

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Synagis 50 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje palivizumabum 50 mg*. Po naředění podle doporučení je koncentrace palivizumabu 100 mg/ml.

*Palivizumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka získaná DNA technologií na hostitelských buňkách myšího melanomu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Prášek tvoří bílý až téměř bílý povlak.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Synagis je indikován k prevenci závažného onemocnění dolních cest dýchacích, které vyžaduje hospitalizaci a je způsobené respiračním syncytiálním virem (RSV) u dětí s vysokým rizikem onemocnění RSV:

- Děti narozené v 35. týdnu těhotenství nebo dříve a jsou na začátku sezóny RSV mladší než 6 měsíců.
- Děti mladší než 2 roky, u kterých byla potřebná léčba bronchopulmonální dysplazie v posledních 6 měsících.
- Děti mladší než 2 roky s hemodynamicky významnou vrozenou srdeční vadou.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučené dávkování palivizumabu je 15 mg/kg tělesné hmotnosti, podáváno jednou měsíčně v očekávaném období rizika RSV v komunitě.

Celkový objem palivizumabu (udáný v ml) se podává v jednoměsíčních intervalech = tělesná hmotnost pacienta (v kg) znásobená koeficientem 0,15.

Je-li to možné, první dávka má být podána před začátkem sezóny RSV. Další dávky mají být podávány v měsíčních intervalech během sezóny. Účinnost palivizumabu v dávkách jiných než 15mg/kg nebo při dávkování jiném než v měsíčních intervalech během RSV sezóny nebyla hodnocena.

Většina zkušeností, včetně zkušeností z klíčových klinických studií fáze III s palivizumabem, byla získána s 5 injekcemi podanými během jedné sezóny (viz bod 5.1). Existují pouze omezené údaje o podávání více než 5 dávek (viz body 4.8 a 5.1), proto přínos z hlediska ochrany při podávání více než 5 dávek dosud nebyl stanoven.

Ke snížení rizika opakované hospitalizace se doporučuje, aby se u dětí, které dostávají palivizumab a jsou hospitalizovány s RSV, pokračovalo v podávání měsíčních dávek palivizumabu po celou sezónu RSV.

Pro děti, kterým byl proveden srdeční bypass, se doporučuje podat injekci palivizumabu 15 mg/kg tělesné hmotnosti co nejdříve, jakmile jsou stabilizovány po operaci, aby byla zajištěna adekvátní koncentrace palivizumabu v séru. Další dávky se podávají v měsíčních intervalech po zbytek sezóny RSV u dětí, u kterých přetrvává vysoké riziko onemocnění RSV (viz bod 5.2).

Způsob podání

Palivizumab se podává intramuskulárně přednostně do anterolaterální oblasti stehna. Palivizumab se nesmí běžně aplikovat do m. gluteus vzhledem k riziku poškození n. ischiadicus. Injekce musí být aplikována za standardních aseptických podmínek.

Objem větší než 1 ml musí být aplikován v rozdělených dávkách.

Pro kontrolu správného objemu pro rekonstituci přípravku Synagis viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6.1) nebo na jiné humanizované monoklonální protilátky.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Po podání palivizumabu byly hlášeny alergické reakce včetně velmi vzácných případů anafylaxe a anafylaktického šoku. V některých případech byly reakce fatální (viz bod 4.8).

Po podání palivizumabu musí být dostupné k okamžitému použití léčivé přípravky k léčbě závažných hypersenzitivních reakcí včetně anafylaxe a anafylaktického šoku.

Při středně těžkých až těžkých akutních infekcích nebo febrilních stavech je oprávněné odložení aplikace palivizumabu, pokud se tím podle mínění lékaře nepřivodí větší riziko pro pacienta. Lehké febrilní stavy, jako je např. lehká infekce horních cest dýchacích, obvykle není důvodem pro odložení aplikace palivizumabu.

Palivizumab musí být aplikován opatrně u pacientů s trombocytopenií nebo jinou poruchou hemokoagulace.

Účinnost palivizumabu při jeho podávání pacientům jako druhý cyklus léčby během následující sezóny RSV nebyla formálně sledována ve studii prováděné za tímto účelem. Možné riziko rozšíření infekce RSV v sezóně následující po sezóně, v níž byli pacienti léčeni palivizumabem, nebylo studiemi prováděnými za tímto účelem přesvědčivě vyloučeno.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie výslovně zaměřené na interakce s jinými léčivými přípravky nebyly prováděny. V klinické studii fáze III IMPact-RSV u populace předčasně narozených dětí s bronchopulmonální dysplazií byl obdobný podíl pacientů ve skupině užívající placebo a skupině s palivizumabem, kteří dostávali běžné dětské vakcíny, vakcínu proti chřipce, bronchodilatancia nebo kortikosteroidy. U pacientů používajících tyto látky nebyl pozorován další vzestup nežádoucích účinků.

Protože monoklonální protilátka je specifická pro RSV, nelze očekávat, že by palivizumab interferoval s imunitní odpovědí na vakcíny.

Palivizumab může interferovat s diagnostickými testy, založenými na imunologické detekci RSV, jako jsou některé testovací sady, fungující na principu detekce antigenů. Palivizumab navíc inhibuje replikaci viru na buněčných kulturách a proto může také interferovat se sadami, obsahujícími virové kultury. Palivizumab však neovlivňuje testovací sady založené na polymerázové řetězové reakci k detekci reverzní transkriptázy. Interference s testovacími sadami může vést k falešně negativním výsledkům testů při diagnostice RSV. Z tohoto důvodu je třeba porovnat obdržené výsledky diagnostických testů s klinickým stavem pacienta, aby bylo možno dále rozhodnout o léčbě.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Není relevantní. Synagis není indikován pro použití u dospělých. Údaje o podávání přípravku vzhledem k fertilitě, těhotenství a kojení nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejzávažnější nežádoucí reakce vyskytující se u palivizumabu jsou anafylaxe a jiné akutní hypersenzitivní reakce. Časté nežádoucí reakce vyskytující se u palivizumabu jsou horečka, vyrážka a reakce v místě vpichu injekce.

Seznam nežádoucích reakcí v tabulce

Nežádoucí reakce (klinické i laboratorní) jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a frekvence (velmi časté $\geq 1/10$; časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$; méně časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$; vzácné $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) ve studiích prováděných u předčasně narozených dětí s bronchopulmonální dysplazií a dětí s vrozenou srdeční vadou.

Nežádoucí reakce identifikované ze sledování po uvedení na trh jsou hlášeny dobrovolně z populace o nejisté velikosti; není vždy možné spolehlivě určit jejich frekvenci nebo stanovit příčinnou souvislost s podáním palivizumabu. Frekvence těchto nežádoucích reakcí, jak jsou prezentovány v tabulce níže, byla stanovena s použitím údajů o bezpečnosti ze dvou registračních klinických studií. Výskyt těchto nežádoucích reakcí v těchto studiích neukázal žádný rozdíl mezi skupinou palivizumabu a placebo a reakce neměly souvislost s lékem.

Nežádoucí účinky v klinických studiích* a postmarketingových zprávách u dětí		
MedDRA orgánové třídění	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	Trombocytopenie [#]
Poruchy imunitního systému	Není známo	Anafylaxe, anafylaktický šok (v některých případech byl hlášen fatální) [#]
Poruchy nervového systému	Méně časté	Křeče [#]
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Apnoe [#]
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté Méně časté	Vyrážka Urtikarie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté Časté	Pyrexie Reakce v místě vpichu injekce

* Pro celkový popis studie viz bod 5.1 Klinické studie

Nežádoucí účinek zjištěný z postmarketingového sledování

Popis vybraných nežádoucích reakcí

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh:

Po uvedení přípravku na trh bylo provedeno hodnocení závažných nežádoucích reakcí spontánně hlášených během léčby palivizumabem v období mezi lety 1998 a 2002, což představuje 4 sezóny RSV. Celkem bylo obdrženo 1291 závažných hlášení, kdy palivizumab byl podán v souladu se svými indikacemi a délka léčby trvala jednu sezónu. K nástupu nežádoucí reakce došlo po šesté nebo další dávce léku pouze u 22 z těchto hlášení (15 případů po šesté dávce, 6 po sedmi dávkách a 1 případ po osmé dávce). Tyto nežádoucí reakce byly povahou podobné těm, které se vyskytly po úvodních 5 dávkách.

