

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Synagis 50 mg/0,5 ml Injektionslösung

Synagis 100 mg/1 ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Synagis Injektionslösung enthält 100 mg Palivizumab*.

Jede 0,5-ml-Durchstechflasche enthält 50 mg Palivizumab.

Jede 1-ml-Durchstechflasche enthält 100 mg Palivizumab.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Die Lösung ist klar oder leicht opaleszent.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

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

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

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

Die meiste Erfahrung mit Palivizumab, einschließlich der klinischen Phase-III-Zulassungsstudie, wurde mit 5 Injektionen während einer Saison gesammelt (siehe Abschnitt 5.1). Es stehen nur begrenzt Daten für mehr als 5 Dosen zur Verfügung (siehe Abschnitte 4.8, 5.1 und 5.2).

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

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

Art der Anwendung

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

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

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

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

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

Die Wirksamkeit von Palivizumab in einem zweiten Behandlungszyklus während einer darauffolgenden RSV-Saison wurde nicht formell in einer Studie mit dieser Zielsetzung untersucht.

Das mögliche Risiko in der darauffolgenden Saison, in der die Patienten mit Palivizumab behandelt wurden, verstärkt an RSV-Infektionen zu erkranken, wurde nicht endgültig durch Studien ausgeschlossen, die zur Untersuchung dieses speziellen Punktes durchgeführt wurden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Nebenwirkungstabelle

Nebenwirkungen, sowohl klinische als auch Laborwertveränderungen, sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt. Diese Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und ihrer Häufigkeit (sehr häufig $\geq 1/10$; häufig $\geq 1/100$ bis $< 1/10$; gelegentlich $\geq 1/1\ 000$ bis $< 1/100$; selten $\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1\ 000$) in Studien, die bei Frühgeborenen und an bronchopulmonaler Dysplasie erkrankten Kindern oder bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern durchgeführt wurden, gegliedert.

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

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

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

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

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erfahrungen nach Markteinführung

Es wurden nach Markteinführung gemeldete schwerwiegende spontane Nebenwirkungen während der Behandlung mit Palivizumab zwischen 1998 und 2002, dies deckt vier RSV-Saisons ab, ausgewertet. Insgesamt wurden 1 291 schwerwiegende Berichte übermittelt, bei denen Palivizumab wie indiziert verabreicht wurde und die Therapiedauer innerhalb einer Saison lag. Nebenwirkungen traten nach der sechsten oder weiteren Dosen bei nur 22 dieser Berichte auf (15 nach der sechsten Dosis, 6 nach der siebten Dosis und 1 nach der achten Dosis). Diese Nebenwirkungen waren ähnlicher Art wie jene nach den ersten 5 Dosen.

Das Palivizumab-Therapieschema und die Nebenwirkungen wurden bei nahezu 20 000 Kleinkindern, die durch ein „Patienten Compliance Register“ zwischen 1998 und 2000 erfasst wurden, überwacht. 1 250 erfasste Kleinkinder dieser Gruppe erhielten 6 Injektionen, 183 Kleinkinder erhielten 7 Injektionen und 27 Kleinkinder erhielten 8 oder 9 Injektionen. Die bei den Patienten nach der sechsten oder weiteren Dosen beobachteten Nebenwirkungen waren in Art und Häufigkeit ähnlich wie die Nebenwirkungen nach den ersten 5 Dosen.

In einer kleinen offenen, prospektiven Studie mit 14 Teilnehmern, die 6 Dosen erhielten, waren die berichteten Nebenwirkungen mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Palivizumab konsistent.

In einer Beobachtungsstudie, die anhand einer Datenbank nach Zulassung durchgeführt wurde, wurde bei Frühgeborenen, die Palivizumab erhielten, ein geringer Anstieg in der Häufigkeit von Asthma beobachtet; ein ursächlicher Zusammenhang ist jedoch ungewiss.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

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

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsere und Immunglobuline, antivirale monoklonale Antikörper, ATC-Code: J06BD01.

