

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Synagis 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 50 mg Palivizumab*. Dies entspricht 100 mg/ml Palivizumab nach Zubereitung gemäß Anweisung.

*Palivizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, mittels DNA-Technologie in Maus-Myelom-Zellen hergestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Das Pulver ist eine weiße bis cremefarbige Substanz.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Synagis ist indiziert zur Prävention der durch das Respiratory-Syncytial-Virus (RSV) hervorgerufenen schweren Erkrankungen der unteren Atemwege, die Krankenhausaufenthalte erforderlich machen, bei Kindern mit hohem Risiko für RSV-Erkrankungen:

- Kinder, die in der 35. Schwangerschaftswoche oder früher geboren wurden und zu Beginn der RSV-Saison jünger als 6 Monate sind.
- Kinder unter 2 Jahren, die innerhalb der letzten 6 Monate wegen bronchopulmonaler Dysplasie behandelt wurden.
- Kinder unter 2 Jahren mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt 15 mg Palivizumab/kg Körpergewicht (KG).

Diese ist einmal im Monat, während des Zeitraums eines erhöhten RSV-Infektionsrisikos in der Bevölkerung, zu verabreichen.

Das in einmal monatlichen Intervallen verabreichte Volumen (in ml) von Palivizumab beträgt [Gewicht des Patienten in kg] x 0,15.

Wenn möglich, sollte die erste Dosis vor Beginn der RSV-Saison verabreicht werden, die nachfolgenden Dosen monatlich während der RSV-Saison. Die Wirksamkeit von Palivizumab in anderen Dosierungen als 15 mg pro kg KG oder bei Verabreichung in anderen als monatlichen Intervallen während der RSV-Saison ist nicht belegt.

Die meiste Erfahrung mit Palivizumab, einschließlich der klinischen Phase-III-Zulassungsstudie, wurde mit 5 Injektionen während einer Saison gesammelt (siehe Abschnitt 5.1). Es stehen nur begrenzt Daten für mehr als 5 Dosen zur Verfügung (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1), folglich ist der Nutzen hinsichtlich des Schutzes über 5 Dosen hinaus nicht gesichert.

Es wird empfohlen, dass Kinder, die Palivizumab erhalten und mit RSV ins Krankenhaus aufgenommen werden, für die Dauer der RSV-Saison weiterhin Palivizumab in monatlichen Abständen erhalten, um weitere Krankenhausaufenthalte zu vermeiden.

Es wird empfohlen, dass Kindern, die einer Operation unter Anwendung eines kardiopulmonalen Bypasses unterzogen werden, eine 15 mg/kg KG Palivizumab-Injektion verabreicht wird, sobald sie postoperativ stabil sind, um ausreichende Palivizumabserumspiegel zu gewährleisten. Während der restlichen RSV-Saison sollten die nachfolgenden Dosen bei Kindern mit nach wie vor bestehendem hohem Risiko, an einer RSV-Infektion zu erkranken, monatlich fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Palivizumab wird intramuskulär verabreicht; vorzugsweise in die anterolaterale Seite des Oberschenkels. Auf Grund des Risikos einer Schädigung des Ischiasnervs sollte der M. gluteus nicht routinemäßig als Injektionsstelle gewählt werden. Die Injektion sollte unter Einhaltung einer standardisierten aseptischen Technik verabreicht werden.

Injektionsvolumina von mehr als 1 ml sollten als geteilte Dosen verabreicht werden.

Zur Sicherstellung des richtigen Volumens bei der Zubereitung von Synagis siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, oder gegen andere humanisierte monoklonale Antikörper.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Über allergische Reaktionen, einschließlich sehr seltener Fälle von Anaphylaxie und anaphylaktischem Schock, nach der Verabreichung von Palivizumab wurde berichtet. In einigen Fällen wurde über Todesfälle berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Es sollten Medikamente zur sofortigen Behandlung von schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie und anaphylaktischem Schock, nach der Verabreichung von Palivizumab verfügbar sein.

Bei Patienten mit mäßigen bis schweren akuten Infektionen oder fieberhaften Erkrankungen ist eine zeitlich verschobene Anwendung von Palivizumab gerechtfertigt, es sei denn, dass nach ärztlichem Ermessen diese Verzögerung der Palivizumab-Gabe ein höheres Risiko darstellt. Eine leichte fieberhafte Erkrankung, wie zum Beispiel eine leichte Infektion der oberen Atemwege, ist normalerweise kein Grund, um die Verabreichung von Palivizumab zu verschieben.

Palivizumab sollte bei Patienten mit Thrombozytopenie oder anderen Gerinnungsstörungen mit Vorsicht angewendet werden.

Die Wirksamkeit von Palivizumab in einem zweiten Behandlungszyklus während einer darauffolgenden RSV-Saison wurde nicht formell in einer Studie mit dieser Zielsetzung untersucht. Das mögliche Risiko in der darauffolgenden Saison, in der die Patienten mit Palivizumab behandelt wurden, verstärkt an RSV-Infektionen zu erkranken, wurde nicht endgültig durch Studien ausgeschlossen, die zur Untersuchung dieses speziellen Punktes durchgeführt wurden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln durchgeführt. In der Phase-III-IMPact-RSV-Studie wurde bei Frühgeborenen und an bronchopulmonaler Dysplasie erkrankten Kindern eine ähnliche Anzahl an Patienten in der Placebo- und Palivizumab-Gruppe untersucht, die routinemäßig gegen Kinderkrankheiten oder Influenza ge-

impft wurden bzw. Bronchodilatoren oder Kortikosteroide erhielten. Es wurde keine Zunahme der Nebenwirkungen beobachtet.

Da der monoklonale Antikörper Palivizumab für das RSV spezifisch ist, ist nicht damit zu rechnen, dass Palivizumab die Immunantwort auf Impfstoffe hemmt.

Palivizumab kann immunbasierte Tests zur RSV-Diagnostik, etwa solche, die auf einer Antigen-Detektion beruhen, stören. Darüber hinaus hemmt Palivizumab in der Zellkultur die Virusreplikation und kann daher möglicherweise auch auf viralen Kulturen basierende Nachweisverfahren stören. Palivizumab hat keine negativen Einflüsse auf Nachweisverfahren, die auf einer Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion beruhen.

Die Störung eines Nachweisverfahrens könnte bei einem RSV-Test zu falsch-negativen Ergebnissen führen. Daher sollten die Ergebnisse diagnostischer Tests, wenn vorhanden, in Verbindung mit klinischen Befunden für medizinische Entscheidungen herangezogen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Nicht zutreffend. Synagis ist zur Anwendung bei Erwachsenen nicht angezeigt. Daten zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit liegen nicht vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die unter Palivizumab auftreten, sind Anaphylaxie und andere akute Überempfindlichkeitsreaktionen. Häufige Nebenwirkungen, die unter Palivizumab auftreten, sind Fieber, Hautausschlag und Reaktionen an der Injektionsstelle.

Nebenwirkungstabelle

Nebenwirkungen, sowohl klinische als auch Laborwertveränderungen, sind in den nachfolgenden Tabellen aufgeführt. Diese Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und ihrer Häufigkeit (sehr häufig $\geq 1/10$; häufig $\geq 1/100$ bis $< 1/10$; gelegentlich $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$, selten $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) in Studien, die bei Frühgeborenen und an bronchopulmonaler Dysplasie erkrankten Kindern oder bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern durchgeführt wurden, gegliedert.

Die aufgrund von Beobachtungen nach Markteinführung identifizierten Nebenwirkungen wurden freiwillig aus einer Patientenpopulation unbekannter Größe gemeldet; es ist nicht immer möglich, ihre Häufigkeit verlässlich zu schätzen oder einen kausalen Zusammenhang mit der Anwendung von Palivizumab herzustellen.

Die Häufigkeitsangaben für diese Nebenwirkungen in der folgenden Tabelle wurden auf Basis der Sicherheitsdaten aus den beiden klinischen Zulassungsstudien geschätzt. Es gab zwischen der Palivizumab- und der Placebo-Gruppe keine Unterschiede in der Inzidenz dieser Nebenwirkungen, und die Nebenwirkungen standen nicht im Zusammenhang mit dem Arzneimittel.

Bei Kindern aufgetretene Nebenwirkungen aus klinischen Studien* und aus Meldungen nach Markteinführung		
Systemorganklasse gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Thrombozytopenie [#]
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Anaphylaxie, anaphylaktischer Schock (in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang) [#]
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Krampfanfälle [#]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Apnoe [#]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Hautausschlag
	Gelegentlich	Urtikaria [#]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Pyrexie
	Häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle

*Für eine vollständige Beschreibung der Studien siehe Abschnitt 5.1 „Klinische Studien“.

[#]Diese Nebenwirkungen wurden im Rahmen von Beobachtungen nach Markteinführung identifiziert.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erfahrungen nach Markteinführung

Es wurden nach Markteinführung gemeldete schwerwiegende spontane Nebenwirkungen während der Behandlung mit Palivizumab zwischen 1998 und 2002, dies deckt vier RSV-Saisons ab, ausgewertet. Insgesamt wurden 1.291 schwerwiegende Berichte übermittelt, bei denen Palivizumab wie indiziert verabreicht wurde und die Therapiedauer innerhalb einer Saison lag. Nebenwirkungen traten nach der sechsten oder weiteren Dosen bei nur 22 dieser Berichte auf (15 nach der sechsten Dosis, 6 nach der siebten Dosis und 1 nach der achten Dosis). Diese Nebenwirkungen waren ähnlicher Art wie jene nach den ersten 5 Dosen.

Das Palivizumab-Therapieschema und die Nebenwirkungen wurden bei nahezu 20.000 Kleinkindern, die durch ein „Patienten Compliance Register“ zwischen 1998 und 2000 erfasst wurden, überwacht. 1.250 erfasste Kleinkinder dieser Gruppe erhielten 6 Injektionen, 183 Kleinkinder erhielten 7 Injektionen und 27 Kleinkinder erhielten 8 oder 9 Injektionen. Die bei den Patienten nach der sechsten oder weiteren Dosen beobachteten Nebenwirkungen waren in Art und Häufigkeit ähnlich wie die Nebenwirkungen nach den ersten 5 Dosen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Rahmen von klinischen Studien erhielten drei Kinder eine Dosis, die über der von 15 mg Palivizumab/kg KG lag. Die verabreichten Dosen betragen 20,25 mg/kg KG, 21,1 mg/kg KG und 22,27 mg/kg KG. In diesen Fällen wurden keine medizinisch relevanten Folgen festgestellt.

Nach dem Inverkehrbringen wurden Überdosierungen von bis zu 85 mg/kg KG berichtet. Die in manchen Fällen berichteten Nebenwirkungen haben sich nicht von denen unterschieden, die unter 15 mg/kg KG beobachtet wurden (siehe Abschnitt 4.8).

Im Fall einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu beobachten und eine entsprechende symptomatische Behandlung sofort einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsera und Immunglobuline,
Spezifische Immunglobuline
ATC-Code: J06BB16

Palivizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG_{1κ}-Antikörper, der das A-Epitop des Fusionsproteins des Respiratory Syncytial Virus (RSV) bindet. Der humanisierte monoklonale Antikörper setzt sich aus humanen (95 %) und murinen (5 %) Antikörpersequenzen zusammen. Er besitzt eine neutralisierende und fusionsinhibitorische Aktivität gegenüber den beiden RSV-Untertypen A und B.

Im Cotton-Rattenmodell für RSV-Infektionen führten Palivizumab-Serumkonzentrationen von ungefähr 30 µg/ml zu einer 99%igen Reduzierung der pulmonalen RSV-Replikation.

In-vitro-Studien der antiviralen Aktivität

Die antivirale Aktivität von Palivizumab wurde mittels eines Mikroneutralisations-Assays untersucht, bei dem zunächst ansteigende Antikörperkonzentrationen mit RSV inkubiert und dann humane Epithelzellen (HEp-2) zugefügt wurden.

Nach einer Inkubationsdauer von 4 bis 5 Tagen wurde das RSV-Antigen mit einem *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA) gemessen. Der Neutralisationstiter (mittlere effektive Konzentration [EC₅₀]) ist die Antikörperkonzentration, die benötigt wird, um die Detektion von RSV-Antigen im Vergleich mit unbehandelten virusinfizierten Zellen um 50 % zu reduzieren.

Palivizumab zeigte mediane EC₅₀-Werte von 0,65 µg/ml (Mittelwert [Standardabweichung] = 0,75 [0,53] µg/ml; n = 69, Spannweite 0,07 – 2,89 µg/ml) und 0,28 µg/ml (Mittelwert [Standardabweichung] = 0,35 [0,23] µg/ml; n = 35, Spannweite 0,03 – 0,88 µg/ml) gegen klinische RSV-A- beziehungsweise RSV-B-Isolate. Der größte Teil der getesteten klinischen RSV-Isolate (n = 96) stammte von Patienten aus den Vereinigten Staaten.

Resistenz

Palivizumab bindet an eine hochkonservierte Region der extrazellulären Domäne des reifen RSV-F-Proteins, die als Epitop II oder Epitop A bezeichnet wird und die Aminosäuren 262 bis 275 umfasst. Bei einer Genotypen-Analyse 126 klinischer Isolate von 123 Kindern, bei denen die Immunprophylaxe versagt hatte, konnte gezeigt werden, dass alle RSV-Mutanten, die eine Resistenz gegen Palivizumab gezeigt hatten (n = 8), Änderungen der Aminosäuren in diesem Bereich des F-Proteins aufwiesen. Für keine bekannten polymorphen oder nicht-polymorphen Variationen der Sequenz außerhalb des Epitops A des RSV-F-Proteins konnte gezeigt werden, dass sie zu gegen die Neutralisation durch Palivizumab resistenten RS-Viren führen.

Bei diesen 8 klinischen RSV-Isolaten wurde mindestens eine der mit einer Palivizumab-Resistenz assoziierten Substitutionen, N262D, K272E/Q oder S275F/L, nachgewiesen; das ergibt eine mit Resistenzen assoziierte Mutationsrate von 6,3 % bei diesen Patienten.

Eine Überprüfung klinischer Ergebnisse zeigte keine Verbindung zwischen Sequenzänderungen des A-Epitops und der Schwere der RSV-Erkrankung bei Kindern, die nach einer Immunprophylaxe mit Palivizumab eine RSV-Erkrankung der unteren Atemwege entwickelten.

Bei einer Analyse 254 klinischer RSV-Isolate von Patienten, die keine Immunprophylaxe erhalten hatten, wurde bei zweien eine mit einer Palivizumab-Resistenz assoziierte Substitution gefunden (eine mit N262D, eine mit S275F), was eine mit Resistenzen assoziierte Mutationsrate von 0,79 % ergibt.