U skupiny téměř 20 000 kojenců sledovaných v registru compliance pacientů v období mezi lety 1998 a 2000 byl monitorován plán léčby palivizumabem a nežádoucí reakce. V této skupině dostalo 1250 zařazených kojenců 6 injekcí, 183 kojenců dostalo 7 injekcí a 27 kojenců dostalo 8 nebo 9 injekcí. Nežádoucí reakce pozorované u pacientů po šesté nebo další dávce byly z hlediska charakteru a frekvence obdobné jako nežádoucí reakce po úvodních 5 dávkách.

V observační postmarketingové databázové studii bylo pozorováno malé zvýšení frekvence astmatu u předčasně narozených dětí, které dostávaly palivizumab; příčinná souvislost je nicméně nejistá.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

V klinických studiích dostaly tři děti dávku vyšší než 15 mg/kg tělesné hmotnosti. Šlo o dávky 20,25 mg/kg, 21,1 mg/kg a 22,27 mg/kg. V těchto případech nebyly zjištěny žádné následky. Během postmarketingových zkušeností bylo hlášeno předávkování dávkami až do výše 85 mg/kg a v některých případech byly hlášeny nežádoucí reakce, které se neliší od nežádoucích reakcí pozorovaných v dávce 15 mg/kg (viz bod 4.8). V případě předávkování je doporučeno, aby byly u pacienta sledovány jakékoli známky nebo příznaky nežádoucích reakcí nebo účinků a aby byla okamžitě zahájena vhodná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hyperimunní séra a imunoglobuliny, specifické imunoglobuliny, ATC kód: J06BB16

Palivizumab je humanizovaná IgG_{1K} monoklonální protilátka cílená na epitop v místě A antigenu fuzového proteinu respiračního syncytiálního viru (RSV). Tato humanizovaná monoklonální protilátka se skládá z lidských (95%) a z myších (5%) sekvencí protilátek. Má silný neutralizující a fuzi-inhibující účinek proti A i B subtypu RSV.

Sérové koncentrace palivizumabu přibližně 30 µg/ml způsobí zhruba 99% snížení replikace RSV v plicích na modelu křečka bavlíkového.

In vitro studie protivirové aktivity

Protivirová aktivita palivizumabu byla hodnocena mikroneutralizačním testem, ve kterém byly zvyšující se koncentrace protilátek inkubovány s RSV před přidáním lidských epiteliálních buněk Hep-2. Po 4-5denní inkubaci byl RSV antigen měřen pomocí testu s enzymem vázaným na imunosorbent (ELISA). Neutralizační titer (50% efektivní koncentrace [EC₅₀]) je vyjádřen jako

koncentrace protilátek nutná ke snížení detekce RSV antigenu o 50% ve srovnání s neléčenými virem infikovanými buňkami. Palivizumab vykázal medián hodnot EC_{50} 0,65 $\mu\text{g/ml}$ (průměr [standardní odchylka] = 0,75 [0,53] $\mu\text{g/ml}$; n=69, rozmezí 0,07–2,89 $\mu\text{g/ml}$) a 0,28 $\mu\text{g/ml}$ (průměr [standardní odchylka] = 0,35 [0,23] $\mu\text{g/ml}$; n=35, rozmezí 0,03–0,88 $\mu\text{g/ml}$) proti klinickým RSV A, resp. RSV B izolátům. Většina testovaných klinických RSV izolátů (n=96) byla shromážděna od subjektů ve Spojených státech amerických.

Rezistence

Palivizumab váže vysoce konzervovanou část extracelulární oblasti zralého RSV F proteinu, označovanou jako antigenní místo II nebo A antigenní místo, které obsahuje aminokyseliny 262 až 275. V analýze genotypu 126 klinických izolátů u 123 dětí, u kterých selhala imunoprofylaxe, bylo u všech RSV mutací, které vykazují rezistenci k palivizumabu (n=8), prokázáno, že obsahují změny aminokyselin v této části F proteinu. Nebyly prokázány žádné polymorfnní nebo nepolymorfnní změny sekvence mimo A antigenní místo na RSV F proteinu, které by dodaly RSV rezistenci k neutralizaci palivizumabem. Nejméně jedna ze substitucí spojená s rezistencí k palivizumabu, N262D, K272E/Q nebo S275F/L, byla identifikována v těchto 8 RSV klinických izolátech u subjektů, u kterých selhala imunoprofylaxe, což vedlo k frekvenci 6,3% kombinované mutace spojené s rezistencí. Přezkoumání klinických nálezů neodhalilo žádnou spojitost mezi změnami sekvence antigenního místa A a závažností RSV onemocnění mezi dětmi s imunoprofylaxí palivizumabem, u kterých se rozvinulo RSV onemocnění dolního dýchacího traktu. Analýza 254 klinických RSV izolátů shromážděných od subjektů bez imunoprofylaxe odhalila substituce spojené s rezistencí palivizumabu u 2 subjektů (1 s N262D a 1 s S275F), což vedlo k 0,79% frekvenci mutace spojené s rezistencí.

Imunogenita

Ve studii Impact-RSV byl výskyt protilátek proti palivizumabu pozorován přibližně u 1% pacientů v prvním cyklu léčby. Byl přechodný, s nízkými titry a ustoupil přesto, že bylo pokračováno v podávání (první a druhá sezóna). Ve druhé sezóně nebyly protilátky detekovatelné u 55 z 56 dětí (včetně 2 dětí s titry protilátek v první sezóně). Imunogenita nebyla ve studii u dětí s vrozenou srdeční vadou sledována. Protilátky k palivizumabu byly hodnoceny ve čtyřech dalších studiích u 4337 pacientů (v těchto studiích byly zahrnuty děti narozené v 35. týdnu gestace nebo dříve a ve věku 6 měsíců či méně, nebo 24 měsíců či méně s bronchopulmonální dysplazií, případně s hemodynamicky významnou vrozenou srdeční vadou) a byly pozorovány u 0 % - 1,5 % pacientů v různých časových obdobích studií. Nebyla pozorována příčinná souvislost mezi přítomností protilátek a výskytem nežádoucích účinků. Odpověď protilátek proti léčivu zřejmě tedy není klinicky významná.

Studie s palivizumabem ve formě lyofilizátu

V placebem kontrolované studii zaměřené na profylaxi onemocnění RSV (Impact-RSV studie) u 1502 vysoce rizikových dětí (1002 dětí dostávalo Synagis a 500 dětí placebo) snížilo 5 měsíčních dávek 15 mg/kg palivizumabu incidenci hospitalizací pro RSV o 55% ($p < 0,001$). Frekvence hospitalizací u skupiny, která dostávala placebo byla 10,6%. Z toho vyplývá, že absolutní snížení rizika činilo 5,8%, to znamená, že při léčbě 17 pacientů je zabráněno jedné hospitalizaci. Závažnost onemocnění RSV u hospitalizovaných dětí, navzdory profylaxi palivizumabem, vyjádřená počtem dní strávených na JIP na 100 dětí a počtem dní na mechanické ventilaci na 100 dětí, nebyla ovlivněna.

Do dvou oddělených studií hodnotících bezpečnost palivizumabu podávaného ve druhé sezóně RSV bylo zařazeno celkem 222 dětí. Poprvé dostávalo 103 dětí injekce palivizumabu v měsíčním intervalu a 119 dětí dostávalo palivizumab ve dvou po sobě následujících sezónách. Z hlediska imunogenity nebyl ani v jedné studii pozorován žádný rozdíl mezi jednotlivými skupinami. Jelikož však účinnost palivizumabu po jeho podání pacientům jako druhý cyklus léčby během následující sezóny RSV nebyla výslovně sledována ve studii prováděné za tímto účelem, platnost těchto údajů z hlediska účinnosti není známa.