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

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

In-vitro-Studien der antiviralen Aktivität

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

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

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

Resistenz

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

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

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

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

Immunogenität

Im Verlauf der ersten Behandlung konnten Antikörper gegen Palivizumab in annähernd 1 % der Patienten in der IMPact-RSV-Studie nachgewiesen werden. Die in geringem Ausmaß vorhandenen Antikörper waren nur vorübergehend vorhanden und verschwanden trotz fortgesetzter Behandlung mit Palivizumab (1. und 2. Saison), so dass sie während der zweiten Saison bei 55 von 56 Kindern nicht mehr nachgewiesen werden konnten, obwohl 2 Kinder während der ersten Saison einen positiven Befund hatten. In der Studie zu angeborenen Herzfehlern wurde die Immunogenität nicht untersucht. Antikörper gegen Palivizumab wurden in vier weiteren Studien mit insgesamt 4 337 Patienten untersucht. In diesen Studien waren Kinder, die in der 35. Schwangerschaftswoche oder früher geboren und zu Beginn der RSV-Saison bis zu sechs Monate alt waren, Kinder mit einem Alter von bis zu 24 Monaten mit bronchopulmonaler Dysplasie oder solche mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern, eingeschlossen. Bei 0 % bis 1,5 % der Patienten wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Studien Antikörper gegen Palivizumab festgestellt. Es wurde kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Antikörpern und dem Auftreten von Nebenwirkungen beobachtet. Deshalb scheint die Bildung von menschlichen Antikörpern keine klinische Relevanz zu besitzen.

Studien mit Palivizumab-Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

In einer placebokontrollierten Studie zur Prophylaxe der RSV-Erkrankung (IMPact-RSV-Studie) bei 1 502 Kindern mit erhöhtem Infektionsrisiko (1 002 Synagis; 500 Placebo) führten 5 monatliche Dosen von 15 mg Palivizumab/kg KG in 55 % der Fälle ($p < 0,001$) zu einer Reduzierung der RSV-bedingten Krankenhausaufnahmen. In der Placebo-Gruppe betrug die RSV-Hospitalisierungsrate 10,6 %. Auf der Basis dieser Daten beträgt die absolute Risikoreduzierung 5,8 %, woraus folgt, dass 17 Kinder behandelt werden müssen, um eine Krankenhausaufnahme zu vermeiden. Die Schwere der RSV-Erkrankung bei hospitalisierten Kindern bezogen auf den Aufenthalt (Tage) auf der Intensivstation pro 100 Kinder und Tage unter künstlicher Beatmung pro 100 Kinder wurde durch die Prophylaxe mit Palivizumab nicht beeinflusst.

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

In einer offenen, prospektiven Studie wurden die Pharmakokinetik und Immunogenität nach Verabreichung von 6 Dosen Palivizumab während einer RSV-Saison untersucht. Die pharmakokinetischen Daten zeigten, dass bei allen 14 Kindern, für die nach der sechsten Dosis Daten zu den Serumtalkonzentrationen am 30. Tag vorlagen (siehe Abschnitt 5.2), ausreichende mittlere Palivizumabspiegel erreicht wurden. Bei diesen 14 Teilnehmern wurden keine signifikanten Erhöhungen der Anti-Palivizumab-Antikörper-Titer beobachtet. Vorübergehend wurden bei einem Kind nach der zweiten Dosis Palivizumab niedrige Spiegel von Anti-Palivizumab-Antikörpern beobachtet, die nach der fünften und siebenten Dosis unter die Nachweisgrenze absanken.

In einer placebokontrollierten Studie mit 1 287 Patienten im Alter von ≤ 24 Monaten mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern (639 Synagis; 648 Placebo) reduzierte eine monatliche Dosis von 15 mg/kg KG Synagis über 5 Monate die Inzidenz der RSV-bedingten Krankenhausaufnahmen um 45 % ($p = 0,003$). Die Gruppen waren hinsichtlich der zyanotischen und

azyanotischen Patienten ausgeglichen. Die RSV-Hospitalisierungsrate lag bei 9,7 % in der Placebo-Gruppe und 5,3 % in der Synagis-Gruppe. Sekundäre Endpunkte der Wirksamkeit zeigten eine signifikante Reduzierung in der Synagis-Gruppe verglichen mit Placebo hinsichtlich der Gesamtzahl der Tage eines RSV-bedingten Krankenhausaufenthaltes (56 % Reduzierung, $p = 0,003$) und der Gesamtzahl der RSV-Tage mit einem erhöhten zusätzlichen Sauerstoffbedarf (73 % Reduzierung, $p = 0,014$) pro 100 Kinder.