Immunogenität

Im Verlauf der ersten Behandlung konnten Antikörper gegen Palivizumab in annähernd 1 % der Patienten in der IMPact-RSV-Studie nachgewiesen werden. Die in geringem Ausmaß vorhandenen Antikörper waren nur vorübergehend vorhanden und verschwanden trotz fortgesetzter Behandlung mit Palivizumab (1. und 2. Saison), so dass sie während der zweiten Saison in 55 von 56 Kindern nicht mehr nachgewiesen werden konnten, obwohl 2 Kinder während der ersten Saison einen positiven Befund hatten. In der Studie zu angeborenen Herzfehlern wurde die Immunogenität nicht untersucht. Antikörper gegen Palivizumab wurden in vier weiteren Studien mit insgesamt 4337 Patienten untersucht. In diesen Studien waren Kinder, die in der 35. Schwangerschaftswoche oder früher geboren und zu Beginn der RSV-Saison bis zu sechs Monaten alt waren, Kinder mit einem Alter von bis zu 24 Monaten mit bronchopulmonaler Dysplasie oder solche mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern, eingeschlossen. Bei 0 % bis 1,5 % der Patienten wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Studien Antikörper gegen Palivizumab festgestellt. Es wurde kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Antikörpern und dem Auftreten von Nebenwirkungen beobachtet. Deshalb scheint die Bildung von menschlichen-Antikörpern keine klinische Relevanz zu besitzen.

Studien mit Palivizumab Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

In einer placebokontrollierten Studie zur Prophylaxe der RSV-Erkrankung (IMPact-RSV-Studie) bei 1.502 Kindern mit erhöhtem Infektionsrisiko (1.002 Synagis; 500 Placebo) führten 5 monatliche Dosen von 15 mg Palivizumab/kg KG in 55 % der Fälle ($p < 0,001$) zu einer Reduzierung der RSV-bedingten Krankenhausaufnahmen. In der Placebo-Gruppe betrug die RSV-Hospitalisierungsrate 10,6 %. Auf der Basis dieser Daten beträgt die absolute Risikoreduzierung 5,8 %, woraus folgt, dass 17 Kinder behandelt werden müssen, um eine Krankenhausaufnahme zu vermeiden. Die Schwere der RSV-Erkrankung bei hospitalisierten Kindern bezogen auf den Aufenthalt (Tage) auf der Intensivstation pro 100 Kinder und Tage unter künstlicher Beatmung pro 100 Kinder wurde durch die Prophylaxe mit Palivizumab nicht beeinflusst.

Insgesamt 222 Kinder wurden in zwei separaten Studien zur Untersuchung der Unbedenklichkeit von Palivizumab bei einer Verabreichung in einer zweiten RSV-Saison einbezogen. 103 Kinder erhielten zum ersten Mal monatlich Palivizumab-Injektionen, und 119 Kinder erhielten Palivizumab für zwei aufeinanderfolgende Saisons. Es wurden keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Immunogenität festgestellt. Da die Wirksamkeit von Palivizumab in einem zweiten Behandlungszyklus während einer darauffolgenden RSV-Saison formell in einer Studie mit dieser Zielsetzung nicht untersucht wurde, ist die Relevanz dieser Daten bezüglich der Wirksamkeit unbekannt.

In einer offenen prospektiven Studie zur Beurteilung der Pharmakokinetik, der Sicherheit und der Immunogenität nach Verabreichung von 7 Dosen Palivizumab während einer RSV-Saison zeigten die pharmakokinetischen Daten, dass bei allen 18 erfassten Kindern ausreichende mittlere Palivizumabspiegel erreicht wurden. Vorübergehend wurden bei einem Kind, nach der zweiten Dosis Palivizumab, niedrige Spiegel von Antipalivizumab-Antikörpern beobachtet, die nach der fünften und siebenten Dosis unter die Nachweisgrenze absanken.

In einer placebokontrollierten Studie mit 1.287 Patienten im Alter von ≤ 24 Monaten mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern (639 Synagis; 648 Placebo) reduzierte eine monatliche Dosis von 15 mg/kg KG Synagis über 5 Monate die Inzidenz der RSV-bedingten Krankenhausaufnahmen um 45 % ($p = 0,003$). Die Gruppen waren hinsichtlich der zyanotischen und azyanotischen Patienten ausgeglichen. Die RSV-Hospitalisierungsrate lag bei 9,7 % in der Placebo-Gruppe und 5,3 % in der Synagis -Gruppe. Sekundäre Endpunkte der Wirksamkeit zeigten eine signifikante Reduzierung in der Synagis-Gruppe verglichen mit Placebo hinsichtlich der Gesamtzahl der Tage eines RSV-bedingten Krankenhausaufenthaltes (56 % Reduzierung, $p = 0,003$) und der Gesamtzahl der RSV-Tage mit einem erhöhten zusätzlichen Sauerstoffbedarf (73 % Reduzierung, $p = 0,014$) pro 100 Kinder.

Eine retrospektive Beobachtungsstudie wurde an Kindern mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern durchgeführt, in der hinsichtlich des Auftretens primärer schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (PSAEs: Infektion, Arrhythmie und Tod) Kinder verglichen wurden, die mit Palivizumab behandelt wurden (1009) und solchen, die keine Palivizumab-Prophylaxe erhielten (1009).

Die Kinder wurden nach Alter, Art der Herzschädigung und vorausgegangenen korrektiven Herzoperationen eingeteilt. Die Inzidenz schwerwiegender Arrhythmien und Tod war gleich bei prophylaktisch behandelten bzw. nicht behandelten Kindern. Die Inzidenz schwerwiegender Infektionen war bei Kindern mit Prophylaxe geringer verglichen mit denjenigen, die keine Prophylaxe erhielten.

Die Ergebnisse der Studie weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Infektionen, schwerwiegende Arrhythmien oder Tod bei Kindern mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern und Palivizumabbehandlung im Vergleich zu nicht prophylaktisch behandelten Kindern hin.

Studien mit Palivizumab gebrauchsfertiger Injektionslösung

Es wurden zwei klinische Studien durchgeführt, um die beiden Formulierungen von Palivizumab (Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und gebrauchsfertige Injektionslösung) direkt zu vergleichen. In der ersten Studie erhielten alle 153 Frühgeborenen beide Formulierungen in unterschiedlicher Reihenfolge. In der zweiten Studie erhielten 211 Frühgeborene oder Kinder mit chronischen Lungenerkrankungen die fertige Injektionslösung von Palivizumab, 202 Frühgeborene oder Kinder mit chronischen Lungenerkrankungen die Palivizumab Pulver- Formulierung. In zwei zusätzlichen Studien zur Evaluierung eines Prüfpräparats eines monoklonalen Antikörpers zur Prophylaxe von schwerwiegenden RSV-Erkrankungen bei Frühgeborenen oder Kindern mit bronchopulmonaler Dysplasie oder hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern (weitere Details siehe weiter unten), wurde die fertige Injektionslösung als aktive Kontrolle verwendet (3918 pädiatrische Probanden). Gesamtrate und Profil der Nebenwirkungen, Abbrüche der Studien wegen Nebenwirkungen, sowie die Anzahl von Todesfällen, die während dieser Studien berichtet wurden, haben denen entsprochen, die während des klinischen Entwicklungsprogramms der Pulver-Formulierung beobachtet wurden. In keiner der Todesfälle konnte ein Zusammenhang zu Palivizumab hergestellt werden. Es wurden keine neuen Nebenwirkungen in diesen Studien identifiziert.

Frühgeborene und Kinder mit chronischen Lungenerkrankungen infolge Frühgeburtslichkeit (Chronic Lung Disease of Prematurity, CLDP):

Diese Studie, die in 347 Zentren in Nordamerika, in der EU und in 10 weiteren Ländern durchgeführt wurde, untersuchte Patienten im Alter von bis zu 24 Monaten mit CLDP und Frühgeborene (in der 35. Schwangerschaftswoche oder früher geboren), die bei Eintritt in die Studie nicht älter als 6 Monate waren. Patienten mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern waren von der Teilnahme an dieser Studie ausgeschlossen und wurden in einer separaten Studie untersucht. In dieser Studie wurden die Patienten randomisiert und erhielten 5 monatliche Injektionen Palivizumab fertige Injektionslösung von 15 mg/kg KG (N=3306) als aktive Kontrolle eines Prüfpräparats eines monoklonalen Antikörpers (N=3329). Die Probanden wurden 150 Tage lang bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit beobachtet. 98% aller Probanden, die Palivizumab verabreicht bekamen, haben die Studie abgeschlossen und 97% erhielten alle fünf Injektionen. Primärer Endpunkt war die Häufigkeit von RSV-bedingten Krankenhausaufnahmen. Zu RSV-bedingter Hospitalisierung kam es bei 62 von 3306 (1,9%) Patienten in der Palivizumab-Gruppe. Die RSV-bedingte Hospitalisierungsrate, die bei Patienten beobachtet wurde, die mit Diagnose CLDP teilgenommen haben, lag bei 28/723 (3,9%), in frühgeborenen Patienten ohne CLDP bei 34/2583 (1,3%).

Kinder mit angeborenen Herzfehlern:

Diese Studie, die in 162 Zentren in Nordamerika, in der EU und in 4 weiteren Ländern über zwei RSV Saisons durchgeführt wurde, untersuchte Patienten im Alter von bis zu 24 Monaten mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern. In dieser Studie wurden die Patienten randomisiert und erhielten 5 monatliche Injektionen Palivizumab fertige Injektionslösung von 15 mg/kg KG (N=612) als aktive Kontrolle eines Prüfpräparats eines monoklonalen Antikörpers (N=624). Die Probanden wurden eingeteilt nach Art des Herzfehlers (zyanotisch vs. andere) und 150 Tage lang bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit beobachtet. 97% aller Probanden, die Palivizumab

verabreicht bekamen, haben die Studie abgeschlossen und 95% erhielten alle fünf Injektionen. Primärer Endpunkt war die Summe von unerwünschten Ereignissen und schwerwiegender unerwünschter Reaktionen. Sekundärer Endpunkt war die Häufigkeit von RSV-bedingten Krankenhausaufnahmen. Die Häufigkeit von RSV-bedingter Hospitalisierung war 16 von 612 (2,6%) in der Palivizumab-Gruppe.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Palivizumab Pulver-Formulierung

In klinischen Studien mit erwachsenen Probanden zeigte Palivizumab ein einem humanen IgG₁-Antikörper ähnliches pharmakologisches Profil in Bezug auf das Verteilungsvolumen (Durchschnitt 57 ml/kg) und die Halbwertszeit (Durchschnitt 18 Tage). In Prophylaxe-Studien bei Frühgeborenen und Kindern mit bronchopulmonaler Dysplasie betrug die durchschnittliche Halbwertszeit von Palivizumab 20 Tage. Die nach den monatlichen intramuskulären Gaben von 15 mg Palivizumab/kg KG ermittelten mittleren Serumkonzentrationen lagen am 30. Tag bei ungefähr 40 µg/ml nach der ersten, bei ungefähr 60 µg/ml nach der zweiten und bei ungefähr 70 µg/ml nach der dritten und vierten Injektion. In der Studie an Kindern mit angeborenen Herzfehlern wurden am 30. Tag nach der monatlichen intramuskulären Dosis von 15 mg/kg KG die Serumkonzentrationen ermittelt. Die gemessenen mittleren Werte lagen nach der ersten Injektion bei 55 µg/ml und ungefähr 90 µg/ml nach der vierten Injektion.

In der Studie an Kindern mit angeborenen Herzfehlern lag die mittlere Serumkonzentration von Palivizumab bei den 139 Kindern der Palivizumab-Gruppe, die einen kardiopulmonalen Bypass hatten und von denen gepaarte Serumproben verfügbar waren, bei ungefähr 100 µg/ml präoperativ und sank postoperativ auf ungefähr 40 µg/ml.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Im Rahmen von tierexperimentellen Studien wurde Palivizumab in Einzeldosen an Cynomolgus-Affen (maximale Dosis 30 mg/kg KG), Kaninchen (maximale Dosis 50 mg/kg KG) und Ratten (maximale Dosis 840 mg/kg KG) verabreicht. Es wurden keine relevanten Untersuchungsergebnisse beobachtet.

Eine an Nagern durchgeführte präklinische Studie gab keinen Hinweis auf eine Erhöhung der RSV-Replikation, RSV-induzierte pathologische Veränderungen oder die Entstehung von Virus-„Escape“-Mutationen in Gegenwart von Palivizumab unter den gewählten experimentellen Bedingungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:
Histidin
Glycin
Mannitol (E 421)

Lösungsmittel:
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf, außer mit sterilem Wasser für Injektionszwecke, nicht mit anderen Arzneimitteln oder Lösungsmitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Das Arzneimittel sollte sofort nach Zubereitung verwendet werden. Dessen ungeachtet wurde die Anbruchstabilität für 3 Stunden bei 20 – 24 °C belegt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

50 mg Pulver in einer 4-ml-Durchstechflasche (Glastyp I) mit Butyl-Gummi-Stopfen und Hochklappversiegelung aus Aluminium.

1 ml Wasser für Injektionszwecke in einer Ampulle (Glastyp I).

Packungsgröße: 1.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die 50-mg-Durchstechflasche enthält eine Überfüllung, um die Entnahme von 50 mg nach Rekonstitution gemäß den unten stehenden Angaben sicherzustellen.

Für die Rekonstitution entfernen Sie den oberen Teil des Deckels der Durchstechflasche und reinigen den Gummistopfen mit 70% igem Ethanol oder etwas Gleichwertigem.

0,6 ml Wasser für Injektionszwecke sollten langsam entlang der inneren Wand der Durchstechflasche injiziert werden, um die Bildung von Schaum zu vermindern. Nachdem das Wasser injiziert wurde, die Durchstechflasche leicht schräg halten und langsam 30 Sekunden lang leicht schwenken. Nicht schütteln. Die zubereitete Palivizumab-Injektionslösung sollte, bis die Lösung klar ist, bei Raumtemperatur mindestens 20 Minuten stehen.

Die Palivizumab-Lösung enthält keine Konservierungsmittel. Daher muss die Injektionslösung innerhalb von 3 Stunden nach der Zubereitung verabreicht werden.

Die nach Vorschrift zubereitete Injektionslösung enthält eine Konzentration von 100 mg/ml.

Die zubereitete Lösung ist klar bis leicht opaleszent.

Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den örtlichen Vorschriften zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4XE
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/117/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. August 1999

Datum der letzten Verlängerung: 13. August 2009

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Synagis 100 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Palivizumab*. Dies entspricht 100 mg/ml Palivizumab nach Zubereitung gemäß Anweisung.

*Palivizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, mittels DNA-Technologie in Maus-Myelom-Zellen hergestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Das Pulver ist eine weiße bis cremefarbige Substanz.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Synagis ist indiziert zur Prävention der durch das Respiratory-Syncytial-Virus (RSV) hervorgerufenen schweren Erkrankungen der unteren Atemwege, die Krankenhausaufenthalte erforderlich machen, bei Kindern mit hohem Risiko für RSV-Erkrankungen:

- Kinder, die in der 35. Schwangerschaftswoche oder früher geboren wurden und zu Beginn der RSV-Saison jünger als 6 Monate sind.
- Kinder unter 2 Jahren, die innerhalb der letzten 6 Monate wegen bronchopulmonaler Dysplasie behandelt wurden.
- Kinder unter 2 Jahren mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt 15 mg Palivizumab/kg Körpergewicht (KG).

Diese ist einmal im Monat, während des Zeitraums eines erhöhten RSV-Infektionsrisikos in der Bevölkerung, zu verabreichen.

Das in einmal monatlichen Intervallen verabreichte Volumen (in ml) von Palivizumab beträgt $[\text{Gewicht des Patienten in kg}] \times 0,15$.

Wenn möglich, sollte die erste Dosis vor Beginn der RSV-Saison verabreicht werden, die nachfolgenden Dosen monatlich während der RSV-Saison. Die Wirksamkeit von Palivizumab in anderen Dosierungen als 15 mg pro kg KG oder bei Verabreichung in anderen als monatlichen Intervallen während der RSV-Saison ist nicht belegt.

Die meiste Erfahrung mit Palivizumab, einschließlich der klinischen Phase-III-Zulassungsstudie, wurde mit 5 Injektionen während einer Saison gesammelt (siehe Abschnitt 5.1). Es stehen nur begrenzt Daten für mehr als 5 Dosen zur Verfügung (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1), folglich ist der Nutzen hinsichtlich des Schutzes über 5 Dosen hinaus nicht gesichert.

Es wird empfohlen, dass Kinder, die Palivizumab erhalten und mit RSV ins Krankenhaus aufgenommen werden, für die Dauer der RSV-Saison weiterhin Palivizumab in monatlichen Abständen erhalten, um weitere Krankenhausaufenthalte zu vermeiden.

Es wird empfohlen, dass Kindern, die einer Operation unter Anwendung eines kardiopulmonalen Bypasses unterzogen werden, eine 15 mg/kg KG Palivizumab-Injektion verabreicht wird, sobald sie postoperativ stabil sind, um ausreichende Palivizumabserumspiegel zu gewährleisten. Während der restlichen RSV-Saison sollten die nachfolgenden Dosen bei Kindern mit nach wie vor bestehendem hohem Risiko, an einer RSV-Infektion zu erkranken, monatlich fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Palivizumab wird intramuskulär verabreicht; vorzugsweise in die anterolaterale Seite des Oberschenkels. Auf Grund des Risikos einer Schädigung des Ischiasnervs sollte der M. gluteus nicht routinemäßig als Injektionsstelle gewählt werden. Die Injektion sollte unter Einhaltung einer standardisierten aseptischen Technik verabreicht werden.

Injektionsvolumina von mehr als 1 ml sollten als geteilte Dosen verabreicht werden.

Zur Sicherstellung des richtigen Volumens bei der Zubereitung von Synagis siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, oder gegen andere humanisierte monoklonale Antikörper.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Über allergische Reaktionen, einschließlich sehr seltener Fälle von Anaphylaxie und anaphylaktischem Schock, nach der Verabreichung von Palivizumab wurde berichtet. In einigen Fällen wurde über Todesfälle berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Es sollten Medikamente zur sofortigen Behandlung von schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie und anaphylaktischem Schock, nach der Verabreichung von Palivizumab verfügbar sein.

Bei Patienten mit mäßigen bis schweren akuten Infektionen oder fieberhaften Erkrankungen ist eine zeitlich verschobene Anwendung von Palivizumab gerechtfertigt, es sei denn, dass nach ärztlichem Ermessen diese Verzögerung der Palivizumab-Gabe ein höheres Risiko darstellt. Eine leichte fieberhafte Erkrankung, wie zum Beispiel eine leichte Infektion der oberen Atemwege, ist normalerweise kein Grund, um die Verabreichung von Palivizumab zu verschieben.

Palivizumab sollte bei Patienten mit Thrombozytopenie oder anderen Gerinnungsstörungen mit Vorsicht angewendet werden.

Die Wirksamkeit von Palivizumab in einem zweiten Behandlungszyklus während einer darauffolgenden RSV-Saison wurde nicht formell in einer Studie mit dieser Zielsetzung untersucht. Das mögliche Risiko in der darauffolgenden Saison, in der die Patienten mit Palivizumab behandelt wurden, verstärkt an RSV-Infektionen zu erkranken, wurde nicht endgültig durch Studien ausgeschlossen, die zur Untersuchung dieses speziellen Punktes durchgeführt wurden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln durchgeführt. In der Phase-III-IMPact-RSV-Studie wurde bei Frühgeborenen und an bronchopulmonaler Dysplasie erkrankten Kindern eine ähnliche Anzahl an Patienten in der Placebo- und Palivizumab-Gruppe untersucht, die routinemäßig gegen Kinderkrankheiten oder Influenza ge-

impft wurden bzw. Bronchodilatoren oder Kortikosteroide erhielten. Es wurde keine Zunahme der Nebenwirkungen beobachtet.

Da der monoklonale Antikörper Palivizumab für das RSV spezifisch ist, ist nicht damit zu rechnen, dass Palivizumab die Immunantwort auf Impfstoffe hemmt.

Palivizumab kann immunbasierte Tests zur RSV-Diagnostik, etwa solche, die auf einer Antigen-Detektion beruhen, stören. Darüber hinaus hemmt Palivizumab in der Zellkultur die Virusreplikation und kann daher möglicherweise auch auf viralen Kulturen basierende Nachweisverfahren stören. Palivizumab hat keine negativen Einflüsse auf Nachweisverfahren, die auf einer Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion beruhen.

Die Störung eines Nachweisverfahrens könnte bei einem RSV-Test zu falsch-negativen Ergebnissen führen. Daher sollten die Ergebnisse diagnostischer Tests, wenn vorhanden, in Verbindung mit klinischen Befunden für medizinische Entscheidungen herangezogen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Nicht zutreffend. Synagis ist zur Anwendung bei Erwachsenen nicht angezeigt. Daten zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit liegen nicht vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die unter Palivizumab auftreten, sind Anaphylaxie und andere akute Überempfindlichkeitsreaktionen. Häufige Nebenwirkungen, die unter Palivizumab auftreten, sind Fieber, Hautausschlag und Reaktionen an der Injektionsstelle.

Nebenwirkungstabelle

Nebenwirkungen, sowohl klinische als auch Laborwertveränderungen, sind in den nachfolgenden Tabellen aufgeführt. Diese Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und ihrer Häufigkeit (sehr häufig $\geq 1/10$; häufig $\geq 1/100$ bis $< 1/10$; gelegentlich $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$, selten $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) in Studien, die bei Frühgeborenen und an bronchopulmonaler Dysplasie erkrankten Kindern oder bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern durchgeführt wurden, gegliedert.

Die aufgrund von Beobachtungen nach Markteinführung identifizierten Nebenwirkungen wurden freiwillig aus einer Patientenpopulation unbekannter Größe gemeldet; es ist nicht immer möglich, ihre Häufigkeit verlässlich zu schätzen oder einen kausalen Zusammenhang mit der Anwendung von Palivizumab herzustellen.

Die Häufigkeitsangaben für diese Nebenwirkungen in der folgenden Tabelle wurden auf Basis der Sicherheitsdaten aus den beiden klinischen Zulassungsstudien geschätzt. Es gab zwischen der Palivizumab- und der Placebo-Gruppe keine Unterschiede in der Inzidenz dieser Nebenwirkungen, und die Nebenwirkungen standen nicht im Zusammenhang mit dem Arzneimittel.

Bei Kindern aufgetretene Nebenwirkungen aus klinischen Studien* und aus Meldungen nach Markteinführung		
Systemorganklasse gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Thrombozytopenie [#]
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Anaphylaxie, anaphylaktischer Schock (in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang) [#]
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Krampfanfälle [#]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Apnoe [#]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Hautausschlag
	Gelegentlich	Urtikaria [#]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Pyrexie
	Häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle

*Für eine vollständige Beschreibung der Studien siehe Abschnitt 5.1 „Klinische Studien“.

[#]Diese Nebenwirkungen wurden im Rahmen von Beobachtungen nach Markteinführung identifiziert.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erfahrungen nach Markteinführung:

Es wurden nach Markteinführung gemeldete schwerwiegende spontane Nebenwirkungen während der Behandlung mit Palivizumab zwischen 1998 und 2002, dies deckt vier RSV-Saisons ab, ausgewertet. Insgesamt wurden 1.291 schwerwiegende Berichte übermittelt, bei denen Palivizumab wie indiziert verabreicht wurde und die Therapiedauer innerhalb einer Saison lag. Nebenwirkungen traten nach der sechsten oder weiteren Dosen bei nur 22 dieser Berichte auf (15 nach der sechsten Dosis, 6 nach der siebten Dosis und 1 nach der achten Dosis). Diese Nebenwirkungen waren ähnlicher Art wie jene nach den ersten 5 Dosen.

Das Palivizumab-Therapieschema und die Nebenwirkungen wurden bei nahezu 20.000 Kleinkindern, die durch ein „Patienten Compliance Register“ zwischen 1998 und 2000 erfasst wurden, überwacht. 1.250 erfasste Kleinkinder dieser Gruppe erhielten 6 Injektionen, 183 Kleinkinder erhielten 7 Injektionen und 27 Kleinkinder erhielten 8 oder 9 Injektionen. Die bei den Patienten nach der sechsten oder weiteren Dosen beobachteten Nebenwirkungen waren in Art und Häufigkeit ähnlich wie die Nebenwirkungen nach den ersten 5 Dosen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Rahmen von klinischen Studien erhielten drei Kinder eine Dosis, die über der von 15 mg Palivizumab/kg KG lag. Die verabreichten Dosen betragen 20,25 mg/kg KG, 21,1 mg/kg KG und 22,27 mg/kg KG. In diesen Fällen wurden keine medizinisch relevanten Folgen festgestellt.

Nach dem Inverkehrbringen wurden Überdosierungen von bis zu 85 mg/kg KG berichtet. Die in manchen Fällen berichteten Nebenwirkungen haben sich nicht von denen unterschieden, die unter 15 mg/kg KG beobachtet wurden (siehe Abschnitt 4.8).

Im Fall einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu beobachten und eine entsprechende symptomatische Behandlung sofort einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsera und Immunglobuline,
Spezifische Immunglobuline
ATC-Code: J06BB16

Palivizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG_{1κ}-Antikörper, der das A-Epitop des Fusionsproteins des Respiratory Syncytial Virus (RSV) bindet. Der humanisierte monoklonale Antikörper setzt sich aus humanen (95 %) und murinen (5 %) Antikörpersequenzen zusammen. Er besitzt eine neutralisierende und fusionsinhibitorische Aktivität gegenüber den beiden RSV-Untertypen A und B.

Im Cotton-Rattenmodell für RSV-Infektionen führten Palivizumab-Serumkonzentrationen von ungefähr 30 µg/ml zu einer 99%igen Reduzierung der pulmonalen RSV-Replikation.

In-vitro-Studien der antiviralen Aktivität

Die antivirale Aktivität von Palivizumab wurde mittels eines Mikroneutralisations-Assays untersucht, bei dem zunächst ansteigende Antikörperkonzentrationen mit RSV inkubiert und dann humane Epithelzellen (HEp-2) zugefügt wurden.

Nach einer Inkubationsdauer von 4 bis 5 Tagen wurde das RSV-Antigen mit einem *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA) gemessen. Der Neutralisationstiter (mittlere effektive Konzentration [EC₅₀]) ist die Antikörperkonzentration, die benötigt wird, um die Detektion von RSV-Antigen im Vergleich mit unbehandelten virusinfizierten Zellen um 50 % zu reduzieren.

Palivizumab zeigte mediane EC₅₀-Werte von 0,65 µg/ml (Mittelwert [Standardabweichung] = 0,75 [0,53] µg/ml; n = 69, Spannweite 0,07 – 2,89 µg/ml) und 0,28 µg/ml (Mittelwert [Standardabweichung] = 0,35 [0,23] µg/ml; n = 35, Spannweite 0,03 – 0,88 µg/ml) gegen klinische RSV-A- beziehungsweise RSV-B-Isolate. Der größte Teil der getesteten klinischen RSV-Isolate (n = 96) stammte von Patienten aus den Vereinigten Staaten.

Resistenz

Palivizumab bindet an eine hochkonservierte Region der extrazellulären Domäne des reifen RSV-F-Proteins, die als Epitop II oder Epitop A bezeichnet wird und die Aminosäuren 262 bis 275 umfasst. Bei einer Genotypen-Analyse 126 klinischer Isolate von 123 Kindern, bei denen die Immunprophylaxe versagt hatte, konnte gezeigt werden, dass alle RSV-Mutanten, die eine Resistenz gegen Palivizumab gezeigt hatten (n = 8), Änderungen der Aminosäuren in diesem Bereich des F-Proteins aufwiesen. Für keine bekannten polymorphen oder nicht-polymorphen Variationen der Sequenz außerhalb des Epitops A des RSV-F-Proteins konnte gezeigt werden, dass sie zu gegen die Neutralisation durch Palivizumab resistenten RS-Viren führen.

Bei diesen 8 klinischen RSV-Isolaten wurde mindestens eine der mit einer Palivizumab-Resistenz assoziierten Substitutionen, N262D, K272E/Q oder S275F/L, nachgewiesen; das ergibt eine mit Resistenzen assoziierte Mutationsrate von 6,3 % bei diesen Patienten.

Eine Überprüfung klinischer Ergebnisse zeigte keine Verbindung zwischen Sequenzänderungen des A-Epitops und der Schwere der RSV-Erkrankung bei Kindern, die nach einer Immunprophylaxe mit Palivizumab eine RSV-Erkrankung der unteren Atemwege entwickelten.

Bei einer Analyse 254 klinischer RSV-Isolate von Patienten, die keine Immunprophylaxe erhalten hatten, wurde bei zweien eine mit einer Palivizumab-Resistenz assoziierte Substitution gefunden (eine mit N262D, eine mit S275F), was eine mit Resistenzen assoziierte Mutationsrate von 0,79 % ergibt.