Farmakokinetické údaje zjištěné v otevřené prospektivní klinické studii, zaměřené na vyhodnocení farmakokinetiky, bezpečnosti a imunogenity po podání 7 dávek palivizumabu během jedné RSV sezóny ukázaly, že u všech 18 zařazených dětí byly dosaženy postačující průměrné koncentrace

palivizumabu. Přechodné nízké hladiny protilátek proti palivizumabu byly pozorovány u 1 dítěte po druhé dávce palivizumabu, s poklesem na nedetekovatelné hladiny po páté a sedmé dávce.

V placebem kontrolované studii u 1287 pacientů ve věku ≤ 24 měsíců včetně s hemodynamicky významnou vrozenou srdeční vadou (639 pacientů léčeno přípravkem Synagis a 648 pacientů dostávalo placebo) snížilo 5 dávek přípravku Synagis (15 mg/kg) podávaných v měsíčních intervalech výskyt hospitalizací pro infekci RSV o 45% ($p = 0,003$) (studie u pacientů s vrozenou srdeční vadou). Ve skupinách byly rovnoměrně zastoupeny děti s cyanózou i bez cyanózy. Poměr hospitalizací byl ve skupině užívající placebo 9,7% a ve skupině s přípravkem Synagis 5,3%. U sekundárních výsledných ukazatelů týkajících se účinnosti bylo prokázáno významné snížení ve skupině s přípravkem Synagis v porovnání s placebem, a to při sledování celkového počtu dní hospitalizace pro infekci RSV (snížení o 56%, $p = 0,003$) a celkového počtu dní s RSV, kdy byla zvýšená potřeba oxygenoterapie (snížení o 73%, $p = 0,014$) na 100 dětí.

U mladších dětí s hemodynamicky významným kongenitálním onemocněním srdce, (congenital heart disease (HSCHD)), byla provedena retrospektivní observační studie, která porovnávala výskyt primárně závažných nežádoucích účinků, (primary serious adverse events (PSAEs)), definovaných jako infekce, arytmie a úmrtí, mezi skupinami dětí před provedením korektivní operace, rozdělenými dle věku a typu srdeční léze, kterým buď byl (1009) nebo nebyl podán přípravek Synagis k profylaxi. Incidence arytmií a úmrtí jakožto PSAEs byly obdobné jak u dětí, kterým byla profylaxe podána, tak u dětí, kterým podána nebyla. Incidence infekcí jakožto PSAEs byla nižší u dětí, kterým byla profylaxe podána, v porovnání s těmi, jimž podána nebyla. Výsledky studie neprokázaly zvýšení rizika závažných infekcí, těžkých arytmií nebo úmrtí u dětí s HSCHD, jimž byl podán přípravek Synagis z důvodu profylaxe v porovnání s těmi, kterým profylaxe podána nebyla.

Studie s palivizumabem ve formě injekčního roztoku

Byly provedeny dvě klinické studie k přímému srovnání palivizumabu ve formě injekčního roztoku a lyofilizátu. V první studii dostávalo všech 153 předčasně narozených dětí obě formy v různém pořadí. Ve druhé studii dostávalo 211 a 202 předčasně narozených dětí nebo dětí s chronickým onemocněním plic injekční roztok, resp. lyofilizovaný palivizumab. Ve dvou dalších studiích byl injekční roztok palivizumabu použit jako aktivní kontrola (3918 pediatrických pacientů) k vyhodnocení zkoumané monoklonální protilátky pro profylaxi závažného RSV onemocnění u předčasně narozených dětí nebo dětí s BPD nebo hemodynamicky významným srdečním onemocněním (CHD) (viz níže další podrobnosti ohledně těchto dvou studií). Celkový výskyt a schéma nežádoucích reakcí, ukončení studie kvůli nežádoucím reakcím a počet úmrtí hlášených v těchto klinických studiích byly srovnatelné s údaji pozorovanými během klinických programů pro lyofilizovanou formu. Žádné úmrtí nebylo považováno za související s palivizumabem a žádné nové nežádoucí reakce nebyly během těchto studií identifikovány.

Předčasně narozené děti a děti s chronickým plicním onemocněním z důvodu nezralosti (CLDP): tato studie, provedená ve 347 centrech v Severní Americe, Evropské unii a 10 dalších zemích, studovala pacienty ve věku ≤ 24 měsíců s CLDP a pacienty předčasně narozené (v gestačním věku ≤ 35 týdnů), kterým bylo při vstupu do studie 6 měsíců nebo méně. Pacienti s hemodynamicky významným srdečním onemocněním byli z náboru do této studie vyloučeni a byli studováni ve zvláštní studii. V této studii byli pacienti randomizováni k aplikaci 5 měsíčních injekcí injekčního roztoku palivizumabu v dávce 15 mg/kg ($N=3306$) použitého jako aktivní kontrola zkoumané monoklonální protilátky ($N=3329$). Pacienti byli sledováni z hlediska bezpečnosti a účinnosti po dobu 150 dnů. 98% všech pacientů, kteří dostávali palivizumab, dokončilo studii a 97% dostalo všech 5 injekcí. Hlavním sledovaným cílem byla incidence hospitalizace v důsledku infekce RSV. Hospitalizace nemocných s RSV se vyskytly u 62 z 3306 (1,9%) pacientů ve skupině palivizumabu. Výskyt hospitalizací nemocných s RSV pozorovaný u pacientů zahrnutých s diagnózou CLDP byl 28/723 (3,9%) a u pacientů zahrnutých s diagnózou předčasně narození bez CLDP byl 34/2583 (1,3%).

Studie 2 u dětí s CHD: tato studie, provedená ve 162 centrech v Severní Americe, Evropské unii a 4 dalších zemích během dvou RSV sezón, studovala pacienty ve věku ≤ 24 měsíců s hemodynamicky významným CHD. V této studii byli pacienti randomizováni k aplikaci 5 měsíčních injekcí injekčního

roztoku palivizumabu v dávce 15 mg/kg (N=612) použitého jako aktivní kontrola zkoumané monoklonální protilátky (N=624). Pacienti byli rozděleni podle srdečního poškození (cyanotické vs. ostatní) a byli sledováni z hlediska bezpečnosti a účinnosti po dobu 150 dnů. 98% všech pacientů, kteří dostávali palivizumab, dokončilo studii a 95% dostalo všech 5 injekcí. Hlavním sledovaným cílem bylo shrnutí nežádoucích reakcí a závažné nežádoucí reakce, a sekundárním sledovaným cílem byl výskyt RSV hospitalizací. Výskyt RSV hospitalizací byl 16 z 612 (2,6%) ve skupině palivizumabu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Palivizumab ve formě lyofilizátu

Ve studiích u dospělých dobrovolníků byl farmakokinetický profil palivizumabu obdobný jako u lidských IgG₁ protilátek co se týče distribučního objemu (průměrné hodnoty 57 ml/kg) a poločasu (průměrná délka 18 dní). Ve studiích zaměřených na profylaxi u předčasně narozených dětí a dětí s bronchopulmonální dysplazií byl průměrný poločas palivizumabu 20 dní a intramuskulární dávky 15 mg/kg palivizumabu podávané v měsíčních intervalech vedly ke středním hodnotám třicetidenní minimální sérové koncentrace léčivé látky přibližně 40 µg/ml po první injekci, přibližně 60 µg/ml po druhé injekci a přibližně 70 µg/ml po třetí a čtvrté injekci. Ve studii u pacientů s vrozenou srdeční vadou intramuskulární dávky 15 mg/kg palivizumabu podávané v měsíčních intervalech vedly ke středním hodnotám třicetidenní minimální sérové koncentrace léčivé látky přibližně 55 µg/ml po první injekci a přibližně 90 µg/ml po čtvrté injekci.