Eine retrospektive Beobachtungsstudie wurde an Kindern mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern durchgeführt, in der hinsichtlich des Auftretens primärer schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (PSAEs: Infektion, Arrhythmie und Tod) Kinder verglichen wurden, die mit Palivizumab behandelt wurden (1 009) und solchen, die keine Palivizumab-Prophylaxe erhielten (1 009).

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

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

Studien mit Palivizumab-gebrauchsfertiger-Injektionslösung

Es wurden zwei klinische Studien durchgeführt, um die beiden Formulierungen von Palivizumab (Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und gebrauchsfertige Injektionslösung) direkt zu vergleichen. In der ersten Studie erhielten alle 153 Frühgeborenen beide Formulierungen in unterschiedlicher Reihenfolge. In der zweiten Studie erhielten 211 Frühgeborene oder Kinder mit chronischen Lungenerkrankungen die fertige Injektionslösung von Palivizumab, 202 Frühgeborene oder Kinder mit chronischen Lungenerkrankungen die Palivizumab-Pulver-Formulierung. In zwei zusätzlichen Studien zur Evaluierung eines Prüfpräparats eines monoklonalen Antikörpers zur Prophylaxe von schwerwiegenden RSV-Erkrankungen bei Frühgeborenen oder Kindern mit bronchopulmonaler Dysplasie oder hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern (weitere Details siehe weiter unten), wurde die fertige Injektionslösung als aktive Kontrolle verwendet (3 918 pädiatrische Probanden). Gesamtrate und Profil der Nebenwirkungen, Abbrüche der Studien wegen Nebenwirkungen, sowie die Anzahl von Todesfällen, die während dieser Studien berichtet wurden, haben denen entsprochen, die während des klinischen Entwicklungsprogramms der Pulver-Formulierung beobachtet wurden. Bei keinem der Todesfälle konnte ein Zusammenhang zu Palivizumab hergestellt werden. Es wurden keine neuen Nebenwirkungen in diesen Studien identifiziert.

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

Diese Studie, die in 347 Zentren in Nordamerika, in der EU und in 10 weiteren Ländern durchgeführt wurde, untersuchte Patienten im Alter von bis zu 24 Monaten mit CLDP und Frühgeborene (in der 35. Schwangerschaftswoche oder früher geboren), die bei Eintritt in die Studie nicht älter als 6 Monate waren. Patienten mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern waren von der Teilnahme an dieser Studie ausgeschlossen und wurden in einer separaten Studie untersucht. In dieser Studie wurden die Patienten randomisiert und erhielten 5 monatliche Injektionen Palivizumab-fertige-Injektionslösung von 15 mg/kg KG ($N = 3 306$) als aktive Kontrolle eines Prüfpräparats eines monoklonalen Antikörpers ($N = 3 329$). Die Probanden wurden 150 Tage lang bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit beobachtet. 98 % aller Probanden, die Palivizumab verabreicht bekamen, haben die Studie abgeschlossen und 97 % erhielten alle fünf Injektionen. Primärer Endpunkt war die Häufigkeit von RSV-bedingten Krankenhausaufnahmen. Zu RSV-bedingter Hospitalisierung kam es bei 62 von 3 306 (1,9 %) Patienten in der Palivizumab-Gruppe. Die RSV-bedingte Hospitalisierungsrate, die bei Patienten beobachtet wurde, die mit Diagnose CLDP teilgenommen haben, lag bei 28/723 (3,9 %), bei frühgeborenen Patienten ohne CLDP bei 34/2 583 (1,3 %).

Kinder mit angeborenen Herzfehlern (*Congenital Heart Disease*, CHD), CHD-Studie 2: Diese Studie, die in 162 Zentren in Nordamerika, in der EU und in 4 weiteren Ländern über zwei RSV-Saisons durchgeführt wurde, untersuchte Patienten im Alter von bis zu 24 Monaten mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern. In dieser Studie wurden die Patienten randomisiert und erhielten 5 monatliche Injektionen Palivizumab-fertige-Injektionslösung von 15 mg/kg KG (N = 612) als aktive Kontrolle eines Prüfpräparats eines monoklonalen Antikörpers (N = 624). Die Probanden wurden eingeteilt nach Art des Herzfehlers (zyanotisch vs. andere) und 150 Tage lang bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit beobachtet. 97 % aller Probanden, die Palivizumab verabreicht bekamen, haben die Studie abgeschlossen und 95 % erhielten alle fünf Injektionen. Primärer Endpunkt war die Summe von unerwünschten Ereignissen und schwerwiegender unerwünschter Reaktionen. Sekundärer Endpunkt war die Häufigkeit von RSV-bedingten Krankenhausaufnahmen. Die Häufigkeit von RSV-bedingter Hospitalisierung war 16 von 612 (2,6 %) in der Palivizumab-Gruppe.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Palivizumab-Pulver-Formulierung

