BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Synagis 50 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 50 mg palivizumab*, som blir 100 mg/ml palivizumab vid beredning.

*Palivizumab är en rekombinant humaniserad monoklonal antikropp producerad med DNA-teknologi i musmyelom-värdceller.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Pulvret är en vit till vitaktig jämn torr kaka.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Synagis är indicerat för prevention av allvarliga sjukhuskrävande nedre luftvägsinfektioner orsakade av respiratoy syncytial virus (RSV) hos barn som har ökad risk för RSV sjukdom:

- Barn som är födda vecka 35 eller tidigare och yngre än 6 månader då RSV säsongen började
- Barn under 2 år som inom de senaste 6 månaderna behöver behandling för bronchopulmonell dysplasi
- Barn under 2 år med hemodynamiskt signifikant kongenital hjärtsjukdom.

4.2 Dosering och administreringssätt

<u>Dosering</u>
Den rekommenderade dosen av palivizumab är 15 mg/kg kroppsvikt. Denna dos bör ges en gång i månaden under den period då risk för RSV-infektion föreligger i samhället.

Volymen (uttryckt i ml) av palivizumab som ska ges en gång i månaden = [patientvikt i kg] multiplicerat med 0,15.

Om möjligt bör den första dosen ges innan RSV-säsongen startar. Påföljande doser bör ges månatligen under hela RSV-säsongen. Effekten av palivizumab under RSV-säsongen vid annan dosering än 15 mg/kg kroppsvikt, eller annan doseringsregim än en gång i månaden, har inte kunnat påvisas.

Merparten av erfarenhet, inkluderat data från avgörande kliniska fas III-studier med palivizumab, har erhållits med 5 injektioner under en säsong (se avsnitt 5.1). Data finns, dock begränsad, på mer än 5 doser (se avsnitt 4.8 och 5.1), därför har fördelen i form av skydd av mer än 5 doser inte bekräftats.

För att förhindra återinläggning på sjukhus rekommenderas att de barn som behandlas med palivizumab och som varit inlagda på grund av RSV skall fortsätta med månatliga doser av palivizumab resten av säsongen.

För barn som genomgår bypass, så rekommenderas att en injektion av 15 mg/kg kroppsvikt palivizumab ges så fort som patienten är stabil efter operation så att adekvat nivå av palavizumab uppnås i plasma. Nästföljande doser bör ges månadsvis under den återstående RSV-säsongen för barn som har fortsatt hög risk att få en RSV-infektion (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt
Palivizumab ges intramuskulärt, helst i den främre laterala sidan av låret. Glutealmuskeln bör inte användas rutinmässigt för injektion på grund av risk för att skada ischiasnerven. Vid injektion skall normal aseptisk teknik iakttas.

Överstiger injektionsvolymen 1 ml bör dosen ges som två injektioner.

För att säkerställa att korrekt volym är tillredd av Synagis, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot andra humaniserade monoklonala antikroppar.

4.4 Varningar och försiktighet

Allergiska reaktioner såsom mycket sällsynta fall av anafylaxi och anafylaktisk chock har rapporterats vid palivizumab administrering. I vissa fall har dödsfall rapporterats (se avsnitt 4.8).

Läkemedel lämpliga för behandling av svåra överkänslighetsreaktioner, anafylaxi och anafylaktisk chock inkluderat, bör finnas tillgängliga för omedelbar användning i samband med administrering av palivizumab.

Vid måttlig eller svår akut infektion eller febersjukdom kan fördröjning av behandling med palivizumab vara motiverad, om inte läkaren anser att detta innebär en större risk för barnet. Vid milda febersjukdomar, såsom lindriga övre luftvägsinfektioner, finns det i regel inte någon anledning att undvika att ge palivizumab.

Palivizumab ska ges med försiktighet till patienter med trombocytopeni eller andra koagulationsrubbningar.

Effekten av palivizumab när det ges en andra gång under nästföljande RSV-säsong, har inte studerats formellt i anpassade studier.
Hos patienter som behandlats med palivizumab under en säsong har risken för en allvarligare RSV infektion under den nästföljande säsongen i nuläget inte kunnat uteslutas konklusivt med de studier som utförts.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Formella interaktionsstudier med andra läkemedel har inte utförts. I fas-III IMpact-RSV studien hos prematura barn med bronchopulmonell dysplasi, var andelen barn som fick rutinmässiga vaccinationer mot barnsjukdomar, influensavaccin samt barn som behandlades med bronkdilaterande läkemedel eller kortikosteroider lika stor i placebo- och palivizumabgruppen. Biverkningsfrekvensen ökade inte hos de patienter som samtidigt behandlades med dessa produkter.

Då den monoklonala antikroppen är specifik för RSV förväntas palivizumab inte interferera med immunsvaret efter vaccination.

Palivizumab kan interagera med immunbaserade RSV diagnostiska tester såsom vissa antigen detektionbaserade assays. Dessutom hämmar palivizumab virusreplikering hos cellkultur och därför

kan den också interagera med viruskultur assays. Palivizumab interagerar inte med reverstranskriptaspolymeras kedjereaktion-baserade assays. Assay interaktion kan leda till falska negativa RSV-diagnostiska testresultat. Därför ska diagnostiska testresultat, då de finns, användas i kombination med kliniska fynd för att styra medicinska beslut.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Ej relevant. Synagis är ej indicerat för behandling av vuxna. Fertilitets-, graviditets- och amningsdata saknas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant

4.8 Biverkningar

Summering av biverkningsprofilen
Vid användning av palivizumab är de allvarligaste biverkningar anafylaxi och andra akuta överkänslighetsreaktioner. Vanliga biverkningar är feber, utslag och reaktioner vid injektionsstället.

Tabell över biverkningar
Biverkningarna, både kliniskt och laborativt, är indelade enligt organsystem och frekvens (mycket vanliga ≥ 1/10, vanliga ≥ 1/100 till < 1/10, mindre vanliga ≥ 1/1000 till < 1/100, sällsynta ≥ 1/10 000 till < 1/1000) från pediatriska studier utförda på prematura barn och pediatriska patienter med bronkopulmonell dysplasi samt pediatriska patienter med kongenital hjärtsjukdom.

Biverkningar som identifierats efter godkännande rapporteras frivilligt från en population med okänd storlek; det är inte alltid möjligt att pålitligt estimera dess frekvens eller etablera kausala samband relaterat till exponering av palivizumab. Frekvensen för biverkningar presenterade i tabellen nedan har uppskattats med hjälp av säkerhetsdata från två kliniska studier. Incidensen av händelserna i dessa studier visade inte på någon skillnad mellan palivizumab-behandlade grupper jämfört med placebo och de var inte läkemedelsberoende.

Biverkningar från kliniska studier* samt rapporter efter marknadsföring hos paediatriska patienter		
Organklass enligt MedDRA-systemet	**Frekvens**	**Biverkan**
Blodet och lymfsystemet	Ingen känd	Trombocytopeni[#]
Immunsystemet	Ingen känd	Anafylaxi Anafylaktisk chock (i vissa fall har dödsfall rapporterats)[#]
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	Krampanfall[#]
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Vanliga	Apné[#]
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga Mindre vanliga	Utslag Urtikaria[#]
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga Vanliga	Feber Reaktion på injektionsstället

*För fullständig beskrivning av studier se avsnitt 5.1 ”Kliniska studier”.
Biverkningar som identifierats efter godkännande

Beskrivning av utvalda biverkningar
Erfarenhet efter godkännande till försäljning

De allvarliga oönskade händelser som rapporterats efter lansering, under palivizumab-behandling mellan 1998 och 2002 täckandes fyra RSV-säsonger utvärderades. Totalt 1291 allvarliga oönskade händelser rapporterades då palivizumab hade doserats enligt indikation under en säsong. Dessa oönskade händelser uppkom efter den sjätte eller senare dosen i endast 22 av dessa rapporter (15 efter den sjätte dosen, 6 efter den sjunde dosen och 1 efter den åttonde dosen). Dessa händelser är av liknande karaktär som de som uppkommer efter de första fem doserna.

Behandlingsschema för palivizumab samt inrapporterade oönskade händelser monitorerades i en grupp av nästan 20 000 nyfödda som spårades genom ett patientregister mellan 1998 och 2000. I denna grupp nyfödda hade 1250 fått 6 injektioner, 183 nyfödda fått 7 injektioner och 27 nyfödda hade fått antingen 8 eller 9 injektioner. Oönskade händelser observerade hos patienter efter en sjätte eller senare injektion var av liknande karaktär och frekvens som de som uppkom efter de första fem doserna.

I en databasstudie baserad på observationer efter marknadsföring, observerades en liten ökning i frekvensen av astma bland prematura palivizumab mottagare. Emellertid, är det kausala sambandet osäkert.

Rapportering av misstänkta biverkningar:
Rapportering av misstänkta biverkningar efter godkännandet av ett läkemedel är viktigt. Det möjliggör kontinuerlig monitorering av nytta-risk-balansen för läkemedlet. Sjukvårdspersonal ombeds därför rapportera alla misstänkta biverkningar via de nationella rapporteringssystemen som listas i Appendix V.

4.9 Överdosering

I kliniska studier fick tre barn en dos som översteg 15 mg/kg. Dosen i dessa fall var 20,25 mg/kg, 21,1 mg/kg och 22,27 mg/kg. I inget av fallen kunde några medicinska konsekvenser identifieras. Från erfarenhet efter godkännande för försäljning har överdosering med doseringar upp till 85 mg/kg rapporterats och i vissa fall har biverkningsrapporteringen inte skiljt sig från den observerade biverkningsprofilen för doseringen 15 mg/kg (se avsnitt 4.8). Vid överdosering rekommenderas övervakning av patienten för att kunna upptäcka eventuella tecken eller symtom på biverkningar och vid behov ska lämplig symtomatisk behandling påbörjas omedelbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsera och immunglobuliner, specifika immunglobuliner, ATC kod: J06B B16

Palivizumab är en humaniserad IgG_{1K} monoklonal antikropp riktad mot en epitop på A antigenet på RSV-virusets fusionsprotein. Denna monoklonala antikropp består av humana (95%) och murina (5%) antikroppssekvenser. Antikroppen har en potent neutraliserande och fusionshämmande aktivitet mot både RSV subtyp A och B stammar.

Serumkoncentrationer på c:a 30 mikrog/ml av palivizumab, har visats ge 99%-ig reduktion av RSV-replikation i luftvägarna i studier på råtta.

In-vitro studier av antiviral aktivitet
Palivizumabs antivirala aktivitet har utvärderats i en mikroneutraliserings-analys där ökade koncentrationer av antikroppar inkuberades med RSV innan man tillsatte mänskliga epitelceller HEp-2. RSV-antigen mättes med enzymkopplad immunadsorberande analys (ELISA) efter att ha inkuberats under 4-5 dagar. Neutraliseringstitratet (50 % effektiv koncentration [EC_{50}]) är uttryckt som den antikroppkoncentration som krävs för att reducera förekomsten av RSV-antigen med 50%, jämfört med obehandlade virusinfekterade celler. Palivizumab uppvisade medianer av EC_{50}-värden på 0,65 µg/ml (medelvärde [standardavvikelse] = 0,75 [0,53] µg/ml; n=69, spridning 0,07-2,89 µg/ml) respektive 0,28 µg/ml (medelvärde [standardavvikelse] = 0,35 [0,23] µg/ml; n=35, spridning 0,03-0,88 µg/ml) mot kliniska RSV A- och RSV B-isolat. Majoriteten av kliniska RSV-isolat som testats (n=96) insamlades från patienter i USA.