U 139 dětí ve studii s vrozenou srdeční vadou, které užívaly palivizumab a byl jim proveden kardiopulmonální bypass a byly u nich k dispozici párové vzorky séra, byla průměrná koncentrace palivizumabu v séru přibližně 100 µg/ml před srdečním bypassesem a po provedení bypassu poklesla přibližně na 40 µg/ml.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologické studie po podání jedné dávky léku byly prováděny u opic kmene cynomolgus (maximální dávka činila 30 mg/kg), u králíků (maximální dávka 50 mg/kg) a u potkanů (maximální dávka 840 mg/kg). Nebyly zjištěny žádné významné nálezy.

Studie prováděné u hlodavců neprokázaly při zvolených experimentálních podmínkách žádné známky zvýšení replikace RSV nebo patologických změn indukovaných RSV, případně tvorby únikových mutací virů v přítomnosti palivizumabu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek:

Histidin

Glycin

Mannitol (E421)

Rozpouštědlo:

Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky nebo rozpouštědlem kromě vody na injekce.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

Po naředení má být přípravek použit okamžitě. Nicméně stabilita pro použití byla prokázána po dobu 3 hodin při teplotě 20 - 24°C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

50 mg prášku v injekční lahvičce o objemu 4 ml (sklo typu I) se zátkou (butylová pryž) a odtrhávacím uzávěrem (hliník).

1 ml vody na injekci v ampulce (sklo typu I).

Balení po 1 ks.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekční lahvička o obsahu 50 mg má v sobě přepad, který umožňuje odebrání přesné dávky 50 mg, pokud je naředěna podle následujících instrukcí, které jsou popsány níže.

Pro rekonstituci odstraňte odtrhávací uzávěr lahvičky, pryžovou zátku očistěte 70% ethanolem nebo podobnou dezinfekcí.

Pomalou přidejte po vnitřní stěně lahvičky 0,6 ml vody na injekce, aby se zamezilo pění roztoku. Po přidání vody lahvičku mírně nakloňte a jemně jí otáčejte po dobu 30 vteřin. Lahvičkou netřepejte. Roztok palivizumabu ponechte nejméně 20 minut při pokojové teplotě, až se roztok vyjasní. Roztok palivizumabu neobsahuje konzervační látky a musí se aplikovat do 3 hodin po rozpuštění.

Po naředení podle doporučení je konečná koncentrace 100 mg/ml.

Vzhled rekonstituovaného roztoku je čirý až lehce opaleskující.

Injekční lahvička k jednorázovému použití. Všechny nepoužité přípravky nebo odpady musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/99/117/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. srpna 1999

Datum posledního prodloužení: 13. srpna 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Synagis 100 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 100 mg palivizumabum*. Po naředění podle doporučení je koncentrace palivizumabu 100 mg/ml.

*Palivizumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka získaná DNA technologií na hostitelských buňkách myšího melanomu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Prášek tvoří bílý až téměř bílý povlak.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Synagis je indikován k prevenci závažného onemocnění dolních cest dýchacích, které vyžaduje hospitalizaci a je způsobené respiračním syncytiálním virem (RSV) u dětí s vysokým rizikem onemocnění RSV:

- Děti narozené v 35. týdnu těhotenství nebo dříve a jsou na začátku sezóny RSV mladší než 6 měsíců
- Děti mladší než 2 roky, u kterých byla potřebná léčba bronchopulmonální dysplazie v posledních 6 měsících
- Děti mladší než 2 roky s hemodynamicky významnou vrozenou srdeční vadou

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučené dávkování palivizumabu je 15 mg/kg tělesné hmotnosti, podáváno jednou měsíčně v očekávaném období rizika RSV v komunitě.

Celkový objem palivizumabu (udaný v ml) se podává v jednoměsíčních intervalech = tělesná hmotnost pacienta (v kg) znásobená koeficientem 0,15.

Je-li to možné, první dávka má být podána před začátkem sezóny RSV. Další dávky mají být podávány v měsíčních intervalech během sezóny. Účinnost palivizumabu v dávkách jiných než 15 mg/kg nebo při dávkování jiném než v měsíčních intervalech během RSV sezóny nebyla hodnocena.

Většina zkušeností, včetně zkušeností z klíčových klinických studií fáze III s palivizumabem, byla získána s 5 injekcemi podanými během jedné sezóny (viz bod 5.1). Existují pouze omezené údaje o podávání více než 5 dávek (viz body 4.8 a 5.1), proto přínos z hlediska ochrany při podávání více než 5 dávek dosud nebyl stanoven.

Ke snížení rizika opakované hospitalizace se doporučuje, aby se u dětí, které dostávají palivizumab a jsou hospitalizovány s RSV, pokračovalo v podávání měsíčních dávek palivizumabu po celou sezónu RSV.

Pro děti, kterým byl proveden srdeční bypass, se doporučuje podat injekci palivizumabu 15 mg/kg tělesné hmotnosti co nejdříve, jakmile jsou stabilizovány po operaci, aby byla zajištěna adekvátní koncentrace palivizumabu v séru. Další dávky se podávají v měsíčních intervalech po zbytek sezóny RSV u dětí, u kterých přetrvává vysoké riziko onemocnění RSV (viz bod 5.2).

Způsob podání

Palivizumab se podává intramuskulárně přednostně do anterolaterální oblasti stehna. Palivizumab se nesmí běžně aplikovat do m. gluteus vzhledem k riziku poškození n. ischiadicus. Injekce musí být aplikována za standardních aseptických podmínek.

Objem větší než 1 ml musí být aplikován v rozdělených dávkách.

Pro kontrolu správného objemu pro rekonstituci přípravku Synagis viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6.1) nebo na jiné humanizované monoklonální protilátky.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Po podání palivizumabu byly hlášeny alergické reakce včetně velmi vzácných případů anafylaxe a anafylaktického šoku. V některých případech byly reakce fatální (viz bod 4.8).

Po podání palivizumabu musí být dostupné k okamžitému použití léčivé přípravky k léčbě závažných hypersenzitivních reakcí včetně anafylaxe a anafylaktického šoku.

Při středně těžkých až těžkých akutních infekcích nebo febrilních stavech je oprávněné odložení aplikace palivizumabu, pokud se tím podle mínění lékaře nepřivodí větší riziko pro pacienta. Lehké febrilní stavy, jako je např. lehká infekce horních cest dýchacích, obvykle není důvodem pro odložení aplikace palivizumabu.

Palivizumab musí být aplikován opatrně u pacientů s trombocytopenií nebo jinou poruchou hemokoagulace.

Účinnost palivizumabu při jeho podávání pacientům jako druhý cyklus léčby během následující sezóny RSV nebyla formálně sledována ve studii prováděné za tímto účelem. Možné riziko rozšíření infekce RSV v sezóně následující po sezóně, v níž byli pacienti léčeni palivizumabem, nebylo studiemi prováděnými za tímto účelem přesvědčivě vyloučeno.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie výslovně zaměřené na interakce s jinými léčivými přípravky nebyly prováděny. V klinické studii fáze III IMPact-RSV u populace předčasně narozených dětí s bronchopulmonální dysplazií byl obdobný podíl pacientů ve skupině užívající placebo a skupině s palivizumabem, kteří dostávali běžné dětské vakcíny, vakcínu proti chřipce, bronchodilatancia nebo kortikosteroidy. U pacientů používajících tyto látky nebyl pozorován další vzestup nežádoucích účinků.

Protože monoklonální protilátka je specifická pro RSV, nelze očekávat, že by palivizumab interferoval s imunitní odpovědí na vakcíny.