Immunogenität

Im Verlauf der ersten Behandlung konnten Antikörper gegen Palivizumab in annähernd 1 % der Patienten in der IMPact-RSV-Studie nachgewiesen werden. Die in geringem Ausmaß vorhandenen Antikörper waren nur vorübergehend vorhanden und verschwanden trotz fortgesetzter Behandlung mit Palivizumab (1. und 2. Saison), so dass sie während der zweiten Saison in 55 von 56 Kindern nicht mehr nachgewiesen werden konnten, obwohl 2 Kinder während der ersten Saison einen positiven Befund hatten. In der Studie zu angeborenen Herzfehlern wurde die Immunogenität nicht untersucht. Antikörper gegen Palivizumab wurden in vier weiteren Studien mit insgesamt 4337 Patienten untersucht. In diesen Studien waren Kinder, die in der 35. Schwangerschaftswoche oder früher geboren und zu Beginn der RSV-Saison bis zu sechs Monaten alt waren, Kinder mit einem Alter von bis zu 24 Monaten mit bronchopulmonaler Dysplasie oder solche mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern, eingeschlossen. Bei 0 % bis 1,5 % der Patienten wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Studien Antikörper gegen Palivizumab festgestellt. Es wurde kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Antikörpern und dem Auftreten von Nebenwirkungen beobachtet. Deshalb scheint die Bildung von menschlichen Antikörpern keine klinische Relevanz zu besitzen.

Studien mit Palivizumab Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

In einer placebokontrollierten Studie zur Prophylaxe der RSV-Erkrankung (IMPact-RSV-Studie) bei 1.502 Kindern mit erhöhtem Infektionsrisiko (1.002 Synagis; 500 Placebo) führten 5 monatliche Dosen von 15 mg Palivizumab/kg KG in 55 % der Fälle ($p < 0,001$) zu einer Reduzierung der RSV-bedingten Krankenhausaufnahmen. In der Placebo-Gruppe betrug die RSV-Hospitalisierungsrate 10,6 %. Auf der Basis dieser Daten beträgt die absolute Risikoreduzierung 5,8 %, woraus folgt, dass 17 Kinder behandelt werden müssen, um eine Krankenhausaufnahme zu vermeiden. Die Schwere der RSV-Erkrankung bei hospitalisierten Kindern bezogen auf den Aufenthalt (Tage) auf der Intensivstation pro 100 Kinder und Tage unter künstlicher Beatmung pro 100 Kinder wurde durch die Prophylaxe mit Palivizumab nicht beeinflusst.

Insgesamt 222 Kinder wurden in zwei separaten Studien zur Untersuchung der Unbedenklichkeit von Palivizumab bei einer Verabreichung in einer zweiten RSV-Saison einbezogen. 103 Kinder erhielten zum ersten Mal monatlich Palivizumab-Injektionen, und 119 Kinder erhielten Palivizumab für zwei aufeinanderfolgende Saisons. Es wurden keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Immunogenität festgestellt. Da die Wirksamkeit von Palivizumab in einem zweiten Behandlungszyklus während einer darauffolgenden RSV-Saison formell in einer Studie mit dieser Zielsetzung nicht untersucht wurde, ist die Relevanz dieser Daten bezüglich der Wirksamkeit unbekannt.

In einer offenen prospektiven Studie zur Beurteilung der Pharmakokinetik, der Sicherheit und der Immunogenität nach Verabreichung von 7 Dosen Palivizumab während einer RSV-Saison zeigten die pharmakokinetischen Daten, dass bei allen 18 erfassten Kindern ausreichende mittlere Palivizumabspiegel erreicht wurden. Vorübergehend wurden bei einem Kind, nach der zweiten Dosis Palivizumab, niedrige Spiegel von Antipalivizumab-Antikörpern beobachtet, die nach der fünften und siebenten Dosis unter die Nachweisgrenze absanken.

In einer placebokontrollierten Studie mit 1.287 Patienten im Alter von ≤ 24 Monaten mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern (639 Synagis; 648 Placebo) reduzierte eine monatliche Dosis von 15 mg/kg KG Synagis über 5 Monate die Inzidenz der RSV-bedingten Krankenhausaufnahmen um 45 % ($p = 0,003$). Die Gruppen waren hinsichtlich der zyanotischen und azyanotischen Patienten ausgeglichen. Die RSV-Hospitalisierungsrate lag bei 9,7 % in der Placebo-Gruppe und 5,3 % in der Synagis-Gruppe. Sekundäre Endpunkte der Wirksamkeit zeigten eine signifikante Reduzierung in der Synagis-Gruppe verglichen mit Placebo hinsichtlich der Gesamtzahl der Tage eines RSV-bedingten Krankenhausaufenthaltes (56 % Reduzierung, $p = 0,003$) und der Gesamtzahl der RSV-Tage mit einem erhöhten zusätzlichen Sauerstoffbedarf (73 % Reduzierung, $p = 0,014$) pro 100 Kinder.

Eine retrospektive Beobachtungsstudie wurde an Kindern mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern durchgeführt, in der hinsichtlich des Auftretens primärer schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (PSAEs: Infektion, Arrhythmie und Tod) Kinder verglichen wurden, die mit Palivizumab behandelt wurden (1009) und solchen, die keine Palivizumab-Prophylaxe erhielten (1009).

Die Kinder wurden nach Alter, Art der Herzschädigung und vorausgegangenen korrektiven Herzoperationen eingeteilt. Die Inzidenz schwerwiegender Arrhythmien und Tod war gleich bei prophylaktisch behandelten bzw. nicht behandelten Kindern. Die Inzidenz schwerwiegender Infektionen war bei Kindern mit Prophylaxe geringer verglichen mit denjenigen, die keine Prophylaxe erhielten.

Die Ergebnisse der Studie weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Infektionen, schwerwiegende Arrhythmien oder Tod bei Kindern mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern und Palivizumabbehandlung im Vergleich zu nicht prophylaktisch behandelten Kindern hin.

Studien mit Palivizumab gebrauchsfertiger Injektionslösung

Es wurden zwei klinische Studien durchgeführt, um die beiden Formulierungen von Palivizumab (Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und gebrauchsfertige Injektionslösung) direkt zu vergleichen. In der ersten Studie erhielten alle 153 Frühgeborenen beide Formulierungen in unterschiedlicher Reihenfolge. In der zweiten Studie erhielten 211 Frühgeborene oder Kinder mit chronischen Lungenerkrankungen die fertige Injektionslösung von Palivizumab, 202 Frühgeborene oder Kinder mit chronischen Lungenerkrankungen die Palivizumab Pulver- Formulierung. In zwei zusätzlichen Studien zur Evaluierung eines Prüfpräparats eines monoklonalen Antikörpers zur Prophylaxe von schwerwiegenden RSV-Erkrankungen bei Frühgeborenen oder Kindern mit bronchopulmonaler Dysplasie oder hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern (weitere Details siehe weiter unten), wurde die fertige Injektionslösung als aktive Kontrolle verwendet (3918 pädiatrische Probanden). Gesamtrate und Profil der Nebenwirkungen, Abbrüche der Studien wegen Nebenwirkungen, sowie die Anzahl von Todesfällen, die während dieser Studien berichtet wurden, haben denen entsprochen, die während des klinischen Entwicklungsprogramms der Pulver-Formulierung beobachtet wurden. In keiner der Todesfälle konnte ein Zusammenhang zu Palivizumab hergestellt werden. Es wurden keine neuen Nebenwirkungen in diesen Studien identifiziert.

Frühgeborene und Kinder mit chronischen Lungenerkrankungen infolge Frühgeburtslichkeit (Chronic Lung Disease of Prematurity, CLDP):

Diese Studie, die in 347 Zentren in Nordamerika, in der EU und in 10 weiteren Ländern durchgeführt wurde, untersuchte Patienten im Alter von bis zu 24 Monaten mit CLDP und Frühgeborene (in der 35. Schwangerschaftswoche oder früher geboren), die bei Eintritt in die Studie nicht älter als 6 Monate waren. Patienten mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern waren von der Teilnahme an dieser Studie ausgeschlossen und wurden in einer separaten Studie untersucht. In dieser Studie wurden die Patienten randomisiert und erhielten 5 monatliche Injektionen Palivizumab fertige Injektionslösung von 15 mg/kg KG (N=3306) als aktive Kontrolle eines Prüfpräparats eines monoklonalen Antikörpers (N=3329). Die Probanden wurden 150 Tage lang bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit beobachtet. 98% aller Probanden, die Palivizumab verabreicht bekamen, haben die Studie abgeschlossen und 97% erhielten alle fünf Injektionen. Primärer Endpunkt war die Häufigkeit von RSV-bedingten Krankenhausaufnahmen. Zu RSV-bedingter Hospitalisierung kam es bei 62 von 3306 (1,9%) Patienten in der Palivizumab-Gruppe. Die RSV-bedingte Hospitalisierungsrate, die bei Patienten beobachtet wurde, die mit Diagnose CLDP teilgenommen haben, lag bei 28/723 (3,9%), in frühgeborenen Patienten ohne CLDP bei 34/2583 (1,3%).

Kinder mit angeborenen Herzfehlern:

Diese Studie, die in 162 Zentren in Nordamerika, in der EU und in 4 weiteren Ländern über zwei RSV Saisons durchgeführt wurde, untersuchte Patienten im Alter von bis zu 24 Monaten mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern. In dieser Studie wurden die Patienten randomisiert und erhielten 5 monatliche Injektionen Palivizumab fertige Injektionslösung von 15 mg/kg KG (N=612) als aktive Kontrolle eines Prüfpräparats eines monoklonalen Antikörpers (N=624). Die Probanden wurden eingeteilt nach Art des Herzfehlers (zyanotisch vs. andere) und 150 Tage lang bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit beobachtet. 97% aller Probanden, die Palivizumab

verabreicht bekamen, haben die Studie abgeschlossen und 95% erhielten alle fünf Injektionen. Primärer Endpunkt war die Summe von unerwünschten Ereignissen und schwerwiegender unerwünschter Reaktionen. Sekundärer Endpunkt war die Häufigkeit von RSV-bedingten Krankenhausaufnahmen. Die Häufigkeit von RSV-bedingter Hospitalisierung war 16 von 612 (2,6%) in der Palivizumab-Gruppe.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Palivizumab Pulver-Formulierung

In klinischen Studien mit erwachsenen Probanden zeigte Palivizumab ein einem humanen IgG₁-Antikörper ähnliches pharmakologisches Profil in Bezug auf das Verteilungsvolumen (Durchschnitt 57 ml/kg) und die Halbwertszeit (Durchschnitt 18 Tage). In Prophylaxe-Studien bei Frühgeborenen und Kindern mit bronchopulmonaler Dysplasie betrug die durchschnittliche Halbwertszeit von Palivizumab 20 Tage. Die nach den monatlichen intramuskulären Gaben von 15 mg Palivizumab/kg KG ermittelten mittleren Serumkonzentrationen lagen am 30. Tag bei ungefähr 40 µg/ml nach der ersten, bei ungefähr 60 µg/ml nach der zweiten und bei ungefähr 70 µg/ml nach der dritten und vierten Injektion. In der Studie an Kindern mit angeborenen Herzfehlern wurden am 30. Tag nach der monatlichen intramuskulären Dosis von 15 mg/kg KG die Serumkonzentrationen ermittelt. Die gemessenen mittleren Werte lagen nach der ersten Injektion bei 55 µg/ml und ungefähr 90 µg/ml nach der vierten Injektion.

In der Studie an Kindern mit angeborenen Herzfehlern lag die mittlere Serumkonzentration von Palivizumab bei den 139 Kindern der Palivizumab-Gruppe, die einen kardiopulmonalen Bypass hatten und von denen gepaarte Serumproben verfügbar waren, bei ungefähr 100 µg/ml präoperativ und sank postoperativ auf ungefähr 40 µg/ml.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Im Rahmen von tierexperimentellen Studien wurde Palivizumab in Einzeldosen an Cynomolgus-Affen (maximale Dosis 30 mg/kg KG), Kaninchen (maximale Dosis 50 mg/kg KG) und Ratten (maximale Dosis 840 mg/kg KG) verabreicht. Es wurden keine relevanten Untersuchungsergebnisse beobachtet.

Eine an Nagern durchgeführte präklinische Studie gab keinen Hinweis auf eine Erhöhung der RSV-Replikation, RSV-induzierte pathologische Veränderungen oder die Entstehung von Virus-„Escape“-Mutationen in Gegenwart von Palivizumab unter den gewählten experimentellen Bedingungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:
Histidin
Glycin
Mannitol (E 421)

Lösungsmittel:
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf, außer mit sterilem Wasser für Injektionszwecke, nicht mit anderen Arzneimitteln oder Lösungsmitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Das Arzneimittel sollte sofort nach Zubereitung verwendet werden. Dessen ungeachtet wurde die Anbruchstabilität für 3 Stunden bei 20 – 24 °C belegt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

100 mg Pulver in einer 10-ml-Durchstechflasche (Glastyp I) mit Butyl-Gummi-Stopfen und Hochklappversiegelung aus Aluminium.

1 ml Wasser für Injektionszwecke in einer Ampulle (Glastyp I).

Packungsgröße: 1.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die 100-mg-Durchstechflasche enthält eine Überfüllung, um die Entnahme von 100 mg nach Rekonstitution gemäß den unten stehenden Angaben sicherzustellen.

Für die Rekonstitution entfernen Sie den oberen Teil des Deckels der Durchstechflasche und reinigen den Gummistopfen mit 70% igem Ethanol oder etwas Gleichwertigem.

1,0 ml Wasser für Injektionszwecke sollte langsam entlang der inneren Wand der Durchstechflasche injiziert werden, um die Bildung von Schaum zu vermindern. Nachdem das Wasser injiziert wurde, die Durchstechflasche leicht schräg halten und langsam 30 Sekunden lang leicht schwenken. Nicht schütteln. Die zubereitete Palivizumab-Injektionslösung sollte, bis die Lösung klar ist, bei Raumtemperatur mindestens 20 Minuten stehen.

Die Palivizumab-Lösung enthält keine Konservierungsmittel. Daher muss die Injektionslösung innerhalb von 3 Stunden nach der Zubereitung verabreicht werden.

Die nach Vorschrift zubereitete Injektionslösung enthält eine Konzentration von 100 mg/ml.

Die zubereitete Lösung ist klar bis leicht opaleszent.

Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den örtlichen Vorschriften zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbbVie Ltd
M Maidenhead
SL6 4XE
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/117/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. August 1999

Datum der letzten Verlängerung: 13. August 2009

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Synagis 100 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Synagis Injektionslösung enthalten 100 mg Palivizumab*

Jede 0,5 ml Durchstechflasche enthält 50 mg Palivizumab.

Jede 1 ml Durchstechflasche enthält 100 mg Palivizumab.

*Palivizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, mittels DNA-Technologie in Maus-Myelom-Zellen hergestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Die Lösung ist klar oder leicht opaleszent.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Synagis ist indiziert zur Prävention der durch das Respiratory-Syncytial-Virus (RSV) hervorgerufenen schweren Erkrankungen der unteren Atemwege, die Krankenhausaufenthalte erforderlich machen, bei Kindern mit hohem Risiko für RSV-Erkrankungen:

- Kinder, die in der 35. Schwangerschaftswoche oder früher geboren wurden und zu Beginn der RSV-Saison jünger als 6 Monate sind.
- Kinder unter 2 Jahren, die innerhalb der letzten 6 Monate wegen bronchopulmonaler Dysplasie behandelt wurden.
- Kinder unter 2 Jahren mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt 15 mg Palivizumab/kg Körpergewicht (KG).

Diese ist einmal im Monat, während des Zeitraums eines erhöhten RSV-Infektionsrisikos in der Bevölkerung, zu verabreichen.

Das in einmal monatlichen Intervallen verabreichte Volumen (in ml) von Palivizumab beträgt [Gewicht des Patienten in kg] x 0,15.

Wenn möglich, sollte die erste Dosis vor Beginn der RSV-Saison verabreicht werden, die nachfolgenden Dosen monatlich während der RSV-Saison. Die Wirksamkeit von Palivizumab in anderen Dosierungen als 15 mg pro kg KG oder bei Verabreichung in anderen als monatlichen Intervallen während der RSV-Saison ist nicht belegt.

Die meiste Erfahrung mit Palivizumab, einschließlich der klinischen Phase-III-Zulassungsstudie, wurde mit 5 Injektionen während einer Saison gesammelt (siehe Abschnitt 5.1). Es stehen nur

begrenzt Daten für mehr als 5 Dosen zur Verfügung (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1), folglich ist der Nutzen hinsichtlich des Schutzes über 5 Dosen hinaus nicht gesichert.

Es wird empfohlen, dass Kinder, die Palivizumab erhalten und mit RSV ins Krankenhaus aufgenommen werden, für die Dauer der RSV-Saison weiterhin Palivizumab in monatlichen Abständen erhalten, um weitere Krankenhausaufenthalte zu vermeiden.

Es wird empfohlen, dass Kindern, die einer Operation unter Anwendung eines kardiopulmonalen Bypasses unterzogen werden, eine 15 mg/kg KG Palivizumab-Injektion verabreicht wird, sobald sie postoperativ stabil sind, um ausreichende Palivizumabserumspiegel zu gewährleisten. Während der restlichen RSV-Saison sollten die nachfolgenden Dosen bei Kindern mit nach wie vor bestehendem hohem Risiko, an einer RSV-Infektion zu erkranken, monatlich fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Palivizumab wird intramuskulär verabreicht; vorzugsweise in die anterolaterale Seite des Oberschenkels. Auf Grund des Risikos einer Schädigung des Ischiasnervs sollte der M. gluteus nicht routinemäßig als Injektionsstelle gewählt werden. Die Injektion sollte unter Einhaltung einer standardisierten aseptischen Technik verabreicht werden.

Injektionsvolumina von mehr als 1 ml sollten als geteilte Dosen verabreicht werden.

Synagis Injektionslösung ist eine gebrauchsfertige Darreichungsform. Für Hinweise zur Handhabung siehe Abschnitt 6.6

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, oder gegen andere humanisierte monoklonale Antikörper.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Über allergische Reaktionen, einschließlich sehr seltener Fälle von Anaphylaxie und anaphylaktischem Schock, nach der Verabreichung von Palivizumab wurde berichtet. In einigen Fällen wurde über Todesfälle berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Es sollten Medikamente zur sofortigen Behandlung von schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie und anaphylaktischem Schock, nach der Verabreichung von Palivizumab verfügbar sein.

Bei Patienten mit mäßigen bis schweren akuten Infektionen oder fieberhaften Erkrankungen ist eine zeitlich verschobene Anwendung von Palivizumab gerechtfertigt, es sei denn, dass nach ärztlichem Ermessen diese Verzögerung der Palivizumab-Gabe ein höheres Risiko darstellt. Eine leichte fieberhafte Erkrankung, wie zum Beispiel eine leichte Infektion der oberen Atemwege, ist normalerweise kein Grund, um die Verabreichung von Palivizumab zu verschieben.

Palivizumab sollte bei Patienten mit Thrombozytopenie oder anderen Gerinnungsstörungen mit Vorsicht angewendet werden.

Die Wirksamkeit von Palivizumab in einem zweiten Behandlungszyklus während einer darauffolgenden RSV-Saison wurde nicht formell in einer Studie mit dieser Zielsetzung untersucht. Das mögliche Risiko in der darauffolgenden Saison, in der die Patienten mit Palivizumab behandelt wurden, verstärkt an RSV-Infektionen zu erkranken, wurde nicht endgültig durch Studien ausgeschlossen, die zur Untersuchung dieses speziellen Punktes durchgeführt wurden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln durchgeführt. In der Phase-III-IMPACT-RSV-Studie wurde bei Frühgeborenen und an bronchopulmonaler Dysplasie erkrankten Kindern eine ähnliche Anzahl an Patienten in der Placebo- und Palivizumab-Gruppe untersucht, die routinemäßig gegen Kinderkrankheiten oder Influenza geimpft wurden bzw. Bronchodilatoren oder Kortikosteroide erhielten. Es wurde keine Zunahme der Nebenwirkungen beobachtet.

Da der monoklonale Antikörper Palivizumab für das RSV spezifisch ist, ist nicht damit zu rechnen, dass Palivizumab die Immunantwort auf Impfstoffe hemmt.

Palivizumab kann immunbasierte Tests zur RSV-Diagnostik, etwa solche, die auf einer Antigen-Detektion beruhen, stören. Darüber hinaus hemmt Palivizumab in der Zellkultur die Virusreplikation und kann daher möglicherweise auch auf viralen Kulturen basierende Nachweisverfahren stören. Palivizumab hat keine negativen Einflüsse auf Nachweisverfahren, die auf einer Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion beruhen.

Die Störung eines Nachweisverfahrens könnte bei einem RSV-Test zu falsch-negativen Ergebnissen führen. Daher sollten die Ergebnisse diagnostischer Tests, wenn vorhanden, in Verbindung mit klinischen Befunden für medizinische Entscheidungen herangezogen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Nicht zutreffend. Synagis ist zur Anwendung bei Erwachsenen nicht angezeigt. Daten zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit liegen nicht vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die unter Palivizumab auftreten, sind Anaphylaxie und andere akute Überempfindlichkeitsreaktionen. Häufige Nebenwirkungen, die unter Palivizumab auftreten, sind Fieber, Hautausschlag und Reaktionen an der Injektionsstelle.

Nebenwirkungstabelle

Nebenwirkungen, sowohl klinische als auch Laborwertveränderungen, sind in den nachfolgenden Tabellen aufgeführt. Diese Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und ihrer Häufigkeit (sehr häufig $\geq 1/10$; häufig $\geq 1/100$ bis $< 1/10$; gelegentlich $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$, selten $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) in Studien, die bei Frühgeborenen und an bronchopulmonaler Dysplasie erkrankten Kindern oder bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern durchgeführt wurden, gegliedert.

Die aufgrund von Beobachtungen nach Markteinführung identifizierten Nebenwirkungen wurden freiwillig aus einer Patientenpopulation unbekannter Größe gemeldet; es ist nicht immer möglich, ihre Häufigkeit verlässlich zu schätzen oder einen kausalen Zusammenhang mit der Anwendung von Palivizumab herzustellen.

Die Häufigkeitsangaben für diese Nebenwirkungen in der folgenden Tabelle wurden auf Basis der Sicherheitsdaten aus den beiden klinischen Zulassungsstudien geschätzt. Es gab zwischen der Palivizumab- und der Placebo-Gruppe keine Unterschiede in der Inzidenz dieser Nebenwirkungen, und die Nebenwirkungen standen nicht im Zusammenhang mit dem Arzneimittel.

Bei Kindern aufgetretene Nebenwirkungen aus klinischen Studien* und aus Meldungen nach Markteinführung		
Systemorganklasse gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Thrombozytopenie [#]
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Anaphylaxie, anaphylaktischer Schock (in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang) [#]
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Krampfanfälle [#]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Apnoe [#]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Hautausschlag
	Gelegentlich	Urtikaria [#]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Pyrexie
	Häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle

*Für eine vollständige Beschreibung der Studien siehe Abschnitt 5.1 „Klinische Studien“.

[#]Diese Nebenwirkungen wurden im Rahmen von Beobachtungen nach Markteinführung identifiziert.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erfahrungen nach Markteinführung

Es wurden nach Markteinführung gemeldete schwerwiegende spontane Nebenwirkungen während der Behandlung mit Palivizumab zwischen 1998 und 2002, dies deckt vier RSV-Saisons ab, ausgewertet. Insgesamt wurden 1.291 schwerwiegende Berichte übermittelt, bei denen Palivizumab wie indiziert verabreicht wurde und die Therapiedauer innerhalb einer Saison lag. Nebenwirkungen traten nach der sechsten oder weiteren Dosen bei nur 22 dieser Berichte auf (15 nach der sechsten Dosis, 6 nach der siebten Dosis und 1 nach der achten Dosis). Diese Nebenwirkungen waren ähnlicher Art wie jene nach den ersten 5 Dosen.

Das Palivizumab-Therapieschema und die Nebenwirkungen wurden bei nahezu 20.000 Kleinkindern, die durch ein „Patienten Compliance Register“ zwischen 1998 und 2000 erfasst wurden, überwacht. 1.250 erfasste Kleinkinder dieser Gruppe erhielten 6 Injektionen, 183 Kleinkinder erhielten 7 Injektionen und 27 Kleinkinder erhielten 8 oder 9 Injektionen. Die bei den Patienten nach der sechsten oder weiteren Dosen beobachteten Nebenwirkungen waren in Art und Häufigkeit ähnlich wie die Nebenwirkungen nach den ersten 5 Dosen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Rahmen von klinischen Studien erhielten drei Kinder eine Dosis, die über der von 15 mg Palivizumab/kg KG lag. Die verabreichten Dosen betragen 20,25 mg/kg KG, 21,1 mg/kg KG und 22,27 mg/kg KG. In diesen Fällen wurden keine medizinisch relevanten Folgen festgestellt.

Nach dem Inverkehrbringen wurden Überdosierungen von bis zu 85 mg/kg KG berichtet. Die in manchen Fällen berichteten Nebenwirkungen haben sich nicht von denen unterschieden, die unter 15 mg/kg KG beobachtet wurden (siehe Abschnitt 4.8).

Im Fall einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu beobachten und eine entsprechende symptomatische Behandlung sofort einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsera und Immunglobuline,
Spezifische Immunglobuline
ATC-Code: J06BB16

Palivizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG_{1κ}-Antikörper, der das A-Epitop des Fusionsproteins des Respiratory Syncytial Virus (RSV) bindet. Der humanisierte monoklonale Antikörper setzt sich aus humanen (95 %) und murinen (5 %) Antikörpersequenzen zusammen. Er besitzt eine neutralisierende und fusionsinhibitorische Aktivität gegenüber den beiden RSV-Untertypen A und B.

Im Cotton-Rattenmodell für RSV-Infektionen führten Palivizumab-Serumkonzentrationen von ungefähr 30 µg/ml zu einer 99%igen Reduzierung der pulmonalen RSV-Replikation.

In-vitro-Studien der antiviralen Aktivität

Die antivirale Aktivität von Palivizumab wurde mittels eines Mikroneutralisations-Assays untersucht, bei dem zunächst ansteigende Antikörperkonzentrationen mit RSV inkubiert und dann humane Epithelzellen (HEp-2) zugefügt wurden.

Nach einer Inkubationsdauer von 4 bis 5 Tagen wurde das RSV-Antigen mit einem *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA) gemessen. Der Neutralisationstiter (mittlere effektive Konzentration [EC₅₀]) ist die Antikörperkonzentration, die benötigt wird, um die Detektion von RSV-Antigen im Vergleich mit unbehandelten virusinfizierten Zellen um 50 % zu reduzieren.

Palivizumab zeigte mediane EC₅₀-Werte von 0,65 µg/ml (Mittelwert [Standardabweichung] = 0,75 [0,53] µg/ml; n = 69, Spannweite 0,07 – 2,89 µg/ml) und 0,28 µg/ml (Mittelwert [Standardabweichung] = 0,35 [0,23] µg/ml; n = 35, Spannweite 0,03 – 0,88 µg/ml) gegen klinische RSV-A- beziehungsweise RSV-B-Isolate. Der größte Teil der getesteten klinischen RSV-Isolate (n = 96) stammte von Patienten aus den Vereinigten Staaten.

Resistenz

Palivizumab bindet an eine hochkonservierte Region der extrazellulären Domäne des reifen RSV-F-Proteins, die als Epitop II oder Epitop A bezeichnet wird und die Aminosäuren 262 bis 275 umfasst. Bei einer Genotypen-Analyse 126 klinischer Isolate von 123 Kindern, bei denen die Immunprophylaxe versagt hatte, konnte gezeigt werden, dass alle RSV-Mutanten, die eine Resistenz gegen Palivizumab gezeigt hatten (n = 8), Änderungen der Aminosäuren in diesem Bereich des F-Proteins aufwiesen. Für keine bekannten polymorphen oder nicht-polymorphen Variationen der Sequenz außerhalb des Epitops A des RSV-F-Proteins konnte gezeigt werden, dass sie zu gegen die Neutralisation durch Palivizumab resistenten RS-Viren führen.

Bei diesen 8 klinischen RSV-Isolaten wurde mindestens eine der mit einer Palivizumab-Resistenz assoziierten Substitutionen, N262D, K272E/Q oder S275F/L, nachgewiesen; das ergibt eine mit Resistenzen assoziierte Mutationsrate von 6,3 % bei diesen Patienten.

Eine Überprüfung klinischer Ergebnisse zeigte keine Verbindung zwischen Sequenzänderungen des A-Epitops und der Schwere der RSV-Erkrankung bei Kindern, die nach einer Immunprophylaxe mit Palivizumab eine RSV-Erkrankung der unteren Atemwege entwickelten.