Resistens
Palivizumab binder till ett mycket konservativt ställe på det extracellulära området av det mogna RSV F-proteinet, kallat antigen-ställe II eller antigen-ställe A, vilket omfattar aminosyrorna 262 till 275. I en genotypanalys av 126 kliniska isolat från 123 barn som ej svarade på immunoprofylax, uppvisades resistens mot palivizymab hos barn med RSV-mutationer med aminosyraförändringar inom detta område på F-proteinet.
Inga kända polymorfa eller icke-polymorfa sekvensändringar utanför antigen-ställe A på RSV F-proteinet har visat på RSV-resistens mot palivizumabneutraliserig. Åtminstone en av de palivizumab-resistensassocierade substitutionerna, N262D, K272E/Q eller S275F/L identifierades i 8 av 126 kliniska RSV-isolat från patienter med misslyckad immunoprofylax, vilket resulterade i en kombinerad resistensassocierad mutationsfrekvens på 6.3 %. En genomgång av kliniska observationer visade inte på någon förbindelse mellan antigen-ställe A-sekvensändringar och allvarlighetsgrad av RSV-sjukdom hos barn som fick palivizumab-immunoprofylax och som utvecklade RSV-orsakad nedre luftvägsinfektion. Analyser av 254 kliniska RSV-isolat som insamlade från immunoprofylax-naïva patienter visade att palivizumab- resistensassocierade substitutioner i 2 (1 med N262D och 1 med S275F), resulterade i en resistensassocierad mutationsfrekvens på 0,79 %.

Immunogenicitet
Antikroppar mot palivizumab observerades hos cirka 1 % av patienterna i Impact-RSV studien under första behandlingsperioden. Antikropparna var av övergående natur, låg titer och försvann trots fortsatt användning (första och andra säsongen). Antikropparna kunde inte detekteras hos 55 av 56 spädbarn som fick palivizumab under andra säsongen (och inte heller hos 2 barn med påvisbara titrar under första säsongen). Immunogenicitet studerades inte i den kongenitala hjärtsjukdomsstudien. Antikroppar mot palivizumab utvärderades i ytterligare fyra studier hos 4337 patienter (barn födda vid vecka 35 eller mindre och 6 månader gamla eller mindre, eller 24 månader eller yngre med bronkopulmonär dysplasi, eller med hemodynamisk signifikant kongenital hjärtsjukdom inkluderades i dessa studier) och observerades hos 0% – 1,5% av patienterna vid olika studietidpunkter. Det fanns ingen observerad relation mellan närvaron av antikroppen och biverkningar. Därför verkar antikroppssvaret mot palivizumab (Anti Drug Anti body, ADA) vara utan klinisk relevans.

Studier med frystorkad formulering av palivizumab
I en placebo-kontrollerad studie på RSV-profylax på (Impact-RSV studien) 1502 högriskbarn (1002 Synagis; 500 placebo), reducerade 5 månatliga doser (15 mg/ml) incidensen av RSV-relaterad sjukhusvistelse med 55% ($p<0,001$).
I placebogruppen var frekvensen inlagda på sjukhus 10,6 %. På basis av detta beräknas den absoluta riskreduktionen till 5,8% vilket betyder att 17 patienter behöver behandling för att förhindra att en patient behöver läggas in på sjukhus. Svårighetsgraden av RSV-sjukdomen hos barn, som lagts in på sjukhus trots att de fått palivizumab profylaktiskt, beräknat som antalet dagar på intensivvårdsavdelning per 100 barn eller antalet dagar med mekanisk ventilation per 100 barn påverkades inte.

Totalt 222 barn ingick i två separata studier för att utvärdera säkerheten av palivizumab när det administreras en andra RSV-säsong. Etthundratre (103) barn fick palivizumab-injektioner månadsvis för första gången och 119 barn fick palivizumab under två påföljande säsonger. Beträffande

immunogenicitet observerades ingen skillnad i någon studie. Då effekten av att administrera palavizumab till patienter som en andra kur under en följande RSV säsong ej har undersökts formellt, är värdet av denna data från en effektsynvinkel okänd.

I en öppen prospektiv klinisk studie utformad att utvärdera farmakokinetik, säkerhet och immunogenicitet efter 7 administrerade doser under en RSV säsong, indikerade farmakokinetiska data att adekvata medelkoncentrationer av palivizumab uppnåddes hos alla 18 barn som studerades. Övergående, låga nivåer av antipalivizumab-antikroppar observerade hos ett barn efter den andra dosen av palivizumab, men dessa sjönk till omätbara nivåer vid den femte och sjunde dosen.

I en placebo-kontrollerad studie med 1287 patienter ≤ 24 månaders ålder med hemodynamiskt signifikant kongenital hjärtsjukdom (639 Synagis; 648 placebo), så minskade 5 månatliga doser med 15 mg/kg Synagis frekvensen av sjukhusvistelser orsakade av RSV med 45% (p=0,003) (kongenital hjärtsjukdomsstudie). Grupperna var jämnt fördelade mellan cyanotiska och acyanotiska patienter. 9.7% i placebo gruppen och 5.3% i Synagis gruppen fick läggas in på grund av RSV. Sekundära effektvariabler visade signifikant minskning i Synagis gruppen i jämförelse med placebo när det gäller totalt antal dagar av sjukhusvistelse (56% minskning, p=0.003) och totala antal RSV dagar med ökad syretillförsel (73% minskning, p=0.014) per 100 barn.

En retrospektiv observationsstudie genomfördes hos små barn med hemodynamiskt signifikant kongenital hjärtsjukdom för att jämföra förekomsten av huvudsakliga allvarliga oönskade händelser (infektion, arytmi och död) hos de som fick (1009) och inte fick Synagis förebyggande behandling (1009) anpassat efter ålder, typ av hjärtskada och innan korrigerande operation. Incidensen av de oönskade händelserna arytmi och död var liknande hos barn som fick och inte fick profylax. Incidensen av den oönskade händelsen infektion var lägre hos barn som fick profylax jämfört med barn som inte fick profylax. Resultaten från studien visar inte på ökad risk för allvarlig infektion, allvarlig arytmi eller död hos barn med hemodynamiskt signifikant kongenital hjärtsjukdom kopplat till Synagis förebyggande behandling jämfört med barn som inte fick detta.

<u>Studier med flytande formulering av palivizumab</u>
Två kliniska studier utfördes för att direkt jämföra injektionsvätskan och den frystorkade formuleringen av palivizumab. I den första studien med 153 prematura barn fick alla båda formuleringarna i olika ordning. I den andra studien fick 211 och 202 prematura barn eller barn med kronisk lungsjukdom injektionsvätskan av palivizumab respektive frystorkad palivizumab. I ytterligare två studier användes injektionvätskan av palivizumab som en aktiv kontroll (3918 pediatriska patienter) för att utvärdera en monoklonal antikropp för profylax mot allvarlig RSV-sjukdom hos prematura eller barn med bronchopulmonell dysplasi eller hemodynamiskt signifikant kongenital hjärtsjukdom (se nedan för detaljer om dessa studier). Frekvensen och mönstren för biverkningar var likvärdiga med vad som observerats under det kliniska utvecklingsprogrammet för den frystorkade formuleringen. Inga dödsfall ansågs vara relaterade till administreringen av palivizumab och inga nya biverkningar identifierades under dessa studier.

För tidigt födda spädbarn och prematura barn med kronisk lungsjukdom (CLDP, Chronic Lung Disease of Prematurity): denna studie genomfördes på 347 centra i Nordamerika, EU och 10 andra länder och studerade patienter som var 24 månader eller yngre med CLDP och patienter med för tidig födsel (mindre än eller lika med 35 veckors graviditet) som var 6 månader eller yngre vid studiestart. Patienter med hemodynamiskt signifikant kongenital hjärtsjukdom uteslöts från denna studie och studerades i en separat studie. I denna studie randomiserades patienterna till att få 5 månatliga injektioner av 15mg/kg flytande palivizumab (N = 3306) som användes som aktiv kontroll för en monoklonal antikropp (N = 3329). Patienterna övervakades m.a.p. säkerhet och effekt i 150 dagar. 98% av alla patienter som fick palivizumab fullföljde studien och 97% fick alla fem injektioner. Det primära effektmåttet var incidensen av sjukhusinläggningar. Sjukhusinläggningar p.g.a. RSV skedde hos 62 av 3306 (1,9%) patienter i palivizumabgruppen. Sjukhusinläggningar hos patienter med diagnosen CLDP var 28/723 (3,9%) och hos prematura patienter utan CLDP var 34/2583 (1,3%).

Kongenital hjärtsjukdom studie 2: denna studie genomfördes på 162 centra i Nordamerika, EU och fyra andra länder över två RSV-säsonger och studerade patienter som var 24 månader eller yngre med hemodynamiskt signifikant kongenital hjärtsjukdom. I denna studie randomiserades patienterna till att få 5 månatliga injektioner av 15mg/kg flytande palivizumab (N = 612) som användes som aktiv kontroll för en monoklonal antikropp (N = 624). Patienterna stratifierades genom hjärtskada (cyanotisk vs övriga) och övervakades m.a.p. säkerhet och effekt i 150 dagar. 97% procent av alla patienter som fick palivizumab fullföljde studien och 95% fick alla fem injektioner. Det primära effektmåttet var en summering av biverkningar och allvarliga biverkningar, och sekundärt effektmått var sjukhusinläggning p.g.a. RSV. Incidensen av sjukhusinläggningar var 16 av 612 (2,6%) i palivizumabgruppen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Frystorkad formulering av palivizumab
I studier på vuxna frivilliga försökspersoner, hade palivizumab en farmakokinetisk profil som motsvarade profilen för en human IgG1 antikropp med avseende på distributionsvolym (medelvärde 57 ml/kg) och halveringstid (medelvärde 18 dygn). I profylaktiska studier på prematura och barn med bronchopulmonell dysplasi var halveringstiden för palivizumab i medeltal 20 dygn. Månatliga intramuskulära injektioner med 15 mg/kg resulterade i en genomsnittlig serumkoncentration av aktiv substans på c:a 40 mikrog/ml 30 dagar efter första injektionen, c:a 60 mikrog/ml 30 dagar efter andra injektionen och c:a 70 mikrog/ml 30 dagar efter tredje respektive fjärde injektionen. Månatliga intramuskulära doser på 15 mg/kg i den kongenitala hjärt sjukdomsstudien, resulterade i ett medelvärde i serumkoncentrationen av aktiv substans på cirka 55 µg/ml 30 dagar efter den första injektionen och cirka 90 µg/ml 30 dagar efter den fjärde injektionen.

Medelvärdet på serumkoncentrationen av palivizumab hos 139 barn i den kongenitala hjärt sjukdomsstudien som fick palivizumab och som hade genomgått hjärt-lung bypass, vars ihopparade serumprover fanns tillgängliga, var cirka 100 µg/ml före hjärt bypass och sjönk till cirka 40 µg/ml efter bypass

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Singeldos toxicitetsstudier har utförts på cynomolgusapa (maximal dos 30 mg/kg), kanin (maximal dos 50 mg/kg) och på råtta (maximal dos 840 mg/kg). Inga signifikanta fynd observerades.

Studier med palivizumab på gnagare visade ingen ökning av RSV-replikation eller RSV-inducerad patologisk förändring, eller bildning av virusmutanter under de givna försöksbetingelserna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver:
Histidin
Glycin
Mannitol (E421)

Vätska:
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel eller spädningsvätskor än vatten för injektionsvätskor.

6.3 Hållbarhet

4 år
Efter spädning så måste produkten användas omedelbart. Dock har stabilitetsdata under användning visat hållbarhet i 3 timmar vid 20 - 24°C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

50 mg pulver i en 4 ml injektionsflaska (typ I glas) med en propp (butylgummi) och en ”flip-off” försegling (aluminium).
1 ml vatten för injektionsvätskor i en ampull (typ I glas).

En flaska och ampull per förpackning.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

50 mg injektionsflaskan är överfylld så att 50 mg kan dras upp efter beredning om anvisningarna nedan följs.

Vid beredning, avlägsna locket från injektionsflaskan och rengör gummiproppen med 70 % etanol eller liknande.

Tillsätt långsamt 0,6 ml vatten för injektionsvätskor längs med insidan av flaskans vägg för att minska skumbildning. Luta flaskan en aning och snurra den försiktigt i 30 sekunder när vattnet är tillsatt. Får inte skakas. Palivizumablösning bör stå i rumstemperatur i minst 20 minuter tills lösningen har klarnat. Palivizumablösning innehåller inga konserveringsmedel och bör administreras inom 3 timmar efter beredning.

Efter rekommenderad beredning är slutkoncentrationen 100 mg/ml.
Utseendet på den färdigblandade lösningen är klar till svagt opalescent.
Injektionsflaska för engångsbruk: Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/117/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 13 Augusti.1999
Datum för förnyat godkännande: 13 Augusti 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida http://www.ema.europa.eu/

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Synagis 100 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 100 mg palivizumab*, som blir 100 mg/ml palivizumab vid beredning.