Palivizumab může interferovat s diagnostickými testy, založenými na imunologické detekci RSV, jako jsou některé testovací sady, fungující na principu detekce antigenů. Palivizumab navíc inhibuje replikaci viru na buněčných kulturách a proto může také interferovat se sadami, obsahujícími virové kultury. Palivizumab však neovlivňuje testovací sady založené na polymerázové řetězové reakci k detekci reverzní transkriptázy. Interference s testovacími sadami může vést k falešně negativním výsledkům testů při diagnostice RSV. Z tohoto důvodu je třeba porovnat obdržené výsledky diagnostických testů s klinickým stavem pacienta, aby bylo možno dále rozhodnout o léčbě.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Není relevantní. Synagis není indikován pro použití u dospělých. Údaje o podávání přípravku vzhledem k fertilitě, těhotenství a kojení nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejzávažnější nežádoucí reakce vyskytující se u palivizumabu jsou anafylaxe a jiné akutní hypersenzitivní reakce. Časté nežádoucí reakce vyskytující se u palivizumabu jsou horečka, vyrážka a reakce v místě vpichu injekce.

Seznam nežádoucích reakcí v tabulce

Nežádoucí reakce (klinické i laboratorní) jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a frekvence (velmi časté $\geq 1/10$; časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$; méně časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$; vzácné $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) ve studiích prováděných u předčasně narozených dětí s bronchopulmonální dysplazií a dětí s vrozenou srdeční vadou.

Nežádoucí reakce identifikované ze sledování po uvedení na trh jsou hlášeny dobrovolně z populace o nejisté velikosti; není vždy možné spolehlivě určit jejich frekvenci nebo stanovit příčinnou souvislost s podáním palivizumabu. Frekvence těchto nežádoucích reakcí, jak jsou prezentovány v tabulce níže, byla stanovena s použitím údajů o bezpečnosti ze dvou registračních klinických studií. Výskyt těchto nežádoucích reakcí v těchto studiích neukázal žádný rozdíl mezi skupinou palivizumabu a placebo a reakce neměly souvislost s lékem.

Nežádoucí účinky v klinických studiích* a postmarketingových zprávách u dětí		
MedDRA orgánové třídění	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	Trombocytopenie [#]
Poruchy imunitního systému	Není známo	Anafylaxe, anafylaktický šok (v některých případech byl hlášen fatální) [#]
Poruchy nervového systému	Méně časté	Křeče [#]
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Apnoe [#]
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté Méně časté	Vyrážka Urtikarie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté Časté	Pyrexie Reakce v místě vpichu injekce

* Pro celkový popis studie viz bod 5.1 Klinické studie

Nežádoucí účinek zjištěný z postmarketingového sledování

Popis vybraných nežádoucích reakcí

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh:

Po uvedení přípravku na trh bylo provedeno hodnocení závažných nežádoucích reakcí spontánně hlášených během léčby palivizumabem v období mezi lety 1998 a 2002, což představuje 4 sezóny RSV. Celkem bylo obdrženo 1291 závažných hlášení, kdy palivizumab byl podán v souladu se svými indikacemi a délka léčby trvala jednu sezónu. K nástupu nežádoucí reakce došlo po šesté nebo další dávce léku pouze u 22 z těchto hlášení (15 případů po šesté dávce, 6 po sedmi dávkách a 1 případ po osmé dávce). Tyto nežádoucí reakce byly povahou podobné těm, které se vyskytly po úvodních 5 dávkách.

U skupiny téměř 20 000 kojenců sledovaných v registru compliance pacientů v období mezi lety 1998 a 2000 byl monitorován plán léčby palivizumabem a nežádoucí reakce. V této skupině dostalo 1250 zařazených kojenců 6 injekcí, 183 kojenců dostalo 7 injekcí a 27 kojenců dostalo 8 nebo 9 injekcí. Nežádoucí reakce pozorované u pacientů po šesté nebo další dávce byly z hlediska charakteru a frekvence obdobné jako nežádoucí reakce po úvodních 5 dávkách.

V observační postmarketingové databázové studii bylo pozorováno malé zvýšení frekvence astmatu u předčasně narozených dětí, které dostávaly palivizumab; příčinná souvislost je nicméně nejistá.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

V klinických studiích dostaly tři děti dávku vyšší než 15 mg/kg tělesné hmotnosti. Šlo o dávky 20,25 mg/kg, 21,1 mg/kg a 22,27 mg/kg. V těchto případech nebyly zjištěny žádné následky. Během postmarketingových zkušeností bylo hlášeno předávkování dávkami až do výše 85 mg/kg a v některých případech byly hlášeny nežádoucí reakce, které se neliší od nežádoucích reakcí pozorovaných v dávce 15 mg/kg (viz bod 4.8). V případě předávkování je doporučeno, aby byly u pacienta sledovány jakékoli známky nebo příznaky nežádoucích reakcí nebo účinků a aby byla okamžitě zahájena vhodná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hyperimunní séra a imunoglobuliny, specifické imunoglobuliny, ATC kód: J06BB16

Palivizumab je humanizovaná IgG_{1K} monoklonální protilátka cílená na epitop v místě A antigenu fúзовého proteinu respiračního syncytiálního viru (RSV). Tato humanizovaná monoklonální protilátka se skládá z lidských (95%) a z myších (5%) sekvencí protilátek. Má silný neutralizující a fuzi inhibující účinek proti A i B subtypu RSV.

Sérové koncentrace palivizumabu přibližně 30 µg/ml způsobí zhruba 99% snížení replikace RSV v plicích na modelu křečka bavlíkového.

In vitro studie protivirové aktivity

Protivirová aktivita palivizumabu byla hodnocena mikroneutralizačním testem, ve kterém byly zvyšující se koncentrace protilátek inkubovány s RSV před přidáním lidských epiteliálních buněk Hep-2. Po 4-5denní inkubaci byl RSV antigen měřen pomocí testu s enzymem vázaným na imunosorbent (ELISA). Neutralizační titer (50% efektivní koncentrace [EC₅₀]) je vyjádřen jako

koncentrace protilátek nutná ke snížení detekce RSV antigenu o 50% ve srovnání s neléčenými virem infikovanými buňkami. Palivizumab vykázal medián hodnot EC_{50} 0,65 $\mu\text{g/ml}$ (průměr [standardní odchylka] = 0,75 [0,53] $\mu\text{g/ml}$; n=69, rozmezí 0,07–2,89 $\mu\text{g/ml}$) a 0,28 $\mu\text{g/ml}$ (průměr [standardní odchylka] = 0,35 [0,23] $\mu\text{g/ml}$; n=35, rozmezí 0,03–0,88 $\mu\text{g/ml}$) proti klinickým RSV A, resp. RSV B izolátům. Většina testovaných klinických RSV izolátů (n=96) byla shromážděna od subjektů ve Spojených státech amerických.

Rezistence

Palivizumab váže vysoce konzervovanou část extracelulární oblasti zralého RSV F proteinu, označovanou jako antigenní místo II nebo A antigenní místo, které obsahuje aminokyseliny 262 až 275 V analýze genotypu 126 klinických izolátů u 123 dětí, u kterých selhala imunoprofylaxe, bylo u všech RSV mutací, které vykazují rezistenci k palivizumabu (n=8), prokázáno, že obsahují změny aminokyselin v této části F proteinu. Nebyly prokázány žádné polymorfnní nebo nepolymorfnní změny sekvence mimo A antigenní místo na RSV F proteinu, které by dodaly RSV rezistenci k neutralizaci palivizumabem. Nejméně jedna ze substitucí spojená s rezistencí k palivizumabu, N262D, K272E/Q nebo S275F/L, byla identifikována v těchto 8 RSV klinických izolátech u subjektů, u kterých selhala imunoprofylaxe, což vedlo k frekvenci 6,3% kombinované mutace spojené s rezistencí. Přezkoumání klinických nálezů neodhalilo žádnou spojitost mezi změnami sekvence antigenního místa A a závažností RSV onemocnění mezi dětmi s imunoprofylaxí palivizumabem, u kterých se rozvinulo RSV onemocnění dolního dýchacího traktu. Analýza 254 klinických RSV izolátů shromážděných od subjektů bez imunoprofylaxe odhalila substituce spojené s rezistencí palivizumabu u 2 subjektů (1 s N262D a 1 s S275F), což vedlo k 0,79% frekvenci mutace spojené s rezistencí.

