

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Synagis 50 mg/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning.
Synagis 100 mg/1 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 Indikasjon(er)

Synagis er indisert til forebygging av alvorlige nedre luftveisinfeksjoner som krever sykehusinnleggelse, forårsaket av respiratorisk syncytialt 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 RS-virusseongen.
- 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-virusseongen starter. Påfølgende doser bør gis hver måned gjennom hele RS-virusseongen. Effekten av palivizumab ved andre doser enn 15 mg/kg, eller ved annen dosering enn månedlig i hele RS-virusseongen, 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 pkt. 4.8 og 5.1), fordelen med hensyn til beskyttelse utover 5 doser er derfor ikke fastslått.

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 om 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

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

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 behandlingssekvens 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 $\geq 1/10000$ 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 kliniske registreringsstudier. Forekomsten av disse hendelsene i disse studiene viste ingen forskjell mellom palivizumab og placebogruppene, og hendelsene var ikke legemiddelrelaterte.

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

*For fullstendig studiebeskrivelse, se pkt. 5.1 Kliniske studier

#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 spedbarn fra et pasientregister over "compliance" mellom 1998 og 2000. I denne gruppen fikk 1250 spedbarn 6 injeksjoner, 183 spedbarn fikk 7 injeksjoner og 27 spedbarn 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: immunsæra og immunglobuliner, antivirale monoklonale antistoffer, ATC-kode: J06BD01.

Palivizumab er et humanisert IgG_{1κ} monoklonalt antistoff rettet mot en epitop på det A antigenet settet på fusjonsproteinet til respiratorisk syncytialt 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 bomullssrotte-modellen.

In vitro studier på antiviral aktivitet

Den antivirale aktiviteten til palivizumab ble vurdert i et mikronøytraliserende 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 titre (50 % effektiv konsentrasjon [EC₅₀]) 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 EC₅₀-verdier på 0,65 mikrog/ml (gjennomsnitt [standardavvik] = 0,75 [0,53] mikrog/ml; n = 69, variasjon 0,07 - 2,89 mikrog/ml) og 0,28 mikrog/ml (gjennomsnitt [standard avvik] = 0,35 [0,23] mikrog/ml; n = 35, variasjon 0,03 - 0,88 mikrog/ml) mot henholdsvis RS-virus A- og RS-virus B- kliniske kulturer. Flertallet av RS-virus kliniske kulturer som ble testet (n = 96) ble samlet inn fra pasienter i USA.

Resistens

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 kulturer 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 polymorfe eller ikke- polymorfe 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 substitusjonene, N262D, K272E/Q eller S275F/L, ble identifisert i disse åtte RS-virus kliniske kulturer 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 kulturer samlet inn fra immunprofylakse-naive pasienter viste palivizumab resistensassosierte 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 den første behandlingssekvensen. 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 sykehusinnleggelses med 55 % (p = <0,001). Innleggeshyppigheten for RS-virus var 10,6 % i placebogruppen. På bakgrunn av dette er den absolute risikoreduksjon 5,8 %, hvilket betyr at antallet barn som må behandles for å forhindre én innleggelse er 17. Alvorlighetsgraden av RS-virusprofylakse 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-virusprofylaksesesonger. 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 behandlingssekvens i en påfølgende RS-virusprofylaksesesong 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 RS-virusprofylaksesesong, 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-virus sykehusinnleggelser med 45 % ($p = 0,003$) (studie på medfødt hjertesykdom). Cyanotiske og acyanotiske pasienter var likt fordelt i gruppene. Andelen RS-virus sykehusinnleggelser var 9,7 % i placebogruppen og 5,3 % i Synagis-gruppen. Sekundære effektendepunkter viste signifikante reduksjoner i Synagis-gruppen sammenlignet med placebo i totalt antall dager med RS-virus sykehusinnleggelser (56 % reduksjon, $p = 0,003$) og totalt antall 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, arytmier 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 arytmier- 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 arytmier 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-virus sykehusinnleggelser. RS-virus sykehusinnleggelser oppstod hos 62 av 3306 (1,9 %) pasienter i palivizumabgruppen. Frekvensen for RS-virus sykehusinnleggelser observert hos pasienter inkludert med diagnosen CLDP var 28/723 (3,9 %) og hos pasienter inkludert 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 IgG₁-antistoff med hensyn til distribusjonsvolum (gjennomsnittlig 57 ml/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 studien på medfødt hjertesykdom 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 studien på medfødt hjertesykdom 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

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 Hjelpetoffer

Histidin
Glysin
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal 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

Fortynn ikke legemidlet.

Rist ikke hetteglasset.

Både 0,5 ml og 1 ml hetteglass inneholder et overskudd som tillater optrekking 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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

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: 27. juli 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-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (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 milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Kartong for 0,5 ml hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN

Synagis 50 mg/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning
palivizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert 0,5 ml hetteglass inneholder 50 mg palivizumab. Konsentrasjon av 100 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: histidin, glysin og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
50 mg/0,5 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(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**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/99/117/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON 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

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Kartong for 1,0 ml hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN

Synagis 100 mg/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning
palivizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert 1 ml hetteglass inneholder 100 mg palivizumab. Konsentrasjon av 100 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: histidin, glysin og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
100 mg/1 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(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**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/99/117/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKATEGORI 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

Etikett for 0,5 ml hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Synagis 50 mg/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning
palivizumab
i.m.

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

100 mg/ml

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Etikett for 1,0 ml hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Synagis 100 mg/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning
palivizumab
i.m.

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

100 mg/ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Synagis 50 mg/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning

Synagis 100 mg/1 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.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- 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 syncytialt virus, RS-virus.

Barnet ditt har høy risiko for å få en sykdom forårsaket av et virus kalt respiratorisk syncytialt virus (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. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i 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 er den siste dagen i den angitte 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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

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

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

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

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

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

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

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

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/>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Instruksjon til helsepersonell

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

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 optrukket 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/1 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:

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