*Palivizumab är en rekombinant humaniserad monoklonal antikropp producerad med DNA-teknologi i musmyelom-värdceller.

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Pulvret är en vit till vitaktig jämn torr kaka.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Synagis är indicerat för prevention av allvarliga sjukhuskrävande nedre luftvägsinfektioner orsakade av respiratoy syncytial virus (RSV) hos barn som har ökad risk för RSV sjukdom:

- Barn som är födda vecka 35 eller tidigare och yngre än 6 månader då RSV säsongen började
- Barn under 2 år som inom de senaste 6 månaderna behöver behandling för bronchopulmonell dysplasi.
- Barn under 2 år med hemodynamiskt signifikant kongenital hjärtsjukdom.

4.2 Dosering och administreringssätt

<u>Dosering</u>
Den rekommenderade dosen av palivizumab är 15 mg/kg kroppsvikt. Denna dos bör ges en gång i månaden under den period då risk för RSV-infektion föreligger i samhället.

Volymen (uttryckt i ml) av palivizumab som ska ges en gång i månaden = [patientvikt i kg] multiplicerat med 0,15.

Om möjligt bör den första dosen ges innan RSV-säsongen startar. Påföljande doser bör ges månatligen under hela RSV-säsongen. Effekten av palivizumab under RSV-säsongen vid annan dosering än 15 mg/kg kroppsvikt, eller annan doseringsregim än en gång i månaden, har inte kunnat påvisas.

Merparten av erfarenhet, inkluderat data från avgörande kliniska fas III-studier med palivizumab, har erhållits med 5 injektioner under en säsong (se avsnitt 5.1). Data finns, dock begränsad, på mer än 5 doser (se avsnitt 4.8 och 5.1), därför har fördelen i form av skydd av mer än 5 doser inte bekräftats.

För att förhindra återinläggning på sjukhus rekommenderas att de barn som behandlas med palivizumab och som varit inlagda på grund av RSV skall fortsätta med månatliga doser av palivizumab resten av säsongen.

För barn som genomgår bypass, så rekommenderas att en injektion av 15 mg/kg kroppsvikt palivizumab ges så fort som patienten är stabil efter operation så att adekvat nivå av palavizumab uppnås i plasma. Nästföljande doser bör ges månadsvis under den återstående RSV-säsongen för barn som har fortsatt hög risk att få en RSV-infektion (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt
Palivizumab ges intramuskulärt, helst i den främre laterala sidan av låret. Glutealmuskeln bör inte användas rutinmässigt för injektion på grund av risk för att skada ischiasnerven. Vid injektion skall normal aseptisk teknik iakttas.

Överstiger injektionsvolymen 1 ml bör dosen ges som två injektioner.

För att säkerställa att korrekt volym är tillredd av Synagis se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot andra humaniserade monoklonala antikroppar.

4.4 Varningar och försiktighet

Allergiska reaktioner såsom mycket sällsynta fall av anafylaxi och anafylaktisk chock har rapporterats vid palivizumab administrering. I vissa fall har dödsfall rapporterats (se avsnitt 4.8).

Läkemedel lämpliga för behandling av svåra överkänslighetsreaktioner, anafylaxi och anafylaktisk chock inkluderat, bör finnas tillgängliga för omedelbar användning i samband med administrering av palivizumab.

Vid måttlig eller svår akut infektion eller febersjukdom kan fördröjning av behandling med palivizumab vara motiverad, om inte läkaren anser att detta innebär en större risk för barnet. Vid milda febersjukdomar, såsom lindriga övre luftvägsinfektioner, finns det i regel inte någon anledning att undvika att ge palivizumab.

Palivizumab ska ges med försiktighet till patienter med trombocytopeni eller andra koagulationsrubbningar.

Effekten av palivizumab när det ges en andra gång under nästföljande RSV-säsong, har inte studerats formellt i anpassade studier. Hos patienter som behandlats med palivizumab under en säsong har risken för en allvarligare RSV infektion under den nästföljande säsongen i nuläget inte kunnat uteslutas konklusivt med de studier som utförts.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Formella interaktionsstudier med andra läkemedel har inte utförts. I fas-III IMpact-RSV studien hos prematura barn med bronchopulmonell dysplasi, var andelen barn som fick rutinmässiga vaccinationer mot barnsjukdomar, influensavaccin samt barn som behandlades med bronkdilaterande läkemedel eller kortikosteroider lika stor i placebo- och palivizumabgruppen. Biverkningsfrekvensen ökade inte hos de patienter som samtidigt behandlades med dessa produkter.

Då den monoklonala antikroppen är specifik för RSV förväntas palivizumab inte interferera med immunsvaret efter vaccination.

Palivizumab kan interagera med immunbaserade RSV diagnostiska tester såsom vissa antigen detektionbaserade assays. Dessutom hämmar palivizumab virusreplikering hos cellkultur och därför kan den också interagera med viruskultur assays. Palivizumab interagerar inte med

reverstranskriptaspolymeras kedjereaktion-baserade assays. Assay interaktion kan leda till falska negativa RSV-diagnostiska testresultat. Därför ska diagnostiska testresultat, då de finns, användas i kombination med kliniska fynd för att styra medicinska beslut.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Ej relevant. Synagis är ej indicerat för behandling av vuxna. Fertilitets-, graviditets- och amningsdata saknas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant

4.8 Biverkningar

Summering av biverkningsprofilen
Vid användning av palivizumab är de allvarligaste biverkningar anafylaxi och andra akuta överkänslighetsreaktioner. Vanliga biverkningar är feber, utslag och reaktioner vid injektionsstället.

Tabell över biverkningar
Biverkningarna, både kliniskt och laborativt, är indelade enligt organsystem och frekvens (mycket vanliga ≥ 1/10, vanliga ≥ 1/100 till < 1/10, mindre vanliga ≥ 1/1000 till < 1/100, sällsynta ≥ 1/10 000 till < 1/1000) från pediatriska studier utförda på prematura barn och pediatriska patienter med bronkopulmonell dysplasi samt pediatriska patienter med kongenital hjärtsjukdom.

Biverkningar som identifierats efter godkännande rapporteras frivilligt från en population med okänd storlek; det är inte alltid möjligt att pålitligt estimera dess frekvens eller etablera kausala samband relaterat till exponering av palivizumab. Frekvensen för biverkningar presenterade i tabellen nedan har uppskattats med hjälp av säkerhetsdata från två kliniska studier. Incidensen av händelserna i dessa studier visade inte på någon skillnad mellan palivizumab-behandlade grupper jämfört med placebo och de var inte läkemedelsberoende.

Biverkningar från kliniska studier* samt rapporter efter marknadsföring hos paediatriska patienter		
Organklass enligt MedDRA-systemet	**Frekvens**	**Biverkan**
Blodet och lymfsystemet	Ingen känd	Trombocytopeni#
Immunsystemet	Ingen känd	Anafylaxi Anafylaktisk chock (i vissa fall har dödsfall rapporterats)#
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	Krampanfall#
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Vanliga	Apné#
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga Mindre vanliga	Utslag Urtikaria#
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga Vanliga	Feber Reaktion på injektionsstället

*För fullständig beskrivning av studier se avsnitt 5.1 ”Kliniska studier”.
Biverkningar som identifierats efter godkännande

Beskrivning av utvalda biverkningar
Erfarenhet efter godkännande till försäljning

De allvarliga oönskade händelser som rapporterats efter lansering, under palivizumab-behandling mellan 1998 och 2002 täckandes fyra RSV-säsonger utvärderades. Totalt 1291 allvarliga oönskade händelser rapporterades då palivizumab hade doserats enligt indikation under en säsong. Dessa oönskade händelser uppkom efter den sjätte eller senare dosen i endast 22 av dessa rapporter (15 efter den sjätte dosen, 6 efter den sjunde dosen och 1 efter den åttonde dosen). Dessa händelser är av liknande karaktär som de som uppkommer efter de första fem doserna.

Behandlingsschema för palivizumab samt inrapporterade oönskade händelser monitorerades i en grupp av nästan 20 000 nyfödda som spårades genom ett patientregister mellan 1998 och 2000. I denna grupp nyfödda hade 1250 fått 6 injektioner, 183 nyfödda fått 7 injektioner och 27 nyfödda hade fått antingen 8 eller 9 injektioner. Oönskade händelser observerade hos patienter efter en sjätte eller senare injektion var av liknande karaktär och frekvens som de som uppkom efter de första fem doserna.

I en databasstudie baserad på observationer efter marknadsföring, observerades en liten ökning i frekvensen av astma bland prematura palivizumab mottagare. Emellertid, är det kausala sambandet osäkert.

Rapportering av misstänkta biverkningar:
Rapportering av misstänkta biverkningar efter godkännandet av ett läkemedel är viktigt. Det möjliggör kontinuerlig monitorering av nytta-risk-balansen för läkemedlet. Sjukvårdspersonal ombeds därför rapportera alla misstänkta biverkningar via de nationella rapporteringssystemen som listas i Appendix V.

4.9 Överdosering

I kliniska studier fick tre barn en dos som översteg 15 mg/kg. Dosen i dessa fall var 20,25 mg/kg, 21,1 mg/kg och 22,27 mg/kg. I inget av fallen kunde några medicinska konsekvenser identifieras. Från erfarenhet efter godkännande för försäljning har överdosering med doseringar upp till 85 mg/kg rapporterats och i vissa fall har biverkningsrapporteringen inte skiljt sig från den observerade biverkningsprofilen för doseringen 15 mg/kg (se avsnitt 4.8). Vid överdosering rekommenderas övervakning av patienten för att kunna upptäcka eventuella tecken eller symtom på biverkningar och vid behov ska lämplig symtomatisk behandling påbörjas omedelbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsera och immunglobuliner , specifika immunglobuliner, ATC kod: J06B B16

Palivizumab är en humaniserad IgG_{1K} monoklonal antikropp riktad mot en epitop på A antigenet på RSV-virusets fusionsprotein. Denna monoklonala antikropp består av humana (95 %) och murina (5 %) antikroppssekvenser. Antikroppen har en potent neutraliserande och fusionshämmande aktivitet mot både RSV subtyp A och B stammar.

Serumkoncentrationer på c:a 30 mikrog/ml av palivizumab, har visats ge 99 %-ig reduktion av RSV-replikation i luftvägarna i studier på råtta.

In-vitro studier av antiviral aktivitet
Palivizumabs antivirala aktivitet har utvärderats i en mikroneutraliserings-analys där ökade koncentrationer av antikroppar inkuberades med RSV innan man tillsatte mänskliga epitelceller HEp-

2. RSV-antigen mättes med enzymkopplad immunadsorberande analys (ELISA) efter att ha inkuberats under 4-5 dagar. Neutraliseringstitratet (50 % effektiv koncentration [EC_{50}]) är uttryckt som den antikroppkoncentration som krävs för att reducera förekomsten av RSV-antigen med 50%, jämfört med obehandlade virusinfekterade celler. Palivizumab uppvisade medianer av EC_{50}-värden på 0,65 µg/ml (medelvärde [standardavvikelse] = 0,75 [0,53] µg/ml; n=69, spridning 0,07-2,89 µg/ml) respektive 0,28 µg/ml (medelvärde [standardavvikelse] = 0,35 [0,23] µg/ml; n=35, spridning 0,03-0,88 µg/ml) mot kliniska RSV A- och RSV B-isolat. Majoriteten av kliniska RSV-isolat som testats (n=96) insamlades från patienter i USA.

Resistens

Palivizumab binder till ett mycket konservativt ställe på det extracellulära området av det mogna RSV F-proteinet, kallat antigen-ställe II eller antigen-ställe A, vilket omfattar aminosyrorna 262 till 275. I en genotypanalys av 126 kliniska isolat från 123 barn som ej svarade på immunoprofylax, uppvisades resistens mot palivizymab hos barn med RSV-mutationer med aminosyraförändringar inom detta område på F-proteinet.