Imunogenita

Ve studii Impact-RSV byl výskyt protilátek proti palivizumabu pozorován přibližně u 1% pacientů v prvním cyklu léčby. Byl přechodný, s nízkými titry a ustoupil přesto, že bylo pokračováno v podávání (první a druhá sezóna). Ve druhé sezóně nebyly protilátky detekovatelné u 55 z 56 dětí (včetně 2 dětí s titry protilátek v první sezóně). Imunogenita nebyla ve studii u dětí s vrozenou srdeční vadou sledována. Protilátky k palivizumabu byly hodnoceny ve čtyřech dalších studiích u 4098 pacientů (v těchto studiích byly zahrnuty děti narozené v 35. týdnu gestace nebo dříve a ve věku 6 měsíců či méně, nebo 24 měsíců či méně s bronchopulmonální dysplazií, případně s hemodynamicky významnou vrozenou srdeční vadou) a byly pozorovány u 0 % - 1,5 % pacientů v různých časových obdobích studií. Nebyla pozorována příčinná souvislost mezi přítomností protilátek a výskytem nežádoucích účinků. Odpověď protilátek proti léčivu zřejmě tedy není klinicky významná.

Studie s palivizumabem ve formě lyofilizátu

V placebem kontrolované studii zaměřené na profylaxi onemocnění RSV (Impact-RSV studie) u 1502 vysoce rizikových dětí (1002 dětí dostávalo Synagis a 500 dětí placebo) snížilo 5 měsíčních dávek 15 mg/kg palivizumabu incidenci hospitalizací pro RSV o 55% ($p < 0,001$). Frekvence hospitalizací u skupiny, která dostávala placebo byla 10,6%. Z toho vyplývá, že absolutní snížení rizika činilo 5,8%, to znamená, že při léčbě 17 pacientů je zabráněno jedné hospitalizaci. Závažnost onemocnění RSV u hospitalizovaných dětí, navzdory profylaxi palivizumabem, vyjádřená počtem dní strávených na JIP na 100 dětí a počtem dní na mechanické ventilaci na 100 dětí, nebyla ovlivněna.

Do dvou oddělených studií hodnotících bezpečnost palivizumabu podávaného ve druhé sezóně RSV bylo zařazeno celkem 222 dětí. Poprvé dostávalo 103 dětí injekce palivizumabu v měsíčním intervalu a 119 dětí dostávalo palivizumab ve dvou po sobě následujících sezónách. Z hlediska imunogenity nebyl ani v jedné studii pozorován žádný rozdíl mezi jednotlivými skupinami. Jelikož však účinnost palivizumabu po jeho podání pacientům jako druhý cyklus léčby během následující sezóny RSV nebyla výslovně sledována ve studii prováděné za tímto účelem, platnost těchto údajů z hlediska účinnosti není známa.

Farmakokinetické údaje zjištěné v otevřené prospektivní klinické studii, zaměřené na vyhodnocení farmakokinetiky, bezpečnosti a imunogenity po podání 7 dávek palivizumabu během jedné RSV sezóny ukázaly, že u všech 18 zařazených dětí byly dosaženy postačující průměrné koncentrace

palivizumabu. Přechodné nízké hladiny protilátek proti palivizumabu byly pozorovány u 1 dítěte po druhé dávce palivizumabu, s poklesem na nedetekovatelné hladiny po páté a sedmé dávce.

V placebem kontrolované studii u 1287 pacientů ve věku ≤ 24 měsíců včetně s hemodynamicky významnou vrozenou srdeční vadou (639 pacientů léčeno přípravkem Synagis a 648 pacientů dostávalo placebo) snížilo 5 dávek přípravku Synagis (15 mg/kg) podávaných v měsíčních intervalech výskyt hospitalizací pro infekci RSV o 45% ($p = 0,003$) (studie u pacientů s vrozenou srdeční vadou). Ve skupinách byly rovnoměrně zastoupeny děti s cyanózou i bez cyanózy. Poměr hospitalizací byl ve skupině užívající placebo 9,7% a ve skupině s přípravkem Synagis 5,3%. U sekundárních výsledných ukazatelů týkajících se účinnosti bylo prokázáno významné snížení ve skupině s přípravkem Synagis v porovnání s placebem, a to při sledování celkového počtu dní hospitalizace pro infekci RSV (snížení o 56%, $p = 0,003$) a celkového počtu dní s RSV, kdy byla zvýšená potřeba oxygenoterapie (snížení o 73%, $p = 0,014$) na 100 dětí.

U mladších dětí s hemodynamicky významným kongenitálním onemocněním srdce, (congenital heart disease (HSCHD)), byla provedena retrospektivní observační studie, která porovnávala výskyt primárně závažných nežádoucích účinků, (primary serious adverse events (PSAEs)), definovaných jako infekce, arytmie a úmrtí, mezi skupinami dětí před provedením korektivní operace, rozdělenými dle věku a typu srdeční léze, kterým buď byl (1009) nebo nebyl podán přípravek Synagis k profylaxi. Incidence arytmií a úmrtí jakožto PSAEs byly obdobné jak u dětí, kterým byla profylaxe podána, tak u dětí, kterým podána nebyla. Incidence infekcí jakožto PSAEs byla nižší u dětí, kterým byla profylaxe podána, v porovnání s těmi, jimž podána nebyla. Výsledky studie neprokázaly zvýšení rizika závažných infekcí, těžkých arytmií nebo úmrtí u dětí s HSCHD, jimž byl podán přípravek Synagis z důvodu profylaxe v porovnání s těmi, kterým profylaxe podána nebyla.

Studie s palivizumabem ve formě injekčního roztoku

Byly provedeny dvě klinické studie k přímému srovnání palivizumabu ve formě injekčního roztoku a lyofilizátu. V první studii dostávalo všech 153 předčasně narozených dětí obě formy v různém pořadí. Ve druhé studii dostávalo 211 a 202 předčasně narozených dětí nebo dětí s chronickým onemocněním plic injekční roztok, resp. lyofilizovaný palivizumab. Ve dvou dalších studiích byl injekční roztok palivizumabu použit jako aktivní kontrola (3918 pediatrických pacientů) k vyhodnocení zkoumané monoklonální protilátky pro profylaxi závažného RSV onemocnění u předčasně narozených dětí nebo dětí s BPD nebo hemodynamicky významným srdečním onemocněním (CHD) (viz níže další podrobnosti ohledně těchto dvou studií). Celkový výskyt a schéma nežádoucích reakcí, ukončení studie kvůli nežádoucím reakcím a počet úmrtí hlášených v těchto klinických studiích byly srovnatelné s údaji pozorovanými během klinických programů pro lyofilizovanou formu. Žádné úmrtí nebylo považováno za související s palivizumabem a žádné nové nežádoucí reakce nebyly během těchto studií identifikovány.

Předčasně narozené děti a děti s chronickým plicním onemocněním z důvodu nezralosti (CLDP): tato studie, provedená ve 347 centrech v Severní Americe, Evropské unii a 10 dalších zemích, studovala pacienty ve věku ≤ 24 měsíců s CLDP a pacienty předčasně narozené (v gestačním věku ≤ 35 týdnů), kterým bylo při vstupu do studie 6 měsíců nebo méně. Pacienti s hemodynamicky významným srdečním onemocněním byli z náboru do této studie vyloučeni a byli studováni ve zvláštní studii. V této studii byli pacienti randomizováni k aplikaci 5 měsíčních injekcí injekčního roztoku palivizumabu v dávce 15 mg/kg (N=3306) použitého jako aktivní kontrola zkoumané monoklonální protilátky (N=3329). Pacienti byli sledováni z hlediska bezpečnosti a účinnosti po dobu 150 dnů. 98% všech pacientů, kteří dostávali palivizumab, dokončilo studii a 97% dostalo všech 5 injekcí. Hlavním sledovaným cílem byla incidence hospitalizace v důsledku infekce RSV. Hospitalizace nemocných s RSV se vyskytly u 62 z 3306 (1,9%) pacientů ve skupině palivizumabu. Výskyt hospitalizací nemocných s RSV pozorovaný u pacientů zahrnutých s diagnózou CLDP byl 28/723 (3,9%) a u pacientů zahrnutých s diagnózou předčasného narození bez CLDP byl 34/2583 (1,3%).