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

In einer offenen, prospektiven Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik mit einer Verabreichung von 6 monatlichen intramuskulären Dosen von 15 mg/kg KG Palivizumab lagen die mittleren Serumkonzentrationen am 30. Tag bei ungefähr 40 µg/ml nach der ersten Dosis, 120 µg/ml nach der vierten Dosis und 140 µg/ml nach der sechsten Dosis.

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

Palivizumab-gebrauchsfertige-Injektionslösung

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Glycin
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packungsgröße: 1.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verdünnen.

Nicht schütteln.

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

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

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje

Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/99/117/003

EU/1/99/117/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. August 1999

Datum der letzten Verlängerung: 27. Juli 2009

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

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

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

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

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Äußere Umhüllung Durchstechflasche 0,5 ml

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Synagis 50 mg/0,5 ml Injektionslösung
Palivizumab

2. WIRKSTOFF

Jede 0,5-ml-Durchstechflasche enthält 50 mg Palivizumab in einer Konzentration von 100 mg/ml Injektionslösung.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält weiterhin Histidin, Glycin und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
50 mg/0,5 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

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

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

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

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/99/117/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

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

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Äußere Umhüllung Durchstechflasche 1,0 ml

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Synagis 100 mg/1 ml Injektionslösung
Palivizumab

2. WIRKSTOFF

Jede 1-ml-Durchstechflasche enthält 100 mg Palivizumab in einer Konzentration von 100 mg/ml Injektionslösung.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält weiterhin Histidin, Glycin und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
100 mg/1 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

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

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

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

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/99/117/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

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

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

0,5 ml Durchstechflasche – Etikett

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Synagis 50 mg/0,5 ml Injektionslösung
Palivizumab
i.m.

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN, ODER EINHEITEN

100 mg/ml

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

1 ml Durchstechflasche – Etikett

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Synagis 100 mg/1 ml Injektionslösung
Palivizumab
i.m.

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN, ODER EINHEITEN

100 mg/ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für den Anwender

Synagis 50 mg/0,5 ml Injektionslösung

Synagis 100 mg/1 ml Injektionslösung

Wirkstoff: Palivizumab

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

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

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Synagis und wofür wird es angewendet?

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

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

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

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

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

Ihr Kind darf nicht mit Synagis behandelt werden,

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

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

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Synagis ist erforderlich,

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

Anwendung von Synagis zusammen mit anderen Arzneimitteln

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

3. Wie wird Synagis meinem Kind verabreicht?

Wie viel Synagis wird meinem Kind verabreicht?

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

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

Wie wird meinem Kind Synagis verabreicht?

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

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

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

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Synagis kann schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen; dazu gehören

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

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

Zusätzliche Nebenwirkungen

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Hautausschlag
- Fieber

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

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

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Krampfanfälle
- Nesselsucht

Meldung von Nebenwirkungen

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

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

5. Wie ist Synagis aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Synagis enthält

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

Wie Synagis aussieht und Inhalt der Packung

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

Packungsgröße: 1.

Pharmazeutischer Unternehmer

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

Hersteller

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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

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

Hinweise für die Handhabung

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Palivizumab darf nicht mit anderen Arzneimitteln oder Lösungsmitteln gemischt werden.
Beide Durchstechflaschen (0,5 ml und 1 ml) enthalten eine Überfüllung, um die Entnahme von 50 mg bzw. 100 mg sicherzustellen.

Nicht verdünnen.

Nicht schütteln.

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

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

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

Bei Gebrauch von 100 mg/1 ml Palivizumab beträgt das in einmal monatlichen Intervallen verabreichte Volumen: [Gewicht des Patienten in kg] x 0,15

Als Beispiel eine Berechnung für ein Baby mit einem Körpergewicht von 3 kg:

$(3 \times 0,15) \text{ ml} = 0,45 \text{ ml Palivizumab-Dosis pro Monat}$