Inga kända polymorfa eller icke-polymorfa sekvensändringar utanför antigen-ställe A på RSV F-proteinet har visat på RSV-resistens mot palivizumabneutraliserig. Åtminstone en av de palivizumab-resistensassocierade substitutionerna, N262D, K272E/Q eller S275F/L identifierades i 8 av 126 kliniska RSV-isolat från patienter med misslyckad immunoprofylax, vilket resulterade i en kombinerad resistensassocierad mutationsfrekvens på 6.3 %. En genomgång av kliniska observationer visade inte på någon förbindelse mellan antigen-ställe A-sekvensändringar och allvarlighetsgrad av RSV-sjukdom hos barn som fick palivizumab-immunoprofylax och som utvecklade RSV-orsakad nedre luftvägsinfektion. Analyser av 254 kliniska RSV-isolat som insamlade från immunoprofylax-naïva patienter visade att palivizumab- resistensassocierade substitutioner i 2 (1 med N262D och 1 med S275F), resulterade i en resistensassocierad mutationsfrekvens på 0,79 %.

Immunogenicitet

Antikroppar mot palivizumab observerades hos cirka 1 % av patienterna i Impact-RSV studien under första behandlingsperioden. Antikropparna var av övergående natur, låg titer och försvann trots fortsatt användning (första och andra säsongen). Antikropparna kunde inte detekteras hos 55 av 56 spädbarn som fick palivizumab under andra säsongen (och inte heller hos 2 barn med påvisbara titrar under första säsongen). Immunogenicitet studerades inte i den kongenitala hjärtsjukdomsstudien. Antikroppar mot palivizumab utvärderades i ytterligare fyra studier hos 4337 patienter (barn födda vid vecka 35 eller mindre och 6 månader gamla eller mindre, eller 24 månader eller yngre med bronkopulmonär dysplasi, eller med hemodynamisk signifikant kongenital hjärtsjukdom inkluderades i dessa studier) och observerades hos 0% – 1,5% av patienterna vid olika studietidpunkter. Det fanns ingen observerad relation mellan närvaron av antikroppen och biverkningar. Därför verkar antikroppssvaret mot palivizumab (Anti Drug Anti body, ADA) vara utan klinisk relevans.

Studier med frystorkad formulering av palivizumab

I en placebo-kontrollerad studie på RSV-profylax på (Impact-RSV studien) 1502 högriskbarn (1002 Synagis; 500 placebo), reducerade 5 månatliga doser (15 mg/ml) incidensen av RSV-relaterad sjukhusvistelse med 55% ($p<0,001$).

I placebogruppen var frekvensen inlagda på sjukhus 10,6%. På basis av detta beräknas den absoluta riskreduktionen till 5,8% vilket betyder att 17 patienter behöver behandling för att förhindra att en patient behöver läggas in på sjukhus. Svårighetsgraden av RSV-sjukdomen hos barn, som lagts in på sjukhus trots att de fått palivizumab profylaktiskt, beräknat som antalet dagar på intensivvårdsavdelning per 100 barn eller antalet dagar med mekanisk ventilation per 100 barn påverkades inte.

Totalt 222 barn ingick i två separata studier för att utvärdera säkerheten av palivizumab när det administreras en andra RSV-säsong. Etthundratre (103) barn fick palivizumab-injektioner månadsvis för första gången och 119 barn fick palivizumab under två påföljande säsonger. Beträffande immunogenicitet observerades ingen skillnad i någon studie. Då effekten av att administrera palavizumab till patienter som en andra kur under en följande RSV säsong ej har undersökts formellt, är värdet av denna data från en effektsynvinkel okänd.

I en öppen prospektiv klinisk studie utformad att utvärdera farmakokinetik, säkerhet och immunogenicitet efter 7 administrerade doser under en RSV säsong, indikerade farmakokinetiska data att adekvata medelkoncentrationer av palivizumab uppnåddes hos alla 18 barn som studerades. Övergående, låga nivåer av antipalivizumab-antikroppar observerade hos ett barn efter den andra dosen av palivizumab, men dessa sjönk till omätbara nivåer vid den femte och sjunde dosen.

I en placebo-kontrollerad studie med 1287 patienter ≤ 24 månaders ålder med hemodynamiskt signifikant kongenital hjärtsjukdom (639 Synagis; 648 placebo), så minskade 5 månatliga doser med 15 mg/kg SYNAGIS frekvensen av sjukhusvistelser orsakade av RSV med 45% (p=0,003) (kongenital hjärtsjukdomsstudie). Grupperna var jämnt fördelade mellan cyanotiska och acyanotiska patienter. 9.7% i placebo gruppen och 5.3% i ynagis gruppen fick läggas in på grund av RSV. Sekundära effektvariabler visade signifikant minskning i Synagis gruppen i jämförelse med placebo när det gäller totalt antal dagar av sjukhusvistelse (56% minskning, p=0,003) och totala antal RSV dagar med ökad syretillförsel (73% minskning, p=0.014) per 100 barn.

En retrospektiv observationsstudie genomfördes hos små barn med hemodynamiskt signifikant kongenital hjärtsjukdom för att jämföra förekomsten av huvudsakliga allvarliga oönskade händelser (infektion, arytmi och död) hos de som fick (1009) och inte fick Synagis förebyggande behandling (1009) anpassat efter ålder, typ av hjärtskada och innan korrigerande operation. Incidensen av de oönskade händelserna arytmi och död var liknande hos barn som fick och inte fick profylax. Incidensen av den oönskade händelsen infektion var lägre hos barn som fick profylax jämfört med barn som inte fick profylax. Resultaten från studien visar inte på ökad risk för allvarlig infektion, allvarlig arytmi eller död hos barn med hemodynamiskt signifikant kongenital hjärtsjukdom kopplat till Synagis förebyggande behandling jämfört med barn som inte fick detta.

Studier med flytande formulering av palivizumab

Två kliniska studier utfördes för att direkt jämföra injektionsvätskan och den frystorkade formuleringen av palivizumab. I den första studien med 153 prematura barn fick alla båda formuleringarna i olika ordning. I den andra studien fick 211 och 202 prematura barn eller barn med kronisk lungsjukdom injektionsvätskan av palivizumab respektive frystorkad palivizumab. I ytterligare två studier användes injektionvätskan av palivizumab som en aktiv kontroll (3918 pediatriska patienter) för att utvärdera en monoklonal antikropp för profylax mot allvarlig RSV-sjukdom hos prematura eller barn med bronchopulmonell dysplasi eller hemodynamiskt signifikant kongenital hjärtsjukdom (se nedan för detaljer om dessa studier). Frekvensen och mönstren för biverkningar var likvärdiga med vad som observerats under det kliniska utvecklingsprogrammet för den frystorkade formuleringen. Inga dödsfall ansågs vara relaterade till administreringen av palivizumab och inga nya biverkningar identifierades under dessa studier.

För tidigt födda spädbarn och prematura barn med kronisk lungsjukdom (CLDP, Chronic Lung Disease of Prematurity): denna studie genomfördes på 347 centra i Nordamerika, EU och 10 andra länder och studerade patienter som var 24 månader eller yngre med CLDP och patienter med för tidig födsel (mindre än eller lika med 35 veckors graviditet) som var 6 månader eller yngre vid studiestart. Patienter med hemodynamiskt signifikant kongenital hjärtsjukdom uteslöts från denna studie och studerades i en separat studie. I denna studie randomiserades patienterna till att få 5 månatliga injektioner av 15mg/kg flytande palivizumab (N = 3306) som användes som aktiv kontroll för en monoklonal antikropp (N = 3329). Patienterna övervakades m.a.p. säkerhet och effekt i 150 dagar. 98% av alla patienter som fick palivizumab fullföljde studien och 97% fick alla fem injektioner. Det primära effektmåttet var incidensen av sjukhusinläggningar. Sjukhusinläggningar p.g.a. RSV skedde hos 62 av 3306 (1,9%) patienter i palivizumabgruppen. Sjukhusinläggningar hos patienter med diagnosen CLDP var 28/723 (3,9%) och hos prematura patienter utan CLDP var 34/2583 (1,3%).

Kongenital hjärtsjukdom studie 2: denna studie genomfördes på 162 centra i Nordamerika, EU och fyra andra länder över två RSV-säsonger och studerade patienter som var 24 månader eller yngre med hemodynamiskt signifikant kongenital hjärtsjukdom. I denna studie randomiserades patienterna till att få 5 månatliga injektioner av 15mg/kg flytande palivizumab (N = 612) som användes som aktiv

kontroll för en monoklonal antikropp (N = 624). Patienterna stratifierades genom hjärtskada (cyanotisk vs övriga) och övervakades m.a.p. säkerhet och effekt i 150 dagar. 97% procent av alla patienter som fick palivizumab fullföljde studien och 95% fick alla fem injektioner. Det primära effektmåttet var en summering av biverkningar och allvarliga biverkningar, och sekundärt effektmått var sjukhusinläggning p.g.a. RSV. Incidensen av sjukhusinläggningar var 16 av 612 (2,6%) i palivizumabgruppen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Frystorkad formulering av palivizumab
I studier på vuxna frivilliga försökspersoner, hade palivizumab en farmakokinetisk profil som motsvarade profilen för en human IgG1 antikropp med avseende på distributionsvolym (medelvärde 57 ml/kg) och halveringstid (medelvärde 18 dygn). I profylaktiska studier på prematura och barn med bronchopulmonell dysplasi var halveringstiden för palivizumab i medeltal 20 dygn. Månatliga intramuskulära injektioner med 15 mg/kg resulterade i en genomsnittlig serumkoncentration av aktiv substans på c:a 40 mikrog/ml 30 dagar efter första injektionen, c:a 60 mikrog/ml 30 dagar efter andra injektionen och c:a 70 mikrog/ml 30 dagar efter tredje respektive fjärde injektionen. Månatliga intramuskulära doser på 15 mg/kg i den kongenitala hjärt sjukdomsstudien, resulterade i ett medelvärde i serumkoncentrationen av aktiv substans på cirka 55 µg/ml 30 dagar efter den första injektionen och cirka 90 µg/ml 30 dagar efter den fjärde injektionen.

Medelvärdet på serumkoncentrationen av palivizumab hos 139 barn i den kongenitala hjärt sjukdomsstudien som fick palivizumab och som hade genomgått hjärt-lung bypass, vars ihopparade serumprover fanns tillgängliga, var cirka 100 µg/ml före hjärt bypass och sjönk till cirka 40 µg/ml efter bypass

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Singeldos toxicitetsstudier har utförts på cynomolgusapa (maximal dos 30 mg/kg), kanin (maximal dos 50 mg/kg) och på råtta (maximal dos 840 mg/kg). Inga signifikanta fynd observerades.

Studier med palivizumab på gnagare visade ingen ökning av RSV-replikation eller RSV-inducerad patologisk förändring, eller bildning av virusmutanter under de givna försöksbetingelserna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver:
Histidin
Glycin
Mannitol (E421)

Vätska:
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel eller spädningsvätskor än vatten för injektionsvätskor.

6.3 Hållbarhet

4 år

Efter spädning så måste produkten användas omedelbart. Dock har stabilitetsdata under användning visat hållbarhet i 3 timmar vid 20 - 24°C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

100 mg pulver i en 10 ml injektionsflaska (typ I glas) med en propp (butylgummi) och en ”flip-off” försegling (aluminium).
1 ml vatten för injektionsvätskor i en ampull (typ I glas).

En flaska och ampull per förpackning.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

100 mg injektionsflaskan är överfylld så att 100 mg kan dras upp efter beredning om anvisningarna nedan följs.

Vid beredning, avlägsna locket från injektionsflaskan och rengör gummiproppen med 70 % etanol eller liknande.

Tillsätt långsamt 1,0 ml vatten för injektionsvätskor längs med insidan av flaskans vägg för att minska skumbildning. Luta flaskan en aning och snurra den försiktigt i 30 sekunder när vattnet är tillsatt. Får inte skakas. Palivizumablösning bör stå i rumstemperatur i minst 20 minuter tills lösningen har klarnat. Palivizumablösning innehåller inga konserveringsmedel och bör administreras inom 3 timmar efter beredning.

Efter rekommenderad beredning är slutkoncentrationen 100 mg/ml.
Utseendet på den färdigblandade lösningen är klar till svagt opalescent.
Injektionsflaska för engångsbruk: Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/117/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 13 Augusti.1999
Datum för förnyat godkännande: 13 Augusti 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida http://www.ema.europa.eu/

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Synagis 100 mg/ml injektionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml Synagis injektionsvätska innehåller 100 mg palivizumab*

Varje 0,5 ml vial innehåller 50 mg palivizumab.
Varje 1 ml vial innehåller 100 mg palivizumab.