Studie 2 u dětí s CHD: tato studie, provedená ve 162 centrech v Severní Americe, Evropské unii a 4 dalších zemích během dvou RSV sezón, studovala pacienty ve věku ≤ 24 měsíců s hemodynamicky významným CHD. V této studii byli pacienti randomizováni k aplikaci 5 měsíčních injekcí injekčního

roztoku palivizumabu v dávce 15 mg/kg (N=612) použitého jako aktivní kontrola zkoumané monoklonální protilátky (N=624). Pacienti byli rozděleni podle srdečního poškození (cyanotické vs. ostatní) a byli sledováni z hlediska bezpečnosti a účinnosti po dobu 150 dnů. 98% všech pacientů, kteří dostávali palivizumab, dokončilo studii a 95% dostalo všech 5 injekcí. Hlavním sledovaným cílem bylo shrnutí nežádoucích reakcí a závažné nežádoucí reakce, a sekundárním sledovaným cílem byl výskyt RSV hospitalizací. Výskyt RSV hospitalizací byl 16 z 612 (2,6%) ve skupině palivizumabu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Palivizumab ve formě lyofilizátu

Ve studiích u dospělých dobrovolníků byl farmakokinetický profil palivizumabu obdobný jako u lidských IgG₁ protilátek co se týče distribučního objemu (průměrné hodnoty 57 ml/kg) a poločasu (průměrná délka 18 dní). Ve studiích zaměřených na profylaxi u předčasně narozených dětí a dětí s bronchopulmonální dysplazií byl průměrný poločas palivizumabu 20 dní a intramuskulární dávky 15 mg/kg palivizumabu podávané v měsíčních intervalech vedly ke středním hodnotám třicetidenní minimální sérové koncentrace přibližně 40 µg/ml léčivé látky po první injekci, přibližně 60 µg/ml po druhé injekci a přibližně 70 µg/ml po třetí a čtvrté injekci. Ve studii u pacientů s vrozenou srdeční vadou intramuskulární dávky 15 mg/kg palivizumabu podávané v měsíčních intervalech vedly ke středním hodnotám třicetidenní minimální sérové koncentrace léčivé látky přibližně 55 µg/ml po první injekci a přibližně 90 µg/ml po čtvrté injekci.

U 139 dětí ve studii s vrozenou srdeční vadou, které používaly palivizumab a byl jim proveden kardiopulmonální bypass a byly u nich k dispozici párové vzorky séra, byla průměrná koncentrace palivizumabu v séru přibližně 100 µg/ml před srdečním bypassesem a po provedení bypassu poklesla přibližně na 40 µg/ml.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologické studie po podání jedné dávky léku byly prováděny u opic kmene cynomolgus (maximální dávka činila 30 mg/kg), u králíků (maximální dávka 50 mg/kg) a u potkanů (maximální dávka 840 mg/kg). Nebyly zjištěny žádné významné nálezy.

Studie prováděné u hlodavců neprokázaly při zvolených experimentálních podmínkách žádné známky zvýšení replikace RSV nebo patologických změn indukovaných RSV, případně tvorby únikových mutací virů v přítomnosti palivizumabu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek:

Histidin

Glycin

Mannitol (E421)

Rozpouštědlo:

Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky nebo rozpouštědlem kromě vody na injekce.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

Po nařazení má být přípravek použit okamžitě. Nicméně stabilita pro použití byla prokázána po dobu 3 hodin při teplotě 20 - 24°C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem..

6.5 Druh obalu a velikost balení

100 mg prášku v injekční lahvičce o objemu 10 ml (sklo typu I) se zátkou (butylová pryž) a odtrhávacím uzávěrem (hliník).

1 ml vody na injekci v ampuli (sklo typu I).

Balení po 1 ks.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekční lahvička o obsahu 100 mg má v sobě přepad, který umožňuje odebrání přesné dávky 100 mg, pokud je naředěna podle následujících instrukcí, které jsou popsány níže.

Pro rekonstituci odstraňte odtrhávací uzávěr lahvičky, pryžovou zátku očistěte 70% ethanolem nebo podobnou dezinfekcí.

Pomalou přidejte po vnitřní stěně lahvičky 1,0 ml vody na injekce, aby se zamezilo pění roztoku. Po přidání vody lahvičku mírně nakloňte a jemně jí otáčejte po dobu 30 vteřin. Lahvičkou netřepejte. Roztok palivizumabu ponechte nejméně 20 minut při pokojové teplotě, až se roztok vyjasní. Roztok palivizumabu neobsahuje konzervační látky a musí se aplikovat do 3 hodin po rozpuštění.

Po nařazení podle doporučení je konečná koncentrace 100 mg/ml.

Vzhled rekonstituovaného roztoku je čirý až lehce opaleskující.

Injekční lahvička k jednorázovému použití. Všechny nepoužité přípravky nebo odpady musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/99/117/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum poslední registrace: 13. srpna 1999

Datum posledního prodloužení: 13. srpna 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Synagis 100 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml roztoku přípravku Synagis obsahuje palivizumabum 100 mg*.

Jedna 0,5 ml injekční lahvička obsahuje palivizumabum 50 mg.

Jedna 1 ml injekční lahvička obsahuje palivizumabum 100 mg.

*Palivizumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka získaná DNA technologií na hostitelských buňkách myšího melanomu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Roztok je čirý až mírně opalizující.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Synagis je indikován k prevenci závažného onemocnění dolních cest dýchacích, které vyžaduje hospitalizaci a je způsobené respiračním syncytiálním virem (RSV) u dětí s vysokým rizikem onemocnění RSV:

- Děti narozené ve 35. týdnu těhotenství nebo dříve a jsou na začátku sezóny RSV mladší než 6 měsíců.
- Děti mladší než 2 roky, u kterých byla potřebná léčba bronchopulmonální dysplazie v posledních 6 měsících.
- Děti mladší než 2 roky s hemodynamicky významnou vrozenou srdeční vadou.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučené dávkování palivizumabu je 15 mg/kg tělesné hmotnosti, podáváno jednou měsíčně v očekávaném období rizika RSV v komunitě.

Celkový objem palivizumabu (udaný v ml) se podává v jednoměsíčních intervalech = tělesná hmotnost pacienta (v kg) znásobená koeficientem 0,15.

Je-li to možné, první dávka má být podána před začátkem sezóny RSV. Další dávky mají být podávány v měsíčních intervalech během sezóny. Účinnost palivizumabu v dávkách jiných než 15 mg/kg nebo při dávkování jiném než v měsíčních intervalech během RSV sezóny nebyla hodnocena.

Většina zkušeností, včetně zkušeností z klíčových klinických studií fáze III s palivizumabem, byla získána s 5 injekcemi podanými během jedné sezóny (viz bod 5.1). Existují pouze omezené údaje

o podávání více než 5 dávek (viz body 4.8 a 5.1), proto přínos z hlediska ochrany při podávání více než 5 dávek dosud nebyl stanoven.

Ke snížení rizika opakované hospitalizace se doporučuje, aby se u dětí, které dostávají palivizumab a jsou hospitalizovány s RSV, pokračovalo v podávání měsíčních dávek palivizumabu po celou sezónu RSV.

Pro děti, kterým byl proveden srdeční bypass, se doporučuje podat injekci palivizumabu 15 mg/kg tělesné hmotnosti co nejdříve, jakmile jsou stabilizovány po operaci, aby byla zajištěna adekvátní koncentrace palivizumabu v séru. Další dávky se podávají v měsíčních intervalech po zbytek sezóny RSV u dětí, u kterých přetrvává vysoké riziko onemocnění RSV (viz bod 5.2).

Způsob podání

Palivizumab se podává intramuskulárně přednostně do anterolaterální oblasti stehna. Palivizumab se nesmí běžně aplikovat do m. gluteus vzhledem k riziku poškození n. ischiadicus. Injekce musí být aplikována za standardních aseptických podmínek.