Bei einer Analyse 254 klinischer RSV-Isolate von Patienten, die keine Immunprophylaxe erhalten hatten, wurde bei zweien eine mit einer Palivizumab-Resistenz assoziierte Substitution gefunden (eine mit N262D, eine mit S275F), was eine mit Resistenzen assoziierte Mutationsrate von 0,79 % ergibt.

Immunogenität

Im Verlauf der ersten Behandlung konnten Antikörper gegen Palivizumab in annähernd 1 % der Patienten in der IMPact-RSV-Studie nachgewiesen werden. Die in geringem Ausmaß vorhandenen Antikörper waren nur vorübergehend vorhanden und verschwanden trotz fortgesetzter Behandlung mit Palivizumab (1. und 2. Saison), so dass sie während der zweiten Saison in 55 von 56 Kindern nicht mehr nachgewiesen werden konnten, obwohl 2 Kinder während der ersten Saison einen positiven Befund hatten. In der Studie zu angeborenen Herzfehlern wurde die Immunogenität nicht untersucht. Antikörper gegen Palivizumab wurden in vier weiteren Studien mit insgesamt 4337 Patienten untersucht. In diesen Studien waren Kinder, die in der 35. Schwangerschaftswoche oder früher geboren und zu Beginn der RSV-Saison bis zu sechs Monaten alt waren, Kinder mit einem Alter von bis zu 24 Monaten mit bronchopulmonaler Dysplasie oder solche mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern, eingeschlossen. Bei 0 % bis 1,5 % der Patienten wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Studien Antikörper gegen Palivizumab festgestellt. Es wurde kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Antikörpern und dem Auftreten von Nebenwirkungen beobachtet. Deshalb scheint die Bildung von menschlichen-Antikörpern keine klinische Relevanz zu besitzen.

Studien mit Palivizumab Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

In einer placebokontrollierten Studie zur Prophylaxe der RSV-Erkrankung (IMPact-RSV-Studie) bei 1.502 Kindern mit erhöhtem Infektionsrisiko (1.002 Synagis; 500 Placebo) führten 5 monatliche Dosen von 15 mg Palivizumab/kg KG in 55 % der Fälle ($p < 0,001$) zu einer Reduzierung der RSV-bedingten Krankenhausaufnahmen. In der Placebo-Gruppe betrug die RSV-Hospitalisierungsrate 10,6 %. Auf der Basis dieser Daten beträgt die absolute Risikoreduzierung 5,8 %, woraus folgt, dass 17 Kinder behandelt werden müssen, um eine Krankenhausaufnahme zu vermeiden. Die Schwere der RSV-Erkrankung bei hospitalisierten Kindern bezogen auf den Aufenthalt (Tage) auf der Intensivstation pro 100 Kinder und Tage unter künstlicher Beatmung pro 100 Kinder wurde durch die Prophylaxe mit Palivizumab nicht beeinflusst.

Insgesamt 222 Kinder wurden in zwei separaten Studien zur Untersuchung der Unbedenklichkeit von Palivizumab bei einer Verabreichung in einer zweiten RSV-Saison einbezogen. 103 Kinder erhielten zum ersten Mal monatlich Palivizumab-Injektionen, und 119 Kinder erhielten Palivizumab für zwei aufeinanderfolgende Saisons. Es wurden keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Immunogenität festgestellt. Da die Wirksamkeit von Palivizumab in einem zweiten Behandlungszyklus während einer darauffolgenden RSV-Saison formell in einer Studie mit dieser Zielsetzung nicht untersucht wurde, ist die Relevanz dieser Daten bezüglich der Wirksamkeit unbekannt.

In einer offenen prospektiven Studie zur Beurteilung der Pharmakokinetik, der Sicherheit und der Immunogenität nach Verabreichung von 7 Dosen Palivizumab während einer RSV-Saison zeigten die pharmakokinetischen Daten, dass bei allen 18 erfassten Kindern ausreichende mittlere Palivizumabspiegel erreicht wurden. Vorübergehend wurden bei einem Kind, nach der zweiten Dosis Palivizumab, niedrige Spiegel von Antipalivizumab-Antikörpern beobachtet, die nach der fünften und siebenten Dosis unter die Nachweisgrenze absanken.

In einer placebokontrollierten Studie mit 1.287 Patienten im Alter von ≤ 24 Monaten mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern (639 Synagis; 648 Placebo) reduzierte eine monatliche Dosis von 15 mg/kg KG Synagis über 5 Monate die Inzidenz der RSV-bedingten Krankenhausaufnahmen um 45 % ($p = 0,003$). Die Gruppen waren hinsichtlich der zyanotischen und azyanotischen Patienten ausgeglichen. Die RSV-Hospitalisierungsrate lag bei 9,7 % in der Placebo-Gruppe und 5,3 % in der Synagis -Gruppe. Sekundäre Endpunkte der Wirksamkeit zeigten eine signifikante Reduzierung in der Synagis-Gruppe verglichen mit Placebo hinsichtlich der Gesamtzahl der Tage eines RSV-bedingten Krankenhausaufenthaltes (56 % Reduzierung, $p = 0,003$) und der Gesamtzahl der RSV-Tage mit einem erhöhten zusätzlichen Sauerstoffbedarf (73 % Reduzierung, $p = 0,014$) pro 100 Kinder.

Eine retrospektive Beobachtungsstudie wurde an Kindern mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern durchgeführt, in der hinsichtlich des Auftretens primärer schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (PSAEs: Infektion, Arrhythmie und Tod) Kinder verglichen wurden, die mit Palivizumab behandelt wurden (1009) und solchen, die keine Palivizumab-Prophylaxe erhielten (1009).

Die Kinder wurden nach Alter, Art der Herzschädigung und vorausgegangenen korrektiven Herzoperationen eingeteilt. Die Inzidenz schwerwiegender Arrhythmien und Tod war gleich bei prophylaktisch behandelten bzw. nicht behandelten Kindern. Die Inzidenz schwerwiegender Infektionen war bei Kindern mit Prophylaxe geringer verglichen mit denjenigen, die keine Prophylaxe erhielten.

Die Ergebnisse der Studie weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Infektionen, schwerwiegende Arrhythmien oder Tod bei Kindern mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern und Palivizumabbehandlung im Vergleich zu nicht prophylaktisch behandelten Kindern hin.

Studien mit Palivizumab gebrauchsfertiger Injektionslösung

Es wurden zwei klinische Studien durchgeführt, um die beiden Formulierungen von Palivizumab (Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und gebrauchsfertige Injektionslösung) direkt zu vergleichen. In der ersten Studie erhielten alle 153 Frühgeborenen beide Formulierungen in unterschiedlicher Reihenfolge. In der zweiten Studie erhielten 211 Frühgeborene oder Kinder mit chronischen Lungenerkrankungen die fertige Injektionslösung von Palivizumab, 202 Frühgeborene oder Kinder mit chronischen Lungenerkrankungen die Palivizumab Pulver- Formulierung. In zwei zusätzlichen Studien zur Evaluierung eines Prüfpräparats eines monoklonalen Antikörpers zur Prophylaxe von schwerwiegenden RSV-Erkrankungen bei Frühgeborenen oder Kindern mit bronchopulmonaler Dysplasie oder hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern (weitere Details siehe weiter unten), wurde die fertige Injektionslösung als aktive Kontrolle verwendet (3918 pädiatrische Probanden). Gesamtrate und Profil der Nebenwirkungen, Abbrüche der Studien wegen Nebenwirkungen, sowie die Anzahl von Todesfällen, die während dieser Studien berichtet wurden, haben denen entsprochen, die während des klinischen Entwicklungsprogramms der Pulver-Formulierung beobachtet wurden. In keiner der Todesfälle konnte ein Zusammenhang zu Palivizumab hergestellt werden. Es wurden keine neuen Nebenwirkungen in diesen Studien identifiziert.

Frühgeborene und Kinder mit chronischen Lungenerkrankungen infolge Frühgeburtslichkeit (Chronic Lung Disease of Prematurity, CLDP):

Diese Studie, die in 347 Zentren in Nordamerika, in der EU und in 10 weiteren Ländern durchgeführt wurde, untersuchte Patienten im Alter von bis zu 24 Monaten mit CLDP und Frühgeborene (in der 35. Schwangerschaftswoche oder früher geboren), die bei Eintritt in die Studie nicht älter als 6 Monate waren. Patienten mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern waren von der Teilnahme an dieser Studie ausgeschlossen und wurden in einer separaten Studie untersucht. In dieser Studie wurden die Patienten randomisiert und erhielten 5 monatliche Injektionen Palivizumab fertige Injektionslösung von 15 mg/kg KG (N=3306) als aktive Kontrolle eines Prüfpräparats eines monoklonalen Antikörpers (N=3329). Die Probanden wurden 150 Tage lang bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit beobachtet. 98% aller Probanden, die Palivizumab verabreicht bekamen, haben die Studie abgeschlossen und 97% erhielten alle fünf Injektionen. Primärer Endpunkt war die Häufigkeit von RSV-bedingten Krankenhausaufnahmen. Zu RSV-bedingter Hospitalisierung kam es bei 62 von 3306 (1,9%) Patienten in der Palivizumab-Gruppe. Die RSV-bedingte Hospitalisierungsrate, die bei Patienten beobachtet wurde, die mit Diagnose CLDP teilgenommen haben, lag bei 28/723 (3,9%), in frühgeborenen Patienten ohne CLDP bei 34/2583 (1,3%).

Kinder mit angeborenen Herzfehlern:

Diese Studie, die in 162 Zentren in Nordamerika, in der EU und in 4 weiteren Ländern über zwei RSV Saisons durchgeführt wurde, untersuchte Patienten im Alter von bis zu 24 Monaten mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern. In dieser Studie wurden die Patienten randomisiert und erhielten 5 monatliche Injektionen Palivizumab fertige Injektionslösung von 15 mg/kg KG (N=612) als aktive Kontrolle eines Prüfpräparats eines monoklonalen Antikörpers (N=624). Die Probanden wurden eingeteilt nach Art des Herzfehlers (zyanotisch vs. andere) und 150 Tage lang bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit beobachtet. 97% aller Probanden, die Palivizumab

verabreicht bekamen, haben die Studie abgeschlossen und 95% erhielten alle fünf Injektionen. Primärer Endpunkt war die Summe von unerwünschten Ereignissen und schwerwiegender unerwünschter Reaktionen. Sekundärer Endpunkt war die Häufigkeit von RSV-bedingten Krankenhausaufnahmen. Die Häufigkeit von RSV-bedingter Hospitalisierung war 16 von 612 (2,6%) in der Palivizumab-Gruppe.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Palivizumab Pulver-Formulierung

In klinischen Studien mit erwachsenen Probanden zeigte Palivizumab ein einem humanen IgG₁-Antikörper ähnliches pharmakologisches Profil in Bezug auf das Verteilungsvolumen (Durchschnitt 57 ml/kg) und die Halbwertszeit (Durchschnitt 18 Tage). In Prophylaxe-Studien bei Frühgeborenen und Kindern mit bronchopulmonaler Dysplasie betrug die durchschnittliche Halbwertszeit von Palivizumab 20 Tage. Die nach den monatlichen intramuskulären Gaben von 15 mg Palivizumab/kg KG ermittelten mittleren Serumkonzentrationen lagen am 30. Tag bei ungefähr 40 µg/ml nach der ersten, bei ungefähr 60 µg/ml nach der zweiten und bei ungefähr 70 µg/ml nach der dritten und vierten Injektion. In der Studie an Kindern mit angeborenen Herzfehlern wurden am 30. Tag nach der monatlichen intramuskulären Dosis von 15 mg/kg KG die Serumkonzentrationen ermittelt. Die gemessenen mittleren Werte lagen nach der ersten Injektion bei 55 µg/ml und ungefähr 90 µg/ml nach der vierten Injektion.

In der Studie an Kindern mit angeborenen Herzfehlern lag die mittlere Serumkonzentration von Palivizumab bei den 139 Kindern der Palivizumab-Gruppe, die einen kardiopulmonalen Bypass hatten und von denen gepaarte Serumproben verfügbar waren, bei ungefähr 100 µg/ml präoperativ und sank postoperativ auf ungefähr 40 µg/ml.

Palivizumab gebrauchsfertige Injektionslösung

Pharmakokinetische Eigenschaften und Sicherheit von Palivizumab gebrauchsfertiger Injektionslösung und Pulver-Formulierung wurden nach intramuskulärer Gabe von 15 mg/kg KG in einer cross-over Studie mit 153 frühgeborenen (in der 35. Schwangerschaftswoche oder früher) Kleinkindern im Alter von bis zu 6 Monaten verglichen. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass die Palivizumab-Serumkonzentrationen der gebrauchsfertigen Lösung und die der Pulver-Formulierung ähnlich waren. Bioäquivalenz von gebrauchsfertiger Lösung und Pulver-Formulierung wurde gezeigt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Im Rahmen von tierexperimentellen Studien wurde Palivizumab in Einzeldosen an Cynomolgus-Affen (maximale Dosis 30 mg/kg KG), Kaninchen (maximale Dosis 50 mg/kg KG) und Ratten (maximale Dosis 840 mg/kg KG) verabreicht. Es wurden keine relevanten Untersuchungsergebnisse beobachtet.

Eine an Nagern durchgeführte präklinische Studie gab keinen Hinweis auf eine Erhöhung der RSV-Replikation, RSV-induzierte pathologische Veränderungen oder die Entstehung von Virus-„Escape“-Mutationen in Gegenwart von Palivizumab unter den gewählten experimentellen Bedingungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Glycin
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf, außer mit sterilem Wasser für Injektionszwecke, nicht mit anderen Arzneimitteln oder Lösungsmitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch: 0,5 ml oder 1 ml Injektionslösung in einer klaren, farblosen Durchstechflasche (Glastyp I) mit 3 ml Fassungsvermögen, einem Chlorbutyl-Gummi-Stopfen und Hochklappversiegelung.

Packungsgröße: 1.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die gebrauchsfertige Injektionslösung und die Pulver-Formulierung von Palivizumab dürfen nicht gemischt werden.

Nicht verdünnen.

Nicht schütteln.

Beide Durchstechflaschen (0,5 ml und 1 ml) enthalten eine Überfüllung, um die Entnahme von 50 mg bzw. 100 mg sicherzustellen.

Für die Verabreichung entfernen Sie den oberen Teil des Deckels der Durchstechflasche und reinigen den Gummistopfen mit 70 %igem Ethanol oder etwas Gleichwertigem. Führen Sie die Nadel in die Durchstechflasche ein und ziehen Sie eine angemessene Menge an Lösung in die Spritze auf.