*Palivizumab är en rekombinant humaniserad monoklonal antikropp producerad med DNA-teknologi i musmyelom-värdceller.

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Lösningen är klar eller svagt opalescent.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Synagis är indicerat för prevention av allvarliga sjukhuskrävande nedre luftvägsinfektioner orsakade av respiratoy syncytial virus (RSV) hos barn som har ökad risk för RSV sjukdom:

- Barn som är födda vecka 35 eller tidigare och yngre än 6 månader då RSV säsongen började
- Barn under 2 år som inom de senaste 6 månaderna behöver behandling för bronchopulmonell dysplasi
- Barn under 2 år med hemodynamiskt signifikant kongenital hjärtsjukdom.

4.2 Dosering och administreringssätt

<u>Dosering</u>
Den rekommenderade dosen av palivizumab är 15 mg/kg kroppsvikt. Denna dos bör ges en gång i månaden under den period då risk för RSV-infektion föreligger i samhället.

Volymen (uttryckt i ml) av palivizumab som ska ges en gång i månaden = [patientvikt i kg] multiplicerat med 0,15

Om möjligt bör den första dosen ges innan RSV-säsongen startar. Påföljande doser bör ges månatligen under hela RSV-säsongen. Effekten av palivizumab under RSV-säsongen vid annan dosering än 15 mg/kg kroppsvikt, eller annan doseringsregim än en gång i månaden, har inte kunnat påvisas.

Merparten av erfarenhet, inkluderat data från avgörande kliniska fas III-studier med palivizumab, har erhållits med 5 injektioner under en säsong (se avsnitt 5.1). Data finns, dock begränsad, på mer än 5 doser (se avsnitt 4.8 och 5.1), därför har fördelen i form av skydd av mer än 5 doser inte bekräftats.

För att förhindra återinläggning på sjukhus rekommenderas att de barn som behandlas med palivizumab och som varit inlagda på grund av RSV skall fortsätta med månatliga doser av palivizumab resten av säsongen.

För barn som genomgår bypass, så rekommenderas att en injektion av 15 mg/kg kroppsvikt palivizumab ges så fort som patienten är stabil efter operation så att adekvat nivå av palavizumab uppnås i plasma. Nästföljande doser bör ges månadsvis under den återstående RSV-säsongen för barn som har fortsatt hög risk att få en RSV-infektion (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt
Palivizumab ges intramuskulärt, helst i den främre laterala sidan av låret. Glutealmuskeln bör inte användas rutinmässigt för injektion på grund av risk för att skada ischiasnerven. Vid injektion skall normal aseptisk teknik iakttas.

Överstiger injektionsvolymen 1 ml bör dosen ges som två injektioner.

Synagis injektionsvätska är redo att användas direkt. För anvisningar om hantering vid administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, eller mot andra humaniserade monoklonala antikroppar.

4.4 Varningar och försiktighet

Allergiska reaktioner såsom mycket sällsynta fall av anafylaxi och anafylaktisk chock har rapporterats vid palivizumab administrering. I vissa fall har dödsfall rapporterats (se avsnitt 4.8).

Läkemedel lämpliga för behandling av svåra överkänslighetsreaktioner, anafylaxi och anafylaktisk chock inkluderat, bör finnas tillgängliga för omedelbar användning i samband med administrering av palivizumab.

Vid måttlig eller svår akut infektion eller febersjukdom kan fördröjning av behandling med palivizumab vara motiverad, om inte läkaren anser att detta innebär en större risk för barnet. Vid milda febersjukdomar, såsom lindriga övre luftvägsinfektioner, finns det i regel inte någon anledning att undvika att ge palivizumab.

Palivizumab ska ges med försiktighet till patienter med trombocytopeni eller andra koagulationsrubbningar.

Effekten av palivizumab när det ges en andra gång under nästföljande RSV-säsong, har inte studerats formellt i anpassade studier.
Hos patienter som behandlats med palivizumab under en säsong har risken för en allvarligare RSV infektion under den nästföljande säsongen i nuläget inte kunnat uteslutas konklusivt med de studier som utförts.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Formella interaktionsstudier med andra läkemedel har inte utförts. I fas-III IMpact-RSV studien hos prematura barn med bronchopulmonell dysplasi, var andelen barn som fick rutinmässiga vaccinationer mot barnsjukdomar, influensavaccin samt barn som behandlades med bronkdilaterande läkemedel eller kortikosteroider lika stor i placebo- och palivizumabgruppen. Biverkningsfrekvensen ökade inte hos de patienter som samtidigt behandlades med dessa produkter.

Då den monoklonala antikroppen är specifik för RSV förväntas palivizumab inte interferera med immunsvaret efter vaccination.

Palivizumab kan interagera med immunbaserade RSV diagnostiska tester såsom vissa antigen detektionbaserade assays. Dessutom hämmar palivizumab virusreplikering hos cellkultur och därför kan den också interagera med viruskultur assays. Palivizumab interagerar inte med reverstranskriptaspolymeras kedjereaktion-baserade assays. Assay interaktion kan leda till falska negativa RSV-diagnostiska testresultat. Därför ska diagnostiska testresultat, då de finns, användas i kombination med kliniska fynd för att styra medicinska beslut.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Ej relevant. Synagis är ej indicerat för behandling av vuxna. Fertilitets-, graviditets- och amningsdata saknas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Summering av biverkningsprofilen
Vid användning av palivizumab är de allvarligaste biverkningar anafylaxi och andra akuta överkänslighetsreaktioner. Vanliga biverkningar är feber, utslag och reaktioner vid injektionsstället.

Tabell över biverkningar
Biverkningarna både kliniskt och laborativt, är indelade enligt organsystem och frekvens (mycket vanliga ≥ 1/10, vanliga ≥ 1/100 till < 1/10, mindre vanliga ≥ 1/1000 till < 1/100, sällsynta ≥ 1/10 000 till < 1/1000) från pediatriska studier utförda på prematura barn och pediatriska patienter med bronkopulmonell dysplasi samt pediatriska patienter med kongenital hjärtsjukdom.

Biverkningar som identifierats efter godkännande rapporteras frivilligt från en population med okänd storlek; det är inte alltid möjligt att pålitligt estimera dess frekvens eller etablera kausala samband relaterat till exponering av palivizumab. Frekvensen för biverkningar presenterade i tabellen nedan har uppskattats med hjälp av säkerhetsdata från två kliniska studier. Incidensen av händelserna i dessa studier visade inte på någon skillnad mellan palivizumab-behandlade grupper jämfört med placebo och de var inte läkemedelsberoende.

Biverkningar från kliniska studier* samt rapporter efter marknadsföring hos paediatriska patienter		
Organklass enligt MedDRA-systemet	**Frekvens**	**Biverkan**
Blodet och lymfsystemet	Ingen känd	Trombocytopeni[#]
Immunsystemet	Ingen känd	Anafylaxi Anafylaktisk chock (i vissa fall har dödsfall rapporterats)[#]
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	Krampanfall[#]
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Vanliga	Apné[#]
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga Mindre vanliga	Utslag Urtikaria[#]
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga Vanliga	Feber Reaktion på injektionsstället

*För fullständig beskrivning av studier se avsnitt 5.1 ”Kliniska studier”.
Biverkningar som identifierats efter godkännande

Beskrivning av utvalda biverkningar
Erfarenhet efter godkännande till försäljning

De allvarliga oönskade händelser som rapporterats efter lansering, under palivizumab-behandling mellan 1998 och 2002 täckandes fyra RSV-säsonger utvärderades. Totalt 1291 allvarliga oönskade händelser rapporterades då palivizumab hade doserats enligt indikation under en säsong. Dessa oönskade händelser uppkom efter den sjätte eller senare dosen i endast 22 av dessa rapporter (15 efter den sjätte dosen, 6 efter den sjunde dosen och 1 efter den åttonde dosen). Dessa händelser är av liknande karaktär som de som uppkommer efter de första fem doserna.

Behandlingsschema för palivizumab samt inrapporterade oönskade händelser monitorerades i en grupp av nästan 20 000 nyfödda som spårades genom ett patientregister mellan 1998 och 2000. I denna grupp nyfödda hade 1250 fått 6 injektioner, 183 nyfödda fått 7 injektioner och 27 nyfödda hade fått antingen 8 eller 9 injektioner. Oönskade händelser observerade hos patienter efter en sjätte eller senare injektion var av liknande karaktär och frekvens som de som uppkom efter de första fem doserna.

I en databasstudie baserad på observationer efter marknadsföring, observerades en liten ökning i frekvensen av astma bland prematura palivizumab mottagare. Emellertid, är det kausala sambandet osäkert.

Rapportering av misstänkta biverkningar:
Rapportering av misstänkta biverkningar efter godkännandet av ett läkemedel är viktigt. Det möjliggör kontinuerlig monitorering av nytta-risk-balansen för läkemedlet. Sjukvårdspersonal ombeds därför rapportera alla misstänkta biverkningar via de nationella rapporteringssystemen som listas i Appendix V.

4.9 Överdosering

I kliniska studier fick tre barn en dos som översteg 15 mg/kg. Dosen i dessa fall var 20,25 mg/kg, 21,1 mg/kg och 22,27 mg/kg. I inget av fallen kunde några medicinska konsekvenser identifieras. Från erfarenhet efter godkännande för försäljning har överdosering med doseringar upp till 85 mg/kg rapporterats och i vissa fall har biverkningsrapporteringen inte skiljt sig från den observerade biverkningsprofilen för doseringen 15 mg/kg (se avsnitt 4.8). Vid överdosering rekommenderas övervakning av patienten för att kunna upptäcka eventuella tecken eller symtom på biverkningar och vid behov ska lämplig symtomatisk behandling påbörjas omedelbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsera och immunglobuliner, specifika immunglobuliner, ATC kod: J06B B16

Palivizumab är en humaniserad IgG_{1K} monoklonal antikropp riktad mot en epitop på A antigenet på RSV-virusets fusionsprotein. Denna monoklonala antikropp består av humana (95 %) och murina (5 %) antikroppssekvenser. Antikroppen har en potent neutraliserande och fusionshämmande aktivitet mot både RSV subtyp A och B stammar.

Serumkoncentrationer på c:a 30 mikrog/ml av palivizumab, har visats ge 99 %-ig reduktion av RSV-replikation i luftvägarna i studier på råtta.

<u>In-vitro studier av antiviral aktivitet</u>
Palivizumabs antivirala aktivitet har utvärderats i en mikroneutraliserings-analys där ökade koncentrationer av antikroppar inkuberades med RSV innan man tillsatte mänskliga epitelceller HEp-2. RSV-antigen mättes med enzymkopplad immunadsorberande analys (ELISA) efter att ha inkuberats under 4-5 dagar. Neutraliseringstitratet (50 % effektiv koncentration [EC_{50}]) är uttryckt som den antikroppkoncentration som krävs för att reducera förekomsten av RSV-antigen med 50%, jämfört med obehandlade virusinfekterade celler. Palivizumab uppvisade medianer av EC_{50}-värden på 0,65 µg/ml (medelvärde [standardavvikelse] = 0,75 [0,53] µg/ml; n=69, spridning 0,07-2,89 µg/ml) respektive 0,28 µg/ml (medelvärde [standardavvikelse] = 0,35 [0,23] µg/ml; n=35, spridning 0,03-0,88 µg/ml) mot kliniska RSV A- och RSV B-isolat. Majoriteten av kliniska RSV-isolat som testats (n=96) insamlades från patienter i USA.

<u>Resistens</u>
Palivizumab binder till ett mycket konservativt ställe på det extracellulära området av det mogna RSV F-proteinet, kallat antigen-ställe II eller antigen-ställe A, vilket omfattar aminosyrorna 262 till 275. I en genotypanalys av 126 kliniska isolat från 123 barn som ej svarade på immunoprofylax, uppvisades resistens mot palivizymab hos barn med RSV-mutationer med aminosyraförändringar inom detta område på F-proteinet.
Inga kända polymorfa eller icke-polymorfa sekvensändringar utanför antigen-ställe A på RSV F-proteinet har visat på RSV-resistens mot palivizumabneutraliserig. Åtminstone en av de palivizumab-resistensassocierade substitutionerna, N262D, K272E/Q eller S275F/L identifierades i 8 av 126 kliniska RSV-isolat från patienter med misslyckad immunoprofylax, vilket resulterade i en kombinerad resistensassocierad mutationsfrekvens på 6.3 %. En genomgång av kliniska observationer visade inte på någon förbindelse mellan antigen-ställe A-sekvensändringar och allvarlighetsgrad av RSV-sjukdom hos barn som fick palivizumab-immunoprofylax och som utvecklade RSV-orsakad nedre luftvägsinfektion. Analyser av 254 kliniska RSV-isolat som insamlade från immunoprofylax-naïva patienter visade att palivizumab- resistensassocierade substitutioner i 2 (1 med N262D och 1 med S275F), resulterade i en resistensassocierad mutationsfrekvens på 0,79 %.

Immunogenicitet
Antikroppar mot palivizumab observerades hos cirka 1 % av patienterna i IMpact-RSV studien under första behandlingsperioden. Antikropparna var av övergående natur, låg titer och försvann trots fortsatt användning (första och andra säsongen). Antikropparna kunde inte detekteras hos 55 av 56 spädbarn som fick palivizumab under andra säsongen (och inte heller hos 2 barn med påvisbara titrar under första säsongen). Immunogenicitet studerades inte i den kongenitala hjärtsjukdomsstudien. Antikroppar mot palivizumab utvärderades i ytterligare fyra studier hos 4337 patienter (barn födda vid vecka 35 eller mindre och 6 månader gamla eller mindre, eller 24 månader eller yngre med bronkopulmonär dysplasi, eller med hemodynamisk signifikant kongenital hjärtsjukdom inkluderades i dessa studier) och observerades hos 0% – 1,5% av patienterna vid olika studietidpunkter. Det fanns ingen observerad relation mellan närvaron av antikroppen och biverkningar. Därför verkar antikroppssvaret mot palivizumab (Anti Drug Anti body, ADA) vara utan klinisk relevans.

Studier med frystorkad formulering av palivizumab
I en placebo-kontrollerad studie på RSV-profylax på (IMpact-RSV studien) 1502 högriskbarn (1002 Synagis; 500 placebo), reducerade 5 månatliga doser (15 mg/ml) incidensen av RSV-relaterad sjukhusvistelse med 55% (p<0,001).
I placebogruppen var frekvensen inlagda på sjukhus 10,6%. På basis av detta beräknas den absoluta riskreduktionen till 5,8% vilket betyder att 17 patienter behöver behandling för att förhindra att en patient behöver läggas in på sjukhus. Svårighetsgraden av RSV-sjukdomen hos barn, som lagts in på sjukhus trots att de fått palivizumab profylaktiskt, beräknat som antalet dagar på intensivvårdsavdelning per 100 barn eller antalet dagar med mekanisk ventilation per 100 barn påverkades inte.

Totalt 222 barn ingick i två separata studier för att utvärdera säkerheten av palivizumab när det administreras en andra RSV-säsong. Etthundratre (103) barn fick palivizumab-injektioner månadsvis för första gången och 119 barn fick palivizumab under två påföljande säsonger. Beträffande immunogenicitet observerades ingen skillnad i någon studie. Då effekten av att administrera palavizumab till patienter som en andra kur under en följande RSV säsong ej har undersökts formellt, är värdet av denna data från en effektsynvinkel okänd.

I en öppen prospektiv klinisk studie utformad att utvärdera farmakokinetik, säkerhet och immunogenicitet efter 7 administrerade doser under en RSV säsong, indikerade farmakokinetiska data att adekvata medelkoncentrationer av palivizumab uppnåddes hos alla 18 barn som studerades. Övergående, låga nivåer av antipalivizumab-antikroppar observerade hos ett barn efter den andra dosen av palivizumab, men dessa sjönk till omätbara nivåer vid den femte och sjunde dosen.

I en placebo-kontrollerad studie med 1287 patienter ≤ 24 månaders ålder med hemodynamiskt signifikant kongenital hjärtsjukdom (639 Synagis; 648 placebo), så minskade 5 månatliga doser med 15 mg/kg SYNAGIS frekvensen av sjukhusvistelser orsakade av RSV med 45% (p=0,003) (kongenital hjärtsjukdomsstudie). Grupperna var jämnt fördelade mellan cyanotiska och acyanotiska patienter. 9.7% i placebogruppen och 5.3% i Synagisgruppen fick läggas in på grund av RSV. Sekundära effektvariabler visade signifikant minskning i Synagisgruppen i jämförelse med placebo när det gäller totalt antal dagar av sjukhusvistelse (56% minskning, p=0,003) och totala antal RSV dagar med ökad syretillförsel (73% minskning, p=0.014) per 100 barn.

En retrospektiv observationsstudie genomfördes hos små barn med hemodynamiskt signifikant kongenital hjärtsjukdom för att jämföra förekomsten av huvudsakliga allvarliga oönskade händelser (infektion, arytmi och död) hos de som fick (1009) och inte fick Synagis förebyggande behandling (1009) anpassat efter ålder, typ av hjärtskada och innan korrigerande operation. Incidensen av de oönskade händelserna arytmi och död var liknande hos barn som fick och inte fick profylax. Incidensen av den oönskade händelsen infektion var lägre hos barn som fick profylax jämfört med barn som inte fick profylax. Resultaten från studien visar inte på ökad risk för allvarlig infektion, allvarlig arytmi eller död hos barn med hemodynamiskt signifikant kongenital hjärtsjukdom kopplat till Synagis förebyggande behandling jämfört med barn som inte fick detta.

Studier med flytande formulering av palivizumab
Två kliniska studier utfördes för att direkt jämföra injektionsvätskan och den frystorkade formuleringen av palivizumab. I den första studien med 153 prematura barn fick alla båda formuleringarna i olika ordning. I den andra studien fick 211 och 202 prematura barn eller barn med kronisk lungsjukdom injektionsvätskan av palivizumab respektive frystorkad palivizumab. I ytterligare två studier användes injektionvätskan av palivizumab som en aktiv kontroll (3918 pediatriska patienter) för att utvärdera en monoklonal antikropp för profylax mot allvarlig RSV-sjukdom hos prematura eller barn med bronchopulmonell dysplasi eller hemodynamiskt signifikant kongenital hjärtsjukdom (se nedan för detaljer om dessa studier). Frekvensen och mönstren för biverkningar var likvärdiga med vad som observerats under det kliniska utvecklingsprogrammet för den frystorkade formuleringen. Inga dödsfall ansågs vara relaterade till administreringen av palivizumab och inga nya biverkningar identifierades under dessa studier.

För tidigt födda spädbarn och prematura barn med kronisk lungsjukdom (CLDP, Chronic Lung Disease of Prematurity): denna studie genomfördes på 347 centra i Nordamerika, EU och 10 andra länder och studerade patienter som var 24 månader eller yngre med CLDP och patienter med för tidig födsel (mindre än eller lika med 35 veckors graviditet) som var 6 månader eller yngre vid studiestart. Patienter med hemodynamiskt signifikant kongenital hjärtsjukdom uteslöts från denna studie och studerades i en separat studie. I denna studie randomiserades patienterna till att få 5 månatliga injektioner av 15mg/kg flytande palivizumab (N = 3306) som användes som aktiv kontroll för en monoklonal antikropp (N = 3329). Patienterna övervakades m.a.p. säkerhet och effekt i 150 dagar. 98% av alla patienter som fick palivizumab fullföljde studien och 97% fick alla fem injektioner. Det primära effektmåttet var incidensen av sjukhusinläggningar. Sjukhusinläggningar p.g.a. RSV skedde hos 62 av 3306 (1,9%) patienter i palivizumabgruppen. Sjukhusinläggningar hos patienter med diagnosen CLDP var 28/723 (3,9%) och hos prematura patienter utan CLDP var 34/2583 (1,3%).

Kongenital hjärtsjukdom studie 2: denna studie genomfördes på 162 centra i Nordamerika, EU och fyra andra länder över två RSV-säsonger och studerade patienter som var 24 månader eller yngre med hemodynamiskt signifikant kongenital hjärtsjukdom. I denna studie randomiserades patienterna till att få 5 månatliga injektioner av 15mg/kg flytande palivizumab (N = 612) som användes som aktiv kontroll för en monoklonal antikropp (N = 624). Patienterna stratifierades genom hjärtskada (cyanotisk vs övriga) och övervakades m.a.p. säkerhet och effekt i 150 dagar. 97% procent av alla patienter som fick palivizumab fullföljde studien och 95% fick alla fem injektioner. Det primära effektmåttet var en summering av biverkningar och allvarliga biverkningar, och sekundärt effektmått var sjukhusinläggning p.g.a. RSV. Incidensen av sjukhusinläggningar var 16 av 612 (2,6%) i palivizumabgruppen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Frystorkad formulering av palivizumab
I studier på vuxna frivilliga försökspersoner, hade palivizumab en farmakokinetisk profil som motsvarade profilen för en human IgG1 antikropp med avseende på distributionsvolym (medelvärde 57 ml/kg) och halveringstid (medelvärde 18 dygn). I profylaktiska studier på prematura och barn med bronchopulmonell dysplasi var halveringstiden för palivizumab i medeltal 20 dygn. Månatliga intramuskulära injektioner med 15 mg/kg resulterade i en genomsnittlig serumkoncentration av aktiv substans på c:a 40 mikrog/ml 30 dagar efter första injektionen, c:a 60 mikrog/ml 30 dagar efter andra injektionen och c:a 70 mikrog/ml 30 dagar efter tredje respektive fjärde injektionen. Månatliga intramuskulära doser på 15 mg/kg i den kongenitala hjärt sjukdomsstudien, resulterade i ett medelvärde i serumkoncentrationen av aktiv substans på cirka 55 µg/ml 30 dagar efter den första injektionen och cirka 90 µg/ml 30 dagar efter den fjärde injektionen.

Medelvärdet på serumkoncentrationen av palivizumab hos 139 barn i den kongenitala hjärt sjukdomsstudien som fick palivizumab och som hade genomgått hjärt-lung bypass, vars ihopparade serumprover fanns tillgängliga, var cirka 100 µg/ml före hjärt bypass och sjönk till cirka 40 µg/ml efter bypass

Flytande formulering av palivizumab
Farmakokinetiken och säkerheten för palivizumab flytande och frystorkad formulering, efter intramuskulär administrering 15 mg/kg, jämfördes i en cross-over studie med 153 spädbarn 6 månader eller yngre med en prematur historik (födda vecka 35 eller tidigare). Resultaten av denna studie indikerar att serumkoncentrationen av palivizumab var likartade mellan den flytande och frystorkade formuleringen vilket visade bioekvivalens mellan de två formuleringarna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Singeldos toxicitetsstudier har utförts på cynomolgusapa (maximal dos 30 mg/kg), kanin (maximal dos 50 mg/kg) och på råtta (maximal dos 840 mg/kg). Inga signifikanta fynd observerades.

Studier med palivizumab på gnagare visade ingen ökning av RSV-replikation eller RSV-inducerad patologisk förändring, eller bildning av virusmutanter under de givna försöksbetingelserna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Histidin
Glycin
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskor för engångsbruk 3 ml: klart, ofärgat typ I-glas med en propp (klorobutylgummi) en ”flip-off” försegling innehållande antingen 0,5 ml eller 1 ml injektionsvätska.

En injektionsflaska per förpackning.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Blanda inte den frystorkade formuleringen av palivizumab med den flytande formuleringen.

Späd inte denna produkt.

Skaka inte flaskan.

Båda injektionsflaskorna (0,5 ml och 1 ml) är överfyllda så att 50 mg respektive 100 mg kan dras upp.

Vid administrering, avlägsna locket från injektionsflaskan och rengör gummiproppen med 70 % etanol eller liknande. För in nålen i injektionsflaskan och dra upp lämplig mängd lösning i sprutan.

Palivizumablösningen innehåller inte konserveringsmedel. Den är för engångsbruk och ska administreras direkt efter att dosen dragits upp i sprutan.

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 13 Augusti.1999
Datum för förnyat godkännande: 13 Augusti 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida http://www.ema.europa.eu/

BILAGA II

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKRE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
D-88397 Biberach an der Riss
Germany

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats
AbbVie S.r.l.
04011 Campoverde di Aprilia
(Latina)
Italy

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNING FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel

C ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel..

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in
- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Synagis 50 mg Ytterkartong

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Synagis 50 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
palivizumab

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N))

Varje flaska innehåller 50 mg palivizumab. Efter rekommenderad beredning är slutkoncentrationen 100 mg palivizumab/ ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också histidin, glycin och mannitol.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Innehåll:
1 injektionsflaska Synagis 50 mg
1 ampull 1 ml vatten för injektionsvätskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
Beredes **långsamt** med 0,6 ml vatten för injektionsvätskor.
Snurras försiktigt. **Får inte skakas**. Låt stå i 20 minuter.
Användes inom 3 timmar efter beredning.

Intramuskulär användning

Injektionsflaska för engångsbruk

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR I FÖREKOMMANDE FALL

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. Dat: {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/117/001

13. BATCHNUMMER

Lot {nummer}

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. BRAILLE

Braille krävs ej.

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN

Synagis 50 mg injektionsflaska etikett

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Synagis 50 mg pulver till injektionsvätska, lösning
palivizumab
I.M.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. NUMMER PÅ TILLVERKNINGSSATS

Lot {nummer}

5. MÄNGDANGIVELSE UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

50 mg

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Synagis 100 mg Ytterkartong

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Synagis 100 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
palivizumab

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N))

Varje flaska innehåller 100 mg palivizumab. Efter rekommenderad beredning är slutkoncentrationen 100 mg palivizumab/ ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också histidin, glycin och mannitol.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Innehåll:
1 injektionsflaska Synagis 100 mg
1 ampull 1 ml vatten för injektionsvätskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
Beredes **långsamt** med 1,0 ml vatten för injektionsvätskor.
Snurras försiktigt. **Får inte skakas**. Låt stå i 20 minuter.
Användes inom 3 timmar efter beredning.

Intramuskulär användning

Injektionsflaska för engångsbruk

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR I FÖREKOMMANDE FALL

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. Dat: {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/117/002

13. BATCHNUMMER

Lot {nummer}

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. BRAILLE

Braille krävs ej.

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN

Synagis 100 mg injektionsflaska etikett

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Synagis 100 mg pulver till injektionsvätska, lösning.
palivizumab
I.M.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. NUMMER PÅ TILLVERKNINGSSATS

Lot {nummer}

5. MÄNGDANGIVELSE UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

100 mg

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN

Synagis Vatten för injektionsvätskor injektionsflaska etikett

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Vätska till Synagis

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. NUMMER PÅ TILLVERKNINGSSATS

Lot {nummer}

5. MÄNGDANGIVELSE UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 ml Vatten för injektionsvätskor.

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong injektionsflaska 0,5 ml
Ytterkartong injektionsflaska 1 ml

Synagis 100 mg/ml injektionsvätska, lösning
palivizumab

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N))

Varje 0,5 ml injektionsflaska innehåller 50 mg palivizumab.
Varje 1 ml injektionsflaska innehåller 100 mg palivizumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också histidin, glycin och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
50 mg/0,5 m1
100 mg/1 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
Får inte skakas.

Intramuskulär användning

Injektionsflaska för engångsbruk

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR I FÖREKOMMANDE FALL

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. Dat {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. BATCHNUMMER

Lot {nummer}

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. BRAILLE

Braille krävs ej.

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Synagis 100 mg/ml injektionsvätska, lösning. Injektionsflaska 0,5 ml
Synagis 100 mg/ml injektionsvätska, lösning. Injektionsflaska 1 ml

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Synagis 100 mg/ml injektionsvätska, lösning.
palivizumab.
I.M.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. NUMMER PÅ TILLVERKNINGSSATS

Lot {nummer}

5. MÄNGDANGIVELSE UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

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

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Synagis 50 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Palivizumab

Läs noga igenom denna bipacksedel innan ditt barn får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig och ditt barn.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.
- Om någon av biverkningarna blir värre eller om du märker att ditt barn har några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:
1. Vad Synagis är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan Synagis ges till ditt barn
3. Hur kommer ditt barn att få Synagis
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Synagis ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Synagis är och vad det används för

Synagis innehåller det aktiva ämnet palivizumab som är en antikropp. Den verkar specifikt mot ett virus som kallas respiratoriskt syncytialt virus, RSV.

Ditt barn löper stor risk att drabbas av en sjukdom, som förorsakas av ett virus kallat respiratoriskt syncytialt virus (RSV).

Barn som är mer mottagliga för svår RSV-sjukdom (högrisk-barn) inkluderar prematura barn (födda vid 35 vecka eller tidigare) eller barn med vissa hjärt- eller lungproblem.

Synagis är ett läkemedel, som hjälper till att förhindra att ditt barn drabbas av svår RSV-sjukdom.

2. Vad du behöver veta innan Synagis ges till ditt barn

Ditt barn bör inte använda Synagis:

Om barnet är allergiskt mot palivizumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (som anges i avsnitt 6). Tecken och symtom på en svår allergisk reaktion kan inkludera:

- allvarliga hudutslag, nässelutslag eller kliande hud
- svullnad av läppar, tunga eller ansikte
- tillstängning av halsen, svårigheter att svälja
- svårighet att andas, snabb eller oregelbunden andning
- blåaktig färg på hud, läppar eller under fingernaglarna
- muskelsvaghet eller lealöshet
- blodtrycksfall
- oemottaglighet
-

Varningar och försiktighet

Var särskilt försiktig med Synagis

- om ditt barn inte mår bra. Berätta det för läkaren, då behandling med Synagis kan behöva uppskjutas.
- Synagis injiceras i regel i låret. Kom ihåg att berätta för läkaren om ditt barn har någon form av blödningsrubbning.

Andra läkemedel och Synagis

Det är inte visat att Synagis påverkar eller påverkas av andra läkemedel. Om ditt barn får andra läkemedel bör du dock informera läkaren om detta innan behandlingen med Synagis påbörjas.

3. Hur kommer ditt barn att få Synagis

Hur ofta kommer mitt barn att få Synagis?
Synagis bör ges till ditt barn en gång i månaden med en dos på 15 mg per kg kroppsvikt så länge som det finns risk för en RSV-infektion. För att få det bästa skyddet för ditt barn är det nödvändigt att följa de instruktioner din läkare ger angående återbesök för påfyllnadsdoser av Synagis.

Om ditt barn ska genomgå en hjärtoperation (bypass operation), ges kanske ytterligare en dos Synagis efter operationen. Ditt barn kan sedan gå tillbaka till det injektionsschema, som planerats från början.

Hur kommer Synagis att ges till mitt barn?
Synagis kommer att ges till ditt barn via injektion i en muskel, som regel på lårets utsida.

Vad ska jag göra om barnet missar en injektion med Synagis?
Om barnet missar en injektion, bör du kontakta din läkare så snart som möjligt. Varje Synagis-injektion är verksam i ca en månad, varefter nästa injektion måste ges.

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Om du är osäker på hur detta läkemedel kommer att ges till ditt barn, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Synagis kan orsaka allvarliga biverkningar som inkluderar:
- svåra allergiska reaktioner, dessa reaktioner kan vara livshotande eller dödliga (se ”Ditt barn bör inte använda Synagis” för en lista på tecken och symtom).
- ovanliga blåmärken eller grupper av små röda prickar på huden

Kontakta din läkare eller sök sjukvård omgående om ditt barn uppvisar någon av de allvarliga biverkningar som listas ovan efter att ha fått en dos av Synagis.

Ytterligare biverkningar
Mycket vanliga (förekommer hos minst 1 av 10 användare)
- utslag
- feber

Vanliga (förekommer hos 1 till 10 av 100 användare)
- smärta, rodnad eller svullnad på injektionsstället
- andningspauser eller andra andningsproblem

Mindre vanliga (förekommer hos mindre än 1 av 100 användare)

- krampanfall
- nässelutslag

Rapportering av biverkningar
Om ditt barn får biverkningar tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna bipacksedel. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Synagis ska förvaras

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartong och etikett. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp vid 2 °C – 8 °C.
Använd inom 3 timmar efter beredning.
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är palivizumab. Varje flaska innehåller 50 mg palivizumab motsvarande 100 mg/ml palivizumab efter beredning enligt rekommendationer.
- Övriga innehållsämnen - för pulvret: histidin, glycin och mannitol.
  - för lösningen: vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Synagis finns som ett pulver och vätska till injektionsvätska, lösning (50 mg av pulvret i flaskan) + 1 ml vätska i en ampull - En flaska och ampull per förpackning.

Synagis är en vit till vitaktig kaka.

Innehavare av godkännande för försäljning

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Storbritannien

Tillverkare

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning.

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: +372 623 1011

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

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

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

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

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

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

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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 22 372 78 00

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

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

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

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

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

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

United Kingdom
AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Denna bipacksedel ändrades senast {datum}

Information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida: http://www.ema.europa.eu/

Följande uppgifter är uteslutande för läkare och hälsovårdspersonal:

Bruksanvisning

50 mg injektionsflaskan är överfylld så att 50 mg kan dras upp efter beredning om anvisningarna nedan följs.

Vid beredning, avlägsna locket från injektionsflaskan och rengör gummiproppen med 70 % etanol eller liknande.

Tillsätt långsamt 0,6 ml vatten för injektionsvätskor längs insidan av flaskans vägg för att minska skumbildning. Luta flaskan en aning och snurra den försiktigt i 30 sekunder när vattnet är tillsatt.

Skaka inte flaskan.

Palivizumab bör stå i rumstemperatur i minst 20 minuter tills lösningen har klarnat. Palivizumablösningen innehåller inte konserveringsmedel och bör administreras inom 3 timmar efter beredning. Injektionsflaska för engångsbruk. Överbliven lösning bör kasseras.

Efter rekommenderad beredning är slutkoncentrationen 100 mg/ml.

Palivizumab bör inte blandas med andra läkemedel eller spädningsvätskor än vatten för injektionsvätskor.

Palivizumab ges intramuskulärt en gång per månad, helst i framsidan av låret. Glutealmuskeln bör inte användas rutinmässigt för injektion på grund av risken att skada ischiasnerven. Vid injektion ska normal aseptisk teknik iakttas. Överstiger injektionsvolymen 1 ml bör dosen ges som två injektioner.

Vid användning av palivizumab 100 mg/ml är volymen (uttryckt i ml) av palivizumab som ska ges en gång i månaden = [patientvikt i kg] multiplicerat med 0,15

Till exempel för ett barn som väger 3 kg beräknas följande:
(3 x 0,15) ml = 0,45 ml palivizumab per månad.

Bipacksedel: Information till användaren

Synagis 100 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Palivizumab

Läs noga igenom denna bipacksedel innan ditt barn får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig och ditt barn.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.
- Om någon av biverkningarna blir värre eller om du märker att ditt barn har några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:
1. Vad Synagis är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan Synagis ges till ditt barn
3. Hur kommer ditt barn att få Synagis
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Synagis ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Synagis är och vad det används för

Synagis innehåller det aktiva ämnet palivizumab som är en antikropp. Den verkar specifikt mot ett virus som kallas respiratoriskt syncytialt virus, RSV.

Ditt barn löper stor risk att drabbas av en sjukdom, som förorsakas av ett virus kallat respiratoriskt syncytialt virus (RSV).

Barn som är mer mottagliga för svår RSV-sjukdom (högrisk-barn) inkluderar prematura barn (födda vid 35 vecka eller tidigare) eller barn med vissa hjärt- eller lungproblem.

Synagis är ett läkemedel, som hjälper till att förhindra att ditt barn drabbas av svår RSV-sjukdom.

2. Vad du behöver veta innan Synagis ges till ditt barn

Ditt barn bör inte använda Synagis

Om barnet är allergiskt mot palivizumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (som anges i avsnitt 6). Tecken och symtom på en svår allergisk reaktion kan inkludera:

- allvarliga hudutslag, nässelutslag eller kliande hud
- svullnad av läppar, tunga eller ansikte
- tillstängning av halsen, svårigheter att svälja
- svårighet att andas, snabb eller oregelbunden andning
- blåaktig färg på hud, läppar eller under fingernaglarna
- muskelsvaghet eller lealöshet
- blodtrycksfall
- oemottaglighet

Varningar och försiktighet

Var särskilt försiktig med Synagis

- om ditt barn inte mår bra. Berätta det för läkaren, då behandling med Synagis kan behöva uppskjutas.
- Synagis injiceras i regel i låret. Kom ihåg att berätta för läkaren om ditt barn har någon form av blödningsrubbning.

Andra läkemedel och Synagis

Det är inte visat att Synagis påverkar eller påverkas av andra läkemedel. Om ditt barn får andra läkemedel bör du dock informera läkaren om detta innan behandlingen med Synagis påbörjas.

3. Hur kommer ditt barn få Synagis

Hur ofta kommer mitt barn att få Synagis?
Synagis bör ges till ditt barn en gång i månaden med en dos på 15 mg per kg kroppsvikt så länge som det finns risk för en RSV-infektion. För att få det bästa skyddet för ditt barn är det nödvändigt att följa de instruktioner din läkare ger angående återbesök för påfyllnadsdoser av Synagis.

Om ditt barn ska genomgå en hjärtoperation (bypass operation), ges kanske ytterligare en dos Synagis efter operationen. Ditt barn kan sedan gå tillbaka till det injektionsschema, som planerats från början.

Hur kommer Synagis att ges till mitt barn?
Synagis kommer att ges via injektion i en muskel, som regel på lårets utsida.

Vad ska jag göra om barnet missar en injektion med Synagis?
Om barnet missar en injektion, bör du kontakta din läkare så snart som möjligt. Varje Synagis-injektion är verksam i ca en månad, varefter nästa injektion måste ges.

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Om du är osäker på hur detta läkemedel kommer att ges till ditt barn, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Synagis kan orsaka allvarliga biverkningar som inkluderar:

- svåra allergiska reaktioner, dessa reaktioner kan vara livshotande eller dödliga (se ”Ditt barn bör inte använda Synagis” för en lista på tecken och symtom).
- ovanliga blåmärken eller grupper av små röda prickar på huden

Kontakta din läkare eller sök sjukvård omgående om ditt barn uppvisar någon av de allvarliga biverkningar som listas ovan efter att ha fått en dos av Synagis.

Ytterligare biverkningar
Mycket vanliga (förekommer hos minst 1 av 10 användare)

- utslag
- feber

Vanliga (förekommer hos 1 till 10 av 100 användare)
- smärta, rodnad eller svullnad på injektionsstället
- andningspauser eller andra andningsproblem

Mindre vanliga (förekommer hos mindre än 1 av 100 användare)
- krampanfall
- nässelutslag

Rapportering av biverkningar
Om ditt barn får biverkningar, tala medläkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna bipacksedel. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Synagis ska förvaras

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartong och etikett. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp vid 2 °C – 8 °C.
Använd inom 3 timmar efter beredning.
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är palivizumab. Varje flaska innehåller 100 mg palivizumab motsvarande 100 mg/ml palivizumab efter beredning enligt rekommendationer.
- Övriga innehållsämnen -för pulvret: histidin, glycin och mannitol.
  - för lösningen: vatten för injektionsvätskor.

Synagis utseende och förpackningsstorlekar

Synagis finns som ett pulver och vätska till injektionsvätska, lösning (100 mg av pulvret i flaskan) + 1 ml vätska i en ampull - En flaska och ampull per förpackning.

Synagis är en vit till vitaktig kaka.

Innehavare av godkännande för försäljning

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
United Kingdom

Tillverkare

AbbVie S.r.l.
04011 Campoverde di Aprilia,

(Latina) Italien

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning.

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: +372 623 1011
Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555
España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 9 1 384 09 10
France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00
Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501
Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900
Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000
Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921
Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40
Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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 22 372 78 00
Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400
România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35
Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060
Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777
Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200
Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600
United Kingdom
AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Denna bipacksedel ändrades senast {datum}

Information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida http://www.ema.europa.eu/

Följande uppgifter är uteslutande för läkare och hälsovårdspersonal:

Bruksanvisning

100 mg injektionsflaskan är överfylld så att 100 mg kan dras upp efter beredning om anvisningarna nedan följs.

Vid beredning, avlägsna locket från injektionsflaskan och rengör gummiproppen med 70 % etanol eller liknande.

Tillsätt långsamt 1,0 ml vatten för injektionsvätskor längs insidan av flaskans vägg för att minska skumbildning. Luta flaskan en aning och snurra den försiktigt i 30 sekunder när vattnet är tillsatt.

Skaka inte flaskan.

Palivizumab bör stå i rumstemperatur i minst 20 minuter tills lösningen har klarnat. Palivizumablösningen innehåller inte konserveringsmedel och bör administreras inom 3 timmar efter beredning. Injektionsflaska för engångsbruk: Överbliven lösning bör kasseras.

Efter rekommenderad beredning är slutkoncentrationen 100 mg/ml.

Palivizumab bör inte blandas med andra läkemedel eller spädningsvätskor än vatten för injektionsvätslor.

Palivizumab ges intramuskulärt en gång per månad, helst i framsidan av låret. Glutealmuskeln bör inte användas rutinmässigt för injektion på grund av risken att skada ischiasnerven. Vid injektion ska normal aseptisk teknik iakttas. Överstiger injektionsvolymen 1 ml bör dosen ges som två injektioner.

Vid användning av palivizumab 100 mg/ml är volymen (uttryckt i ml) av palivizumab som ska ges en gång i månaden = [patientvikt i kg] multiplicerat med 0,15

Till exempel för ett barn som väger 3 kg beräknas följande:
(3 x 0,15) ml = 0,45 ml palivizumab per månad.

Bipacksedel: Information till användaren

Synagis 100 mg/ml injektionsvätska, lösning
Palivizumab

Läs noga igenom denna bipacksedel innan ditt barn får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig och ditt barn.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.
- Om någon av biverkningarna blir värre eller om du märker att ditt barn har några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:
1. Vad Synagis är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan Synagis ges till ditt barn
3. Hur kommer ditt barn att få Synagis
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Synagis ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Synagis är och vad det används för

Synagis innehåller det aktiva ämnet palivizumab som är en antikropp. Den verkar specifikt mot ett virus som kallas respiratoriskt syncytialt virus, RSV.

Ditt barn löper stor risk att drabbas av en sjukdom, som förorsakas av ett virus kallat respiratoriskt syncytialt virus(RSV).

Barn som är mer mottagliga för svår RSV-sjukdom (högrisk-barn) inkluderar prematura barn (födda vecka 35 eller tidigare) eller barn med vissa hjärt- eller lungproblem.

Synagis är ett läkemedel, som hjälper till att förhindra att ditt barn drabbas av svår RSV-sjukdom.

2. Vad du behöver veta innan Synagis ges till ditt barn

Ditt barn bör inte använda Synagis

Om barnet är allergiskt mot palivizumab eller något annat innehållsämne (som anges i avsnitt 6). Tecken och symtom på en svår allergisk reaktion kan inkludera:

- allvarliga hudutslag, nässelutslag eller kliande hud
- svullnad av läppar, tunga eller ansikte
- tillstängning av halsen, svårigheter att svälja
- svårighet att andas, snabb eller oregelbunden andning
- blåaktig färg på hud, läppar eller under fingernaglarna
- muskelsvaghet eller lealöshet
- blodtrycksfall
- oemottaglighet

Varningar och försiktighet

Var särskilt försiktig med Synagis

- om ditt barn inte mår bra. Berätta det för läkaren, då behandling med Synagis kan behöva uppskjutas.
- Synagis injiceras i regel i låret. Kom ihåg att berätta för läkaren om ditt barn har någon form av blödningsrubbning.
-

Andra läkemedel och Synagis:

Det är inte visat att Synagis påverkar eller påverkas av andra läkemedel. Om ditt barn får andra läkemedel bör du dock informera läkaren om detta innan behandlingen med Synagis påbörjas.

3. Hur kommer ditt barn att få Synagis

Hur ofta kommer mitt barn att få Synagis?
Synagis bör ges till ditt barn en gång i månaden med en dos på 15 mg per kg kroppsvikt så länge som det finns risk för en RSV-infektion. För att få det bästa skyddet för ditt barn är det nödvändigt att följa de instruktioner din läkare ger angående återbesök för påfyllnadsdoser av Synagis.

Om ditt barn ska genomgå en hjärtoperation (bypass operation), ges kanske ytterligare en dos Synagis efter operationen. Ditt barn kan sedan gå tillbaka till det injektionsschema, som planerats från början.

Hur kommer Synagis att ges till mitt barn?
Synagis kommer att ges via injektion i en muskel, som regel på lårets utsida.

Vad ska jag göra om barnet missar en injektion med Synagis?
Om barnet missar en injektion, bör du kontakta din läkare så snart som möjligt. Varje Synagis-injektion är verksam i ca en månad, varefter nästa injektion måste ges.

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Om du är osäker på hur detta läkemedel kommer att ges till ditt barn, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Synagis kan orsaka allvarliga biverkningar som inkluderar:

- svåra allergiska reaktioner, dessa reaktioner kan vara livshotande eller dödliga (se ”Ditt barn bör inte använda Synagis” för en lista på tecken och symtom).
- ovanliga blåmärken eller grupper av små röda prickar på huden.

Kontakta din läkare eller sök sjukvård omgående om ditt barn uppvisar någon av de allvarliga biverkningar som listas ovan efter att ha fått en dos av Synagis.

Ytterligare biverkningar
Mycket vanliga (förekommer hos minst 1 av 10 användare)

- utslag
- feber

Vanliga (förekommer hos 1 till 10 av 100 användare)
- smärta, rodnad eller svullnad på injektionsstället
- andningspauser eller andra andningsproblem

Mindre vanliga (förekommer hos mindre än 1 av 100 användare)
- krampanfall
- nässelutslag

Rapportering av biverkningar
Om ditt barn får biverkningar tala medläkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna bipacksedel. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Synagis ska förvaras

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartong och etikett. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är palivizumab. En ml Synagis injektionsvätska innehåller 100 mg palivizumab.
- Varje 0,5 ml injektionsflaska innehåller 50 mg palivizumab
- Varje 1 ml injektionsflaska innehåller 100 mg palivizumab
- Övriga innehållsämnen är histidin, glycin och vatten för injektionsflaskor.

Synagis utseende och förpackningsstorlekar

Synagis injektionsvätska är en klar eller svagt opalescent lösning som finns tillgänglig som injektionsflaskor om 0,5 ml eller 1 ml.

En injektionsflaska per förpackning.

Innehavare av godkännande för försäljning

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
United Kingdom

Tillverkare

AbbVie S.r.l.
04011 Campoverde di Aprilia,

(Latina) Italien

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning.

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: +372 623 1011
Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555
España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 9 1 384 0910
France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00
Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501
Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900
Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000
Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921
Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40
Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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 22 372 78 00
Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400
România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35
Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060
Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777
Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200
Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600
United Kingdom
AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Denna bipacksedel ändrades senast {datum}

Information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida

http://www.ema.europa.eu/

Följande uppgifter är uteslutande för läkare och hälsovårdspersonal:

Bruksanvisning

Pavilizumab får inte blandas med andra läkemedel eller spädningsvätskor.

Båda injektionsflaskorna (0,5 ml och 1 ml) är överfyllda så att 50 mg respektive 100 mg kan dras upp.

Späd inte denna produkt.

Skaka inte flaskan.

Vid administrering, avlägsna locket från injektionsflaskan och rengör gummiproppen med 70 % etanol eller liknande. För in nålen i injektionsflaskan och dra upp lämplig mängd lösning i sprutan. Palivizumablösningen innehåller inte konserveringsmedel. Den är för engångsbruk och ska administreras direkt efter att dosen dragits upp i sprutan.

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

Palivizumab ges intramuskulärt en gång per månad, helst i framsidan av låret. Glutealmuskeln bör inte användas rutinmässigt för injektion på grund av risken att skada ischiasnerven. Vid injektion ska normal aseptisk teknik iakttas. Överstiger injektionsvolymen 1 ml bör dosen ges som två injektioner.

Vid användning av palivizumab 100 mg/ml är volymen (uttryckt i ml) av palivizumab som ska ges en gång i månaden = [patientvikt i kg] multiplicerat med 0,15.

Till exempel för ett barn som väger 3 kg beräknas följande:
(3 x 0,15) ml = 0,45 ml palivizumab per månad.