

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА  
**Синагис®**

**Регистрационный номер**

ЛП-005242

**Торговое наименование препарата**

Синагис®

**Международное непатентованное наименование**

Паливизумаб

**Лекарственная форма**

Раствор для внутримышечного введения

**Состав**

<b>Компонент</b>	<b>Содержание на 1 мл</b>
<i>Действующее вещество</i>	
Паливизумаб*	100 мг
<i>Вспомогательные вещества</i>	
Глицин	0,12 мг
Гистидин	3,9 мг
Вода для инъекций	q.s. до 1,00 мл

\* Флакон содержит избыток препарата для того, чтобы гарантировать набор в шприц дозы 50 мг или 100 мг, соответственно. Объем готового продукта составляет около 0,70 мл ± 0,10 мл (номинальный объем 0,5 мл) или 1,20 мл ± 0,10 мл (номинальный объем 1 мл) раствора с концентрацией 100 мг/мл.

**Описание**

Прозрачный или слегка опалесцирующий, бесцветный или слегка желтоватый раствор. Допустимо наличие небольших полупрозрачных частиц.

**Фармакотерапевтическая группа**

Антитела моноклональные

## **Код АТХ**

J06BB16

### **Иммунобиологические свойства**

Паливизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG<sub>1к</sub>, взаимодействующее с эпитопом А антигена белка слияния (белок F) респираторного синцитиального вируса (РСВ). Молекула паливизумаба состоит из человеческих (95 %) и мышинных (5 %) аминокислотных последовательностей.

Паливизумаб оказывает выраженное нейтрализующее и ингибирующее действие на белки слияния штаммов РСВ подтипов А и В.

Паливизумаб, при концентрации в плазме крови хлопковых крыс около 30 мкг/мл, показывал снижение репликации РСВ в среднем на 99 %.

### **Фармакокинетика**

В исследованиях у взрослых добровольцев паливизумаб имел фармакокинетический профиль, сходный с профилем человеческого антитела IgG<sub>1</sub> с учетом отношения объема распределения (среднее значение 57 мл/кг) и периода полувыведения (среднее значение 18 дней). В клинических исследованиях, проводимых у детей, среднее значение периода полувыведения после однократного внутримышечного введения препарата в дозе 15 мг/кг составило 20 дней. Через 30 дней минимальная концентрация активного вещества в сыворотке крови составляла около 40 мкг/мл после первой инъекции, около 60 мкг/мл после второй инъекции и около 70 мкг/мл после третьей и четвертой инъекций. Препарат вводили внутримышечно 1 раз в месяц.

Фармакокинетику и безопасность препарата Синагис® в форме раствора для внутримышечного введения и в лиофилизированной форме при внутримышечном введении в дозе 15 мг/кг оценивали в перекрестном исследовании у 153 преждевременно рожденных детей в возрасте не более 6 месяцев. Результаты исследования свидетельствуют о том, что минимальная концентрация паливизумаба в сыворотке крови была одинаковой при применении препарата Синагис® в виде раствора для внутримышечного введения и в лиофилизированной форме, которая использовалась в клинических исследованиях.

### **Резистентность**

Паливизумаб связывается с высококонсервативным участком внеклеточного домена зрелого белка F РСВ (антигенный участок II или антигенный участок A), охватывающим аминокислоты с 262 по 275. Все мутации РСВ, приводившие к резистентности к паливизумабу, характеризовались аминокислотными заменами в данном участке белка F. Не было отмечено возникновения резистентности РСВ к связыванию паливизумабом в случае полиморфных или неполиморфных аминокислотных замен в белке F, кроме антигенного участка A. У 8 из 126 клинических изолятов РСВ, полученных от пациентов, не отвечающих на иммунопрофилактику, была выявлена как минимум одна из аминокислотных замен, ассоциированных с резистентностью к паливизумабу (N262D, K272E/Q или S275F/L); общая частота мутаций, ассоциированных с резистентностью к паливизумабу, составила 6,3 %. Анализ клинических данных не выявил взаимосвязи между аминокислотными заменами в антигенном участке A и тяжестью РСВ-инфекции у детей, которым вводился паливизумаб в профилактических целях и у которых развилась РСВ-инфекция нижних дыхательных путей. Анализ 254 клинических изолятов РСВ, полученных у пациентов, ранее не получавших иммунопрофилактику паливизумабом, выявил 2 случая мутаций, ассоциированных с резистентностью к паливизумабу (с аминокислотными заменами N262D и S275F, соответственно); таким образом, частота мутаций, ассоциированных с резистентностью к паливизумабу, составила 0,79 %.

### **Иммуногенность**

В клиническом исследовании установлено, что при проведении первого курса терапии препаратом Синагис® в 1 % случаев формируются антитела, специфичные к паливизумабу, характеризующиеся низким титром. При проведении второго курса терапии у 55 из 56 детей антитела не выявлялись, включая два случая обнаружения антител в течение первого курса. В исследованиях у детей с врожденным пороком сердца антигенная активность препарата не изучалась.

Формирование антител к паливизумабу также изучалось в четырех дополнительных исследованиях у 4337 пациентов, получавших лечение паливизумабом (дети, рожденные на 35 неделе беременности и ранее, в возрасте 6 месяцев и менее или в возрасте менее 24 месяцев с бронхолегочной дисплазией или гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца). Формирование антител к паливизумабу наблюдалось у 0-1,5 % пациентов в различные моменты наблюдения. Не было выявлено взаимосвязи между присутствием

антител к паливизумабу и возникновением побочных реакций. Таким образом, формирование антител к паливизумабу носит временный характер и не имеет клинического значения.

### **Показания к применению**

Профилактика тяжелой инфекции нижних дыхательных путей, вызванной респираторным синцитиальным вирусом (РСВ), у детей с высоким риском заражения РСВ, к которым относятся:

- Дети в возрасте до 6 месяцев, рожденные на 35 неделе беременности или ранее;
- Дети в возрасте до 2 лет, которым требовалось лечение по поводу бронхолегочной дисплазии в течение последних 6 месяцев;
- Дети в возрасте до 2 лет с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца.

### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к паливизумабу или к одному из вспомогательных веществ препарата или к другим человеческим моноклональным антителам.

### **Способ применения и дозы**

Препарат Синагис® вводят внутримышечно, предпочтительно в наружную боковую область бедра. Ягодичную мышцу не следует часто использовать для проведения инъекций из-за риска повреждения седалищного нерва. Инъекцию следует проводить в стандартных асептических условиях. Если объем дозы превышает 1 мл, то препарат вводят пациенту дробно.

Рекомендованная разовая доза препарата составляет 15 мг/кг массы тела. Схема применения состоит из 5 инъекций препарата, проводимых с интервалом 1 мес в течение сезонного подъема заболеваемости, вызываемой респираторным синцитиальным вирусом. Предпочтительно, чтобы первая инъекция была произведена до начала подъема заболеваемости. Преимущества более длительного применения препарата не установлены.

Месячная доза (мл) препарата Синагис® рассчитывается по формуле:

$$\frac{\text{Вес пациента (кг)} \times 15 \text{ мг/кг}}{100 \text{ мг/мл}}$$

Эффективность препарата Синагис® при введении в дозах менее 15 мг/кг или при введении реже, чем раз в месяц в течение периода подъема заболеваемости РСВ, не установлена.

Детям, перенесшим операции на сердце с применением аппарата искусственного кровообращения, рекомендуется вводить дозу препарата Синагис® (15 мг/кг массы тела) сразу же по достижении стабильного состояния после операции для поддержания необходимой концентрации препарата в сыворотке крови.

Детям, которые были инфицированы РСВ во время применения препарата Синагис®, рекомендуется продолжить его применение ежемесячно в течение всего подъема заболеваемости, чтобы снизить риск реинфекции.

Препарат Синагис® не требует разведения. Не смешивайте препарат Синагис® в лекарственных формах «раствор для внутримышечного введения» и «лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения».

Не следует встряхивать флакон и сильно перемешивать его содержимое.

Перед применением препарата Синагис® необходимо провести его визуальную оценку для исключения изменения цвета или наличия частиц. Не используйте препарат, если в нем содержатся видимые частицы или его цвет изменился.

Соблюдая правила асептики, наденьте стерильную иглу на стерильный шприц. Удалите пластиковый съемный колпачок с флакона и обработайте резиновую пробку дезинфицирующим средством (например, 70 % изопропиловым спиртом). Введите иглу во флакон и наберите в шприц необходимый объем раствора, после чего сразу же сделайте инъекцию.

Препарат Синагис® выпускается во флаконах, содержащих одну дозу, и не содержит консервантов. После того, как препарат набран в шприц, вводить его обратно во флакон нельзя; неиспользованный раствор следует утилизировать. Один флакон предназначен только для однократного введения препарата.

Используйте стерильные шприцы и иглы одноразового применения. Для предотвращения передачи вирусов гепатита и других инфекционных агентов НЕ используйте шприцы и иглы повторно.

### **Побочное действие**

Наиболее тяжелыми побочными реакциями при применении препарата Синагис® являются анафилаксия и другие реакции гиперчувствительности немедленного типа. Наиболее частые побочные реакции, наблюдавшиеся при применении паливизумаба – лихорадка, сыпь и реакции в месте введения.

В исследованиях по применению препарата в профилактических целях побочные реакции у детей в контрольной группе и в группе детей, получавших препарат, были сходными. Побочные реакции были преходящими, степень их тяжести варьировала от легкой до умеренной.

Побочные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях и в период пострегистрационного применения по профилактике инфекций, вызванных РСВ, у недоношенных детей, детей с бронхолегочной дисплазией и детей с врожденными заболеваниями сердца, возможно причинно-связанные с применением препарата, перечислены в зависимости от систем органов и частоты встречаемости (очень частые  $\geq 1/10$ ; частые  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; нечастые  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ; редкие  $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ).

О нежелательных реакциях, выявленных в ходе пострегистрационного наблюдения, добровольно сообщались пациентами из различных групп с неустановленным количеством больных, поэтому не всегда возможно достоверно оценить частоту таких реакций или установить причинно-следственную связь с воздействием паливизумаба. Частота возникновения этих побочных реакций, приведенная в таблице ниже, оценивалась с использованием данных о безопасности, полученных в ходе проведения двух регистрационных клинических исследований. По результатам данных исследований было выявлено, что эти реакции с одинаковой частотой возникали в группах пациентов, принимавших паливизумаб и плацебо и что реакции не были связаны с применяемым препаратом.

<b>Побочные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях и в период пострегистрационного применения</b>		
<b>Система органов</b>	<b>Частота</b>	<b>Побочные реакции</b>
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Нечасто	Тромбоцитопения <sup>1</sup> .
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Неизвестно	Анафилаксия, анафилактический шок (в том числе были зарегистрированы случаи летальных исходов) <sup>1</sup> .
<i>Нарушения со стороны</i>	Нечасто	Судороги <sup>1</sup> .

<i>нервной системы</i>		
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Часто	Апноэ <sup>1</sup> .
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Очень часто	Сыпь.
	Нечасто	Крапивница <sup>1</sup> .
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	Очень часто	Повышение температуры тела.
	Часто	Реакции в месте введения.

<sup>1</sup> — побочные реакции зафиксированные в период пострегистрационного применения.

### ***Описание отдельных нежелательных реакций***

#### *Пострегистрационные исследования*

В пострегистрационных исследованиях зафиксировано незначительное увеличение частоты возникновения астмы у недоношенных новорожденных, однако причинно-следственная связь не установлена.

#### **Передозировка**

В трех имевших место случаях передозировки препаратом Синагис<sup>®</sup> (препарат вводился в дозах 20,25 мг/кг массы тела, 21,1 мг/кг массы тела и 22,27 мг/кг массы тела) какие-либо неблагоприятные проявления отсутствовали.

В постмаркетинговых исследованиях были зарегистрированы случаи передозировки препаратом Синагис<sup>®</sup> до 85 мг/кг и в некоторых случаях возникающие побочные реакции не отличались от таковых при применении препарата Синагис<sup>®</sup> в дозе 15 мг/кг. При передозировке рекомендуется наблюдение за пациентом для своевременного выявления симптомов и признаков побочных реакций и для назначения соответствующего симптоматического лечения.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

Исследования по изучению взаимодействия паливизумаба с другими лекарственными средствами не проводились, в связи с чем до настоящего времени отсутствуют данные о подобном взаимодействии. В ходе клинического исследования III фазы недоношенные дети и дети с бронхолегочной дисплазией получали паливизумаб одновременно с вакцинами для

профилактики детских инфекций, гриппозной вакциной, бронхорасширяющими средствами и глюкокортикостероидами. Повышения частоты побочных реакций среди детей, получавших эти препараты, не отмечалось.

Так как моноклональные антитела являются специфичными только в отношении РСВ, предполагается, что паливизумаб не должен препятствовать развитию иммунитета при вакцинации.

### ***Влияние на результаты иммунохимических тестов***

Применение паливизумаба может оказывать влияние на результаты иммунохимических диагностических тестов на РСВ, например, некоторых тестов, основанных на обнаружении антител. Кроме того, паливизумаб ингибирует репликацию вирусов в культуре клеток, что может оказывать влияние на результаты тестов, основанных на выращивании вирусов в культуре клеток. Подобное взаимодействие может приводить к ложноотрицательным результатам диагностических тестов на РСВ. При применении паливизумаба результаты диагностических тестов должны использоваться в сочетании с клиническими данными для достоверной постановки диагноза.

Применение паливизумаба не оказывает влияния на результаты диагностических тестов, основанных на полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием обратной транскриптазы.

### **Особые указания**

Применение препарата Синагис<sup>®</sup> может сопровождаться аллергическими реакциями немедленного типа, включая анафилактические (очень редкие случаи анафилаксии и анафилактического шока, некоторые со смертельным исходом), в связи с этим, помещение, в котором осуществляется введение препарата, должно быть обеспечено средствами противошоковой терапии.

Среднетяжелое или тяжелое острое инфекционное заболевание или лихорадочное состояние может служить основанием для задержки начала применения препарата Синагис<sup>®</sup>, за исключением случаев, когда, по мнению врача, отказ от препарата представляет больший риск. Легкое лихорадочное состояние, например, легкая инфекция верхних дыхательных путей, не может служить причиной задержки применения препарата Синагис<sup>®</sup>.

Препарат Синагис<sup>®</sup> следует назначать с осторожностью пациентам с тромбоцитопенией или нарушениями системы свертывания крови.

Официальных исследований по изучению эффективности паливизумаба при назначении пациентам в качестве второго курса лечения в течение следующего эпидемического сезона РСВ не проводилось. Возможный риск усиления инфекции РСВ в сезон, следующий за сезоном, в котором пациенты проходили лечение паливизумабом, не был окончательно исключен в рамках исследований, проведенных с этой целью.

### **Форма выпуска**

Раствор для внутримышечного введения, 100 мг/мл.

По 0,5 мл или 1 мл (номинальный объем) препарата во флаконе 2R с кольцевой канавкой / кольцевым выступом на внутренней поверхности горлышка («блоу-бэк») из прозрачного, бесцветного стекла типа I (Евр. Фарм.), укупоренном хлорбутиловой пробкой с тефлоновым покрытием и обжатом лакированным алюминиевым колпачком с полипропиленовой крышечкой. По одному флакону в пластиковом контейнере, по одному пластиковому контейнеру вместе с инструкцией по применению в пачке картонной с контролем первого вскрытия.

### **Условия хранения**

При температуре от 2 до 8 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

### **Владелец регистрационного удостоверения**

АстраЗенека АБ, SE-151 85 Содерталье, Швеция

*AstraZeneca AB, SE-151 85 Sodertalje, Sweden*

### **Производитель**

Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ,

Биркендорфер штрассе 65, D-88397 Биберах-на-Риссе, Германия.

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG,

Birkendorfer Strasse 65, D-88397 Biberach an der Riss, Germany

**Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка) и выпускающий контроль качества**

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»,  
450077, Республика Башкортостан, г. Уфа,  
ул. Худайбердина, д. 28,  
тел./факс (347) 272 92 85,  
[www.pharmstd.ru](http://www.pharmstd.ru)

**Наименование и адрес организации, уполномоченной на принятие претензий от потребителя:**

Представительство АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания, в г. Москве и ООО  
АстраЗенека Фармасьютикалз  
123100, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, этаж 30, комнаты 13 и 14  
тел. +7 (495) 799 56 99  
факс +7 (495) 799 56 98

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»,  
450077, Республика Башкортостан, г. Уфа,  
ул. Худайбердина, д. 28,  
тел./факс (347) 272 92 85,  
[www.pharmstd.ru](http://www.pharmstd.ru)

© AstraZeneca 2021