Die Palivizumab Injektionslösung enthält keine Konservierungsmittel, sie ist zum einmaligen Gebrauch bestimmt und sollte sofort nach Aufziehen verabreicht werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den örtlichen Vorschriften zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4XE
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

0,5 ml Durchstechflasche: EU/1/99/117/003

1 ml Durchstechflasche: EU/1/99/117/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. August 1999

Datum der letzten Verlängerung: 13. August 2009

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des (der) Wirkstoff(s)(e) biologischen Ursprungs

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

MedImmune, LLC
660 MedImmune Court / 633 Research Court, Frederick, Maryland,
USA

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

AbbVie S.r.l.
04011 Campoverde di Aprilia
(Latina)
Italien

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen, sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

50 mg, äußere Umhüllung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Synagis 50 mg
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Palivizumab

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 50 mg Palivizumab. Die nach Vorschrift zubereitete Injektionslösung enthält 100 mg/ml Palivizumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält weiterhin Histidin, Glycin und Mannitol.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt:

1 Durchstechflasche Synagis 50 mg.
1 Ampulle mit 1 ml Wasser für Injektionszwecke.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Langsam mit 0,6 ml Wasser für Injektionszwecke zubereiten.
Leicht schwenken. Nicht schütteln. 20 Minuten stehen lassen.
Innerhalb von 3 Stunden nach Zubereitung verwenden.

Intramuskuläre Anwendung

Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4XE
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/117/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Synagis 50 mg, Durchstechflasche – Etikett

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Synagis 50 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Palivizumab
i.m.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN, ODER EINHEITEN

50 mg

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

100 mg, äußere Umhüllung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Synagis 100 mg
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Palivizumab

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Palivizumab. Die nach Vorschrift zubereitete Injektionslösung enthält 100 mg/ml Palivizumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält weiterhin Histidin, Glycin und Mannitol.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt:

1 Durchstechflasche Synagis 100 mg.
1 Ampulle mit 1 ml Wasser für Injektionszwecke.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Langsam mit 1,0 ml Wasser für Injektionszwecke zubereiten.
Leicht schwenken. Nicht schütteln. 20 Minuten stehen lassen.
Innerhalb von 3 Stunden nach Zubereitung verwenden.

Intramuskuläre Anwendung

Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4XE
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/117/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Synagis 100 mg, Durchstechflasche - Etikett

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Synagis 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Palivizumab
i.m.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBESZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN, ODER EINHEITEN

100 mg

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Synagis, Wasser für Injektionszwecke, Ampulle - Etikett

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Lösungsmittel für Synagis

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN, ODER EINHEITEN

1 ml Wasser für Injektionszwecke

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Äußere Umhüllung Durchstechflasche 0,5 ml
Äußere Umhüllung Durchstechflasche 1 ml

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Synagis 100 mg/ml Injektionslösung
Palivizumab

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 0,5 ml Durchstechflasche enthält 50 mg Palivizumab.
Jede 1 ml Durchstechflasche enthält 100 mg Palivizumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält weiterhin Histidin, Glycin und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

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

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Nicht schütteln.
Intramuskuläre Anwendung
Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4XE
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/117/003

EU/1/99/117/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Synagis 100 mg/ml Injektionslösung, Durchstechflasche 0,5 ml – Etikett
Synagis 100 mg/ml Injektionslösung, Durchstechflasche 1 ml – Etikett

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Synagis 100 mg/ml Injektionslösung
Palivizumab
i.m.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN, ODER EINHEITEN

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

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für den Anwender

Synagis 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Palivizumab

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihrem Kind das Arzneimittel verabreicht wird, denn sie enthält wichtige Informationen für Sie.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Ihr Kind erheblich beeinträchtigt oder wenn Sie bei Ihrem Kind Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist Synagis und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Synagis bei Ihrem Kind beachten?
3. Wie wird Synagis meinem Kind verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Synagis aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Synagis und wofür wird es angewendet?

Synagis enthält den Wirkstoff Palivizumab. Palivizumab ist ein Antikörper, der spezifisch gegen das Respiratory Syncytial Virus (RS-Virus) wirkt.

Ihr Kind hat ein hohes Risiko, an einer Krankheit zu erkranken, die durch das sogenannte Respiratory Syncytial Virus hervorgerufen wird.

Zu den Kindern, die mit einer höheren Wahrscheinlichkeit an einem RS-Virus schwer erkranken können (Hochrisiko-Kinder), gehören frühgeborene Babys (geboren in der 35. Schwangerschaftswoche oder früher) oder Babys, die mit bestimmten Herz- oder Lungenproblemen geboren wurden.

Synagis ist ein Arzneimittel, das Ihr Kind gegen eine schwere Erkrankung mit dem RS-Virus schützt.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Synagis bei Ihrem Kind beachten?

Ihr Kind darf nicht mit Synagis behandelt werden,

wenn es allergisch ist gegen Palivizumab oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels. Zu Anzeichen und Symptomen einer schweren allergischen Reaktion gehören:

- schwerer Hautausschlag, Nesselsucht oder juckende Haut
- Schwellungen von Lippen, Zunge oder Gesicht
- Anschwellen des Halses, Schwierigkeiten beim Schlucken
- Schwierigkeiten beim Atmen, schnelle oder unregelmäßige Atmung
- bläuliche Verfärbung der Haut, Lippen oder unter den Fingernägeln
- Muskelschwäche oder Schlappeheit
- Blutdruckabfall
- Teilnahmslosigkeit

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Synagis ist erforderlich,

- wenn Ihr Kind sich nicht wohl fühlt. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Ihr Kind sich nicht wohl fühlt, da es nötig sein könnte, die Anwendung von Synagis zu verschieben.
- wenn Ihr Kind an einer Blutgerinnungsstörung leidet, da Synagis im Allgemeinen in den Oberschenkel injiziert wird.

Anwendung von Synagis zusammen mit anderen Arzneimitteln

Es ist nicht zu erwarten, dass Synagis die Wirkung anderer Arzneimittel beeinträchtigt. Sie sollten jedoch Ihren Arzt, bevor er die Behandlung mit Synagis beginnt, darüber informieren, mit welchen anderen Arzneimitteln Ihr Kind zurzeit behandelt wird.

3. Wie wird Synagis meinem Kind verabreicht?

Wie viel Synagis wird meinem Kind verabreicht?

Synagis wird Ihrem Kind einmal im Monat in einer Dosis von 15 mg/kg Körpergewicht verabreicht, solange die Gefahr einer Ansteckung mit dem RS-Virus besteht. Für den bestmöglichen Schutz Ihres Kindes ist es sehr wichtig, dass Sie die Anweisungen Ihres Arztes hinsichtlich der Behandlungstermine für die nächsten Verabreichungen von Synagis befolgen.

Wenn Ihr Kind unter Anwendung einer Herz-Lungen-Maschine am Herzen operiert werden muss, darf es nach der Operation eine zusätzliche Dosis Synagis bekommen. Danach sollte der ursprüngliche Injektions-Zeitplan fortgesetzt werden.

Wie wird meinem Kind Synagis verabreicht?

Ihr Kind erhält Synagis in einen Muskel injiziert, normalerweise in die Außenseite des Oberschenkels.

Was sollten Sie tun, wenn Ihr Kind eine geplante Injektion von Synagis versäumt hat?

Falls Ihr Kind eine Injektion versäumt hat, sollten Sie mit Ihrem Arzt schnellstmöglich einen neuen Behandlungstermin vereinbaren. Jede Injektion Synagis kann Ihr Kind nur für maximal einen Monat schützen. Dann ist eine weitere Injektion erforderlich.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Synagis bei Ihrem Kind angewendet werden soll.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem Kind auftreten müssen.

Synagis kann schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen; dazu gehören

- schwere allergische Reaktionen (solche Reaktionen können lebensbedrohlich oder tödlich sein). Eine Übersicht von Anzeichen und Symptomen finden Sie unter „Ihr Kind darf nicht mit Synagis behandelt werden“.
- ungewöhnliche blaue Flecken oder Gruppen winziger roter Flecken auf der Haut.

Informieren Sie Ihren Arzt oder suchen Sie umgehend medizinische Hilfe, wenn Ihr Kind eine der oben genannten schwerwiegenden Nebenwirkungen hat, nachdem ihm Synagis verabreicht wurde.

Zusätzliche Nebenwirkungen

Sehr häufig (betrifft mindestens 1 von 10 Anwendern):

- Hautausschlag
- Fieber

Häufig (betrifft 1 bis 10 von 100 Anwendern):

- Schmerzen, Rötung oder Schwellung an der Injektionsstelle
- Aussetzer der Atmung oder sonstige Schwierigkeiten beim Atmen

Gelegentlich (betrifft weniger als 1 von 100 Anwendern):

- Krampfanfälle
- Nesselsucht

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen an Ihrem Kind bemerken, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Synagis aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nach Zubereitung innerhalb von 3 Stunden verwenden.

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Synagis enthält

- Der Wirkstoff ist Palivizumab. 50 mg pro Durchstechflasche. Die nach Vorschrift zubereitete Injektionslösung enthält 100 mg/ml Palivizumab.
- Die sonstigen Bestandteile sind: - für das Pulver: Histidin, Glycin und Mannitol.
- für das Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

Wie Synagis aussieht und Inhalt der Packung

Synagis wird als Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (Durchstechflasche mit 50 mg Pulver + 1 ml Lösungsmittel in einer Ampulle) angeboten.

Packungsgröße: 1.

Synagis ist eine weiße bis cremefarbige Substanz.

Pharmazeutischer Unternehmer

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4XE
Vereinigtes Königreich

Hersteller

AbbVie S.r.l.
04011 Campoverde di Aprilia (Latina)
Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittelwünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 53038305

Ελλάδα

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

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 9 1 337-5200

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 319 12 00

Slovenija

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

România

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 7518 4100

Sverige

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

United Kingdom

AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt.

Hinweise für die Handhabung

Die 50-mg-Durchstechflasche enthält eine Überfüllung, um die Entnahme von 50 mg nach Rekonstitution gemäß den unten stehenden Angaben sicherzustellen.

Für die Rekonstitution entfernen Sie den oberen Teil des Deckels der Durchstechflasche und reinigen den Gummistopfen mit 70% igem Ethanol oder etwas Gleichwertigem.

0,6 ml Wasser für Injektionszwecke sollten langsam entlang der inneren Wand der Durchstechflasche injiziert werden, um die Bildung von Schaum zu vermindern. Nachdem das Wasser injiziert wurde, die Durchstechflasche leicht schräg halten und langsam 30 Sekunden lang leicht schwenken.

Nicht schütteln.

Die zubereitete Injektionslösung von Palivizumab sollte bei Raumtemperatur mindestens 20 Minuten stehen, bis die Lösung klar ist. Die Palivizumab-Lösung enthält keine Konservierungsmittel. Daher muss die Injektionslösung innerhalb von 3 Stunden nach der Zubereitung verabreicht werden. Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch. Verbleibende Restmengen sind nach der Verabreichung zu verwerfen.

Die nach Vorschrift zubereitete Injektionslösung enthält eine Konzentration von 100 mg/ml.

Palivizumab sollte nicht mit anderen Medikamenten oder Lösungsmitteln, außer mit Wasser für Injektionszwecke, vermischt werden.

Palivizumab wird einmal im Monat intramuskulär verabreicht, vorzugsweise in die anterolaterale Seite des Oberschenkels. Auf Grund des Risikos einer Schädigung des Ischiasnervs sollte der M. gluteus nicht routinemäßig als Injektionsstelle gewählt werden. Die Injektion sollte unter Einhaltung einer standardisierten, aseptischen Technik verabreicht werden. Injektionsvolumina von mehr als 1 ml sollten als geteilte Dosen verabreicht werden.

Bei Gebrauch von 100 mg/ml Palivizumab beträgt das in einmal monatlichen Intervallen verabreichte Volumen: $[\text{Gewicht des Patienten in kg}] \times 0,15$

Als Beispiel eine Berechnung für ein Baby mit einem Körpergewicht von 3 kg:
 $(3 \times 0,15) \text{ ml} = 0,45 \text{ ml Palivizumab-Dosis pro Monat}$

Gebrauchsinformation: Information für den Anwender

Synagis 100 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Palivizumab

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihrem Kind das Arzneimittel verabreicht wird, denn sie enthält wichtige Informationen für Sie.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Ihr Kind erheblich beeinträchtigt oder wenn Sie bei Ihrem Kind Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist Synagis und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Synagis bei Ihrem Kind beachten?
3. Wie wird Synagis meinem Kind verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Synagis aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Synagis und wofür wird es angewendet?

Synagis enthält den Wirkstoff Palivizumab. Palivizumab ist ein Antikörper, der spezifisch gegen das Respiratory Syncytial Virus (RS-Virus) wirkt.

Ihr Kind hat ein hohes Risiko, an einer Krankheit zu erkranken, die durch das sogenannte Respiratory Syncytial Virus hervorgerufen wird.

Zu den Kindern, die mit einer höheren Wahrscheinlichkeit an einem RS-Virus schwer erkranken können (Hochrisiko-Kinder), gehören frühgeborene Babys (geboren in der 35. Schwangerschaftswoche oder früher) oder Babys, die mit bestimmten Herz- oder Lungenproblemen geboren wurden.

Synagis ist ein Arzneimittel, das Ihr Kind gegen eine schwere Erkrankung mit dem RS-Virus schützt.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Synagis bei Ihrem Kind beachten?

Ihr Kind darf nicht mit Synagis behandelt werden,

wenn es allergisch ist gegen Palivizumab oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels. Zu Anzeichen und Symptomen einer schweren allergischen Reaktion gehören:

- schwerer Hautausschlag, Nesselsucht oder juckende Haut
- Schwellungen von Lippen, Zunge oder Gesicht
- Anschwellen des Halses, Schwierigkeiten beim Schlucken
- Schwierigkeiten beim Atmen, schnelle oder unregelmäßige Atmung
- bläuliche Verfärbung der Haut, Lippen oder unter den Fingernägeln
- Muskelschwäche oder Schlappeheit
- Blutdruckabfall
- Teilnahmslosigkeit

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Synagis ist erforderlich,

- wenn Ihr Kind sich nicht wohl fühlt. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Ihr Kind sich nicht wohl fühlt, da es nötig sein könnte, die Anwendung von Synagis zu verschieben.
- wenn Ihr Kind an einer Blutgerinnungsstörung leidet, da Synagis im Allgemeinen in den Oberschenkel injiziert wird.

Anwendung von Synagis zusammen mit anderen Arzneimitteln

Es ist nicht zu erwarten, dass Synagis die Wirkung anderer Arzneimittel beeinträchtigt. Sie sollten jedoch Ihren Arzt, bevor er die Behandlung mit Synagis beginnt, darüber informieren, mit welchen anderen Arzneimitteln Ihr Kind zurzeit behandelt wird.

3. Wie wird Synagis meinem Kind verabreicht?

Wie viel Synagis wird meinem Kind verabreicht?

Synagis wird Ihrem Kind einmal im Monat in einer Dosis von 15 mg/kg Körpergewicht verabreicht, solange die Gefahr einer Ansteckung mit dem RS-Virus besteht. Für den bestmöglichen Schutz Ihres Kindes ist es sehr wichtig, dass Sie die Anweisungen Ihres Arztes hinsichtlich der Behandlungstermine für die nächsten Verabreichungen von Synagis befolgen.

Wenn Ihr Kind unter Anwendung einer Herz-Lungen-Maschine am Herzen operiert werden muss, darf es nach der Operation eine zusätzliche Dosis Synagis bekommen. Danach sollte der ursprüngliche Injektions-Zeitplan fortgesetzt werden.

Wie wird meinem Kind Synagis verabreicht?

Ihr Kind erhält Synagis in einen Muskel injiziert, normalerweise in die Außenseite des Oberschenkels.

Was sollten Sie tun, wenn Ihr Kind eine geplante Injektion von Synagis versäumt hat?

Falls Ihr Kind eine Injektion versäumt hat, sollten Sie mit Ihrem Arzt schnellstmöglich einen neuen Behandlungstermin vereinbaren. Jede Injektion Synagis kann Ihr Kind nur für maximal einen Monat schützen. Dann ist eine weitere Injektion erforderlich.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Synagis bei Ihrem Kind angewendet werden soll.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem Kind auftreten müssen.

Synagis kann schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen; dazu gehören

- schwere allergische Reaktionen (solche Reaktionen können lebensbedrohlich oder tödlich sein). Eine Übersicht von Anzeichen und Symptomen finden Sie unter „Ihr Kind darf nicht mit Synagis behandelt werden“.
- ungewöhnliche blaue Flecken oder Gruppen winziger roter Flecken auf der Haut.

Informieren Sie Ihren Arzt oder suchen Sie umgehend medizinische Hilfe, wenn Ihr Kind eine der oben genannten schwerwiegenden Nebenwirkungen hat, nachdem ihm Synagis verabreicht wurde.

Zusätzliche Nebenwirkungen

Sehr häufig (betrifft mindestens 1 von 10 Anwendern):

- Hautausschlag
- Fieber

Häufig (betrifft 1 bis 10 von 100 Anwendern):

- Schmerzen, Rötung oder Schwellung an der Injektionsstelle
- Aussetzer der Atmung oder sonstige Schwierigkeiten beim Atmen.

Gelegentlich (betrifft weniger als 1 von 100 Anwendern):

- Krampfanfälle
- Nesselsucht

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen an Ihrem Kind bemerken, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Synagis aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nach Zubereitung innerhalb von 3 Stunden verwenden.

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen..

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Synagis enthält

- Der Wirkstoff ist Palivizumab. 100 mg pro Durchstechflasche. Die nach Vorschrift zubereitete Injektionslösung enthält 100 mg/ml Palivizumab.
- Die sonstigen Bestandteile sind: - für das Pulver: Histidin, Glycin und Mannitol.
- für das Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

Wie Synagis aussieht und Inhalt der Packung

Synagis wird als Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (Durchstechflasche mit 100 mg Pulver + 1 ml Lösungsmittel in einer Ampulle) angeboten.

Packungsgröße: 1.

Synagis ist eine weiße bis cremefarbige Substanz.

Pharmazeutischer Unternehmer

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4XE
Vereinigtes Königreich

Hersteller

AbbVie S.r.l.
04011 Campoverde di Aprilia (Latina)
Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittelwünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВИ ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 53038305

Ελλάδα

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

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 9 1 337-5200

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 319 12 00

Slovenija

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

Portugal

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

Hrvatska

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

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

România

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 7518 4100

Sverige

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

United Kingdom

AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt.

Hinweise für die Handhabung

Die 100-mg-Durchstechflasche enthält eine Überfüllung, um die Entnahme von 100 mg nach Rekonstitution gemäß den unten stehenden Angaben sicherzustellen.

Für die Rekonstitution entfernen Sie den oberen Teil des Deckels der Durchstechflasche und reinigen den Gummistopfen mit 70% igem Ethanol oder etwas Gleichwertigem.

1,0 ml Wasser für Injektionszwecke sollten langsam entlang der inneren Wand der Durchstechflasche injiziert werden, um die Bildung von Schaum zu vermindern. Nachdem das Wasser injiziert wurde, die Durchstechflasche leicht schräg halten und langsam 30 Sekunden lang leicht schwenken.

Nicht schütteln.

Die zubereitete Injektionslösung von Palivizumab sollte bei Raumtemperatur mindestens 20 Minuten stehen, bis die Lösung klar ist. Die Palivizumab-Lösung enthält keine Konservierungsmittel. Daher muss die Injektionslösung innerhalb von 3 Stunden nach der Zubereitung verabreicht werden. Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch. Verbleibende Restmengen sind nach der Verabreichung zu verwerfen.

Die nach Vorschrift zubereitete Injektionslösung enthält eine Konzentration von 100 mg/ml.

Palivizumab sollte nicht mit anderen Medikamenten oder Lösungsmitteln, außer mit Wasser für Injektionszwecke, vermischt werden.

Palivizumab wird einmal im Monat intramuskulär verabreicht, vorzugsweise in die anterolaterale Seite des Oberschenkels. Auf Grund des Risikos einer Schädigung des Ischiasnervs sollte der M. gluteus nicht routinemäßig als Injektionsstelle gewählt werden. Die Injektion sollte unter Einhaltung einer standardisierten, aseptischen Technik verabreicht werden. Injektionsvolumina von mehr als 1 ml sollten als geteilte Dosen verabreicht werden.

Bei Gebrauch von 100 mg/ml Palivizumab beträgt das in einmal monatlichen Intervallen verabreichte Volumen: $[\text{Gewicht des Patienten in kg}] \times 0,15$

Als Beispiel eine Berechnung für ein Baby mit einem Körpergewicht von 3 kg:
 $(3 \times 0,15) \text{ ml} = 0,45 \text{ ml Palivizumab-Dosis pro Monat}$

Gebrauchsinformation: Information für den Anwender

Synagis 100 mg/ml Injektionslösung Palivizumab

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihrem Kind das Arzneimittel verabreicht wird, denn sie enthält wichtige Informationen für Sie.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Ihr Kind erheblich beeinträchtigt oder wenn Sie bei Ihrem Kind Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist Synagis und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Synagis bei Ihrem Kind beachten?
3. Wie wird Synagis meinem Kind verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Synagis aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Synagis und wofür wird es angewendet?

Synagis enthält den Wirkstoff Palivizumab. Palivizumab ist ein Antikörper, der spezifisch gegen das Respiratory Syncytial Virus (RS-Virus) wirkt.

Ihr Kind hat ein hohes Risiko, an einer Krankheit zu erkranken, die durch das sogenannte Respiratory Syncytial Virus hervorgerufen wird.

Zu den Kindern, die mit einer höheren Wahrscheinlichkeit an einem RS-Virus schwer erkranken können (Hochrisiko-Kinder), gehören frühgeborene Babys (geboren in der 35. Schwangerschaftswoche oder früher) oder Babys, die mit bestimmten Herz- oder Lungenproblemen geboren wurden.

Synagis ist ein Arzneimittel, das Ihr Kind gegen eine schwere Erkrankung mit dem RS-Virus schützt.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Synagis bei Ihrem Kind beachten?

Ihr Kind darf nicht mit Synagis behandelt werden,

wenn es allergisch ist gegen Palivizumab oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels. Zu Anzeichen und Symptomen einer schweren allergischen Reaktion gehören:

- schwerer Hautausschlag, Nesselsucht oder juckende Haut
- Schwellungen von Lippen, Zunge oder Gesicht
- Anschwellen des Halses, Schwierigkeiten beim Schlucken
- Schwierigkeiten beim Atmen, schnelle oder unregelmäßige Atmung
- bläuliche Verfärbung der Haut, Lippen oder unter den Fingernägeln
- Muskelschwäche oder Schlappeheit
- Blutdruckabfall
- Teilnahmslosigkeit

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Synagis ist erforderlich,

- wenn Ihr Kind sich nicht wohl fühlt. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Ihr Kind sich nicht wohl fühlt, da es nötig sein könnte, die Anwendung von Synagis zu verschieben.
- wenn Ihr Kind an einer Blutgerinnungsstörung leidet, da Synagis im Allgemeinen in den Oberschenkel injiziert wird.

Anwendung von Synagis zusammen mit anderen Arzneimitteln

Es ist nicht zu erwarten, dass Synagis die Wirkung anderer Arzneimittel beeinträchtigt. Sie sollten jedoch Ihren Arzt, bevor er die Behandlung mit Synagis beginnt, darüber informieren, mit welchen anderen Arzneimitteln Ihr Kind zurzeit behandelt wird.

3. Wie wird Synagis meinem Kind verabreicht?

Wie viel Synagis wird meinem Kind verabreicht?

Synagis wird Ihrem Kind einmal im Monat in einer Dosis von 15 mg/kg Körpergewicht verabreicht, solange die Gefahr einer Ansteckung mit dem RS-Virus besteht. Für den bestmöglichen Schutz Ihres Kindes ist es sehr wichtig, dass Sie die Anweisungen Ihres Arztes hinsichtlich der Behandlungstermine für die nächsten Verabreichungen von Synagis befolgen.

Wenn Ihr Kind unter Anwendung einer Herz-Lungen-Maschine am Herzen operiert werden muss, darf es nach der Operation eine zusätzliche Dosis Synagis bekommen. Danach sollte der ursprüngliche Injektions-Zeitplan fortgesetzt werden.

Wie wird meinem Kind Synagis verabreicht?

Ihr Kind erhält Synagis in einen Muskel injiziert, normalerweise in die Außenseite des Oberschenkels.

Was sollten Sie tun, wenn Ihr Kind eine geplante Injektion von Synagis versäumt hat?

Falls Ihr Kind eine Injektion versäumt hat, sollten Sie mit Ihrem Arzt schnellstmöglich einen neuen Behandlungstermin vereinbaren. Jede Injektion Synagis kann Ihr Kind nur für maximal einen Monat schützen. Dann ist eine weitere Injektion erforderlich.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Synagis bei Ihrem Kind angewendet werden soll.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem Kind auftreten müssen.

Synagis kann schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen; dazu gehören

- schwere allergische Reaktionen (solche Reaktionen können lebensbedrohlich oder tödlich sein). Eine Übersicht von Anzeichen und Symptomen finden Sie unter „Ihr Kind darf nicht mit Synagis behandelt werden“.
- ungewöhnliche blaue Flecken oder Gruppen winziger roter Flecken auf der Haut.

Informieren Sie Ihren Arzt oder suchen Sie umgehend medizinische Hilfe, wenn Ihr Kind eine der oben genannten schwerwiegenden Nebenwirkungen hat, nachdem ihm Synagis verabreicht wurde.

Zusätzliche Nebenwirkungen

Sehr häufig (betrifft mindestens 1 von 10 Anwendern):

- Hautausschlag
- Fieber

Häufig (betrifft 1 bis 10 von 100 Anwendern):

- Schmerzen, Rötung oder Schwellung an der Injektionsstelle
- Aussetzer der Atmung oder sonstige Schwierigkeiten beim Atmen

Gelegentlich (betrifft weniger als 1 von 100 Anwendern):

- Krampfanfälle
- Nesselsucht

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen an Ihrem Kind bemerken, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Synagis aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Synagis enthält

- Der Wirkstoff ist Palivizumab. Ein ml Synagis Injektionslösung enthält 100 mg Palivizumab.
- Jede 0,5 ml Durchstechflasche enthält 50 mg Palivizumab.
- Jede 1 ml Durchstechflasche enthält 100 mg Palivizumab.
- Die sonstigen Bestandteile sind Histidin, Glycin und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Synagis aussieht und Inhalt der Packung

Synagis Injektionslösung ist eine klare oder leicht opaleszente Flüssigkeit und ist erhältlich in 0,5 ml oder 1 ml Durchstechflaschen.

Packungsgröße: 1.

Pharmazeutischer Unternehmer

AbbVie Ltd

M Maidenhead

SL6 4XE

Vereinigtes Königreich

Hersteller

AbbVie S.r.l.
04011 Campoverde di Aprilia (Latina)
Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittelwünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВИ ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 53038305

Ελλάδα

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

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 9 1 337-5200

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 319 12 00

Slovenija

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

Portugal

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

România

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

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 7518 4100

Sverige

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

United Kingdom

AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt.

Hinweise für die Handhabung

Palivizumab darf nicht mit anderen Arzneimitteln oder Lösungsmitteln gemischt werden.

Beide Durchstechflaschen (0,5 ml und 1 ml) enthalten eine Überfüllung, um die Entnahme von 50 mg bzw. 100 mg sicherzustellen.

Nicht verdünnen.

Nicht schütteln.

Für die Verabreichung entfernen Sie den oberen Teil des Deckels der Durchstechflasche und reinigen den Gummistopfen mit 70% igem Ethanol oder etwas Gleichwertigem. Führen Sie die Nadel in die Durchstechflasche ein und ziehen Sie eine angemessene Menge an Lösung in die Spritze auf. Die Palivizumab Injektionslösung enthält keine Konservierungsmittel, sie ist zum einmaligen Gebrauch bestimmt und sollte sofort nach Aufziehen verabreicht werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den örtlichen Vorschriften zu entsorgen.

Palivizumab wird einmal im Monat intramuskulär verabreicht, vorzugsweise in die anterolaterale Seite des Oberschenkels. Auf Grund des Risikos einer Schädigung des Ischiasnervs sollte der M. gluteus nicht routinemäßig als Injektionsstelle gewählt werden. Die Injektion sollte unter Einhaltung einer standardisierten, aseptischen Technik verabreicht werden. Injektionsvolumina von mehr als 1 ml sollten als geteilte Dosen verabreicht werden.

Bei Gebrauch von 100 mg/ml Palivizumab beträgt das in einmal monatlichen Intervallen verabreichte Volumen: $[\text{Gewicht des Patienten in kg}] \times 0,15$

Als Beispiel eine Berechnung für ein Baby mit einem Körpergewicht von 3 kg:
 $(3 \times 0,15) \text{ ml} = 0,45 \text{ ml Palivizumab-Dosis pro Monat}$