Objem větší než 1 ml musí být aplikován v rozdělených dávkách.

Synagis injekční roztok je určen k přímému použití. Pro instrukce týkající se požadavků na zvláštní zacházení viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6.1) nebo na jiné humanizované monoklonální protilátky.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Po podání palivizumabu byly hlášeny alergické reakce včetně velmi vzácných případů anafylaxe a anafylaktického šoku. V některých případech byly reakce fatální (viz bod 4.8).

Po podání palivizumabu musí být dostupné k okamžitému použití léčivé přípravky k léčbě závažných hypersenzitivních reakcí včetně anafylaxe a anafylaktického šoku.

Při středně těžkých až těžkých akutních infekcích nebo febrilních stavech je oprávněné odložení aplikace palivizumabu, pokud se tím podle mínění lékaře nepřivodí větší riziko pro pacienta. Lehké febrilní stavy, jako je např. lehká infekce horních cest dýchacích, obvykle není důvodem pro odložení aplikace palivizumabu.

Palivizumab musí být aplikován opatrně u pacientů s trombocytopenií nebo jinou poruchou hemokoagulace.

Účinnost palivizumabu při jeho podávání pacientům jako druhý cyklus léčby během následující sezóny RSV nebyla formálně sledována ve studii prováděné za tímto účelem. Možné riziko rozšíření infekce RSV v sezóně následující po sezóně, v níž byli pacienti léčeni palivizumabem, nebylo studiemi prováděnými za tímto účelem přesvědčivě vyloučeno.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie výslovně zaměřené na interakce s jinými léčivými přípravky nebyly prováděny. V klinické studii fáze III IMPact-RSV u populace předčasně narozených dětí s bronchopulmonální dysplazií byl obdobný podíl pacientů ve skupině užívající placebo a skupině s palivizumabem, kteří dostávali běžné dětské vakcíny, vakcínu proti chřipce, bronchodilatancia nebo kortikosteroidy. U pacientů používajících tyto látky nebyl pozorován další vzestup nežádoucích účinků.

Protože monoklonální protilátka je specifická pro RSV, nelze očekávat, že by palivizumab interferoval s imunitní odpovědí na vakcíny.

Palivizumab může interferovat s diagnostickými testy, založenými na imunologické detekci RSV, jako jsou některé testovací sady, fungující na principu detekce antigenů. Palivizumab navíc inhibuje replikaci viru na buněčných kulturách a proto může také interferovat se sadami, obsahujícími virové kultury. Palivizumab však neovlivňuje testovací sady založené na polymerázové řetězové reakci k detekci reverzní transkriptázy. Interference s testovacími sadami může vést k falešně negativním výsledkům testů při diagnostice RSV. Z tohoto důvodu je třeba porovnat obdržené výsledky diagnostických testů s klinickým stavem pacienta, aby bylo možno dále rozhodnout o léčbě.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Není relevantní. Synagis není indikován pro použití u dospělých. Údaje o podávání přípravku vzhledem k fertilitě, těhotenství a kojení nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejzávažnější nežádoucí reakce vyskytující se u palivizumabu jsou anafylaxe a jiné akutní hypersenzitivní reakce. Časté nežádoucí reakce vyskytující se u palivizumabu jsou horečka, vyrážka a reakce v místě vpichu injekce.

Seznam nežádoucích reakcí v tabulce

Nežádoucí reakce (klinické i laboratorní) jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a frekvence (velmi časté $\geq 1/10$; časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$; méně časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$; vzácné $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) ve studiích prováděných u dětí předčasně narozených a s bronchopulmonální dysplazií, a u pediatrických pacientů s vrozenou srdeční vadou.

Nežádoucí reakce identifikované ze sledování po uvedení na trh jsou hlášeny dobrovolně z populace o nejisté velikosti; není vždy možné spolehlivě určit jejich frekvenci nebo stanovit příčinnou souvislost s podáním palivizumabu. Frekvence těchto nežádoucích reakcí, jak jsou prezentovány v tabulce níže, byla stanovena s použitím údajů o bezpečnosti ze dvou registračních klinických studií. Výskyt těchto nežádoucích reakcí v těchto studiích neukázal žádný rozdíl mezi skupinou palivizumabu a placebo a reakce neměly souvislost s lékem.

Nežádoucí účinky v klinických studiích* a postmarketingových zprávách u dětí		
MedDRA orgánové třídění	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	Trombocytopenie [#]
Poruchy imunitního systému	Není známo	Anafylaxe, anafylaktický šok (v některých případech byl hlášen fatální) [#]
Poruchy nervového systému	Méně časté	Křeče [#]
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Apnoe [#]
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté Méně časté	Vyrážka Urtikarie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté Časté	Pyrexie Reakce v místě vpichu injekce

* Pro celkový popis studie viz bod 5.1 Klinické studie
Nežádoucí účinek zjištěný z postmarketingového sledování

Popis vybraných nežádoucích reakcí

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Po uvedení přípravku na trh bylo provedeno hodnocení závažných nežádoucích reakcí spontánně hlášených během léčby palivizumabem v období mezi lety 1998 a 2002, což představuje 4 sezóny RSV. Celkem bylo obdrženo 1291 závažných hlášení, kdy palivizumab byl podán v souladu se svými indikacemi a délka léčby trvala jednu sezónu. K nástupu nežádoucí reakce došlo po šesté nebo další dávce léku pouze u 22 z těchto hlášení (15 případů po šesté dávce, 6 po sedmi dávkách a 1 případ po osmé dávce). Tyto nežádoucí reakce byly povahou podobné těm, které se vyskytly po úvodních 5 dávkách.

U skupiny téměř 20 000 kojenců sledovaných v registru compliance pacientů v období mezi lety 1998 a 2000 byl monitorován plán léčby palivizumabem a nežádoucí reakce. V této skupině dostalo 1250 zařazených kojenců 6 injekcí, 183 kojenců dostalo 7 injekcí a 27 kojenců dostalo 8 nebo 9 injekcí. Nežádoucí reakce pozorované u pacientů po šesté nebo další dávce byly z hlediska charakteru a frekvence obdobné jako nežádoucí reakce po úvodních 5 dávkách.

V observační postmarketingové databázové studii bylo pozorováno malé zvýšení frekvence astmatu u předčasně narozených dětí, které dostávaly palivizumab; příčinná souvislost je nicméně nejistá.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V klinických studiích dostaly tři děti dávku vyšší než 15 mg/kg tělesné hmotnosti. Šlo o dávky 20,25 mg/kg, 21,1 mg/kg a 22,27 mg/kg. V těchto případech nebyly zjištěny žádné následky. Během postmarketingových zkušeností bylo hlášeno předávkování dávkami až do výše 85 mg/kg a v některých případech byly hlášeny nežádoucí reakce, které se neliší od nežádoucích reakcí pozorovaných v dávce 15 mg/kg (viz bod 4.8). V případě předávkování je doporučeno, aby byly u pacienta sledovány jakékoli známky nebo příznaky nežádoucích reakcí nebo účinků a aby byla okamžitě zahájena vhodná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hyperimunní séra a imunoglobuliny, specifické imunoglobuliny, ATC kód: J06BB16

Palivizumab je humanizovaná IgG_{1K} monoklonální protilátka cílená na epitop v místě A antigenu fuzového proteinu respiračního syncytiálního viru (RSV). Tato humanizovaná monoklonální protilátka se skládá z lidských (95%) a z myších (5%) sekvencí protilátek. Má silný neutralizující a fuzi inhibující účinek proti A i B subtypu RSV.

Sérové koncentrace palivizumabu přibližně 30 µg/ml způsobí zhruba 99% snížení replikace RSV v plicích na modelu křečka bavlíkového.

In vitro studie protivirové aktivity

Protivirová aktivita palivizumabu byla hodnocena mikroneutralizačním testem, ve kterém byly zvyšující se koncentrace protilátek inkubovány s RSV před přidáním lidských epiteliálních buