnet ditt går glipp av en injeksjon, skal du kontakte legen din så raskt som mulig. Hver injeksjon med Synagis kan kun beskytte barnet ditt i en måned før det er behov for en ny injeksjon.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik som barnets lege eller apotek har fortalt deg. Spør lege eller apotek dersom du ikke er sikker på hvordan dette legemidlet skal gis til barnet ditt.

### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

*Synagis kan forårsake alvorlige bivirkninger som:*

- alvorlige allergiske reaksjoner; slike reaksjoner kan være livstruende eller dødelige (se "Barnet ditt bør ikke få Synagis" for en liste over tegn og symptomer),
- uvanlige blåmerker eller grupper med små røde flekker på huden.

Ring legen eller skaff medisinsk hjelp umiddelbart dersom barnet ditt har noen av de alvorlige bivirkningene ovenfor etter å ha fått en dose av Synagis.

#### Andre bivirkninger

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- utslett
- feber

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):

- smerter, rødhet eller hevelse på injeksjonsstedet
- en pause i åndedrettet eller annet pustebesvær

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer):

- anfall
- elveblest

#### Melding av bivirkninger

Kontakt ditt barns lege eller apotek dersom barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger

direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Synagis

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2°C-8°C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i kartongen for å beskytte mot lys.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Synagis

- Virkestoff er palivizumab. 1 ml Synagis injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 100 mg palivizumab.
- Hvert 0,5 ml hetteglass inneholder 50 mg palivizumab.
- Hvert 1 ml hetteglass inneholder 100 mg palivizumab.
- Andre innholdsstoffer er histidin, glysin og vann til injeksjonsvæsker.

### Hvordan Synagis ser ut og innholdet i pakningen

Synagis injeksjonsvæske, oppløsning er en klar eller svakt blakket løsning tilgjengelig i hetteglass på enten 0,5 ml eller 1 ml.

Pakningsstørrelse på 1.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Tyskland

### Tilvirker

AbbVie S.r.l.

04011 Campoverde di Aprilia (LT)

Italia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

### België/Belgique/Belgien

AbbVie SA

Tél/Tel: +32 10 477811

### България

АБВи ЕООД

Тел.: +359 2 90 30 430

### Lietuva

AbbVie UAB

Tel: +370 5 205 3023

### Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 10 477811

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal  
Tel: +372 623 1011

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

**Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel.:+36 1 455 8600

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

AbbVie Ltd  
Tel: +44 (0)1628 561090

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

For å lytte til eller be om en kopi av dette pakningsvedlegget på storskrift eller lyd kan du kontakte den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

<-----

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

### **Instruksjon til helsepersonell**

Palivizumab skal ikke blandes med andre legemidler eller fortynningsmidler.

Både 0,5 ml og 1 ml hetteglass inneholder et overskudd som tillater opptrekking av henholdsvis 50 mg eller 100 mg.

Fortynn ikke legemidlet.

Rist ikke hetteglasset.

For administrering: fjern klaffen til korken på hetteglasset og rengjør gummiproppen med 70 % etanol eller tilsvarende. Stikk sprøytenålen inn i hetteglasset og trekk opp i sprøyten det passende volumet av oppløsningen. Palivizumab injeksjonsvæske, oppløsning inneholder ikke konserveringsmiddel, er til engangsbruk og skal gis rett etter at dosen er opptrukket i sprøyten.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Palivizumab gis én gang i måneden intramuskulært, helst anterolateralt i låret. Glutalmuskelen bør ikke brukes rutinemessig som injeksjonssted på grunn av risiko for skade på isjiasnerven. Injeksjonen skal gis ved bruk av standard aseptisk teknikk. Injeksjonsvolum over 1 ml bør fordeles på flere doser.

Når palivizumab 100 mg/ml brukes, er volumet (vist i ml) av palivizumab som skal administreres med intervaller på en gang pr. måned = [pasientvekt i kg] multiplisert med 0,15.

For eksempel, for et barn med en kroppsvekt på 3 kg blir utregningen:

$(3 \times 0,15) \text{ ml} = 0,45 \text{ ml}$  palivizumab pr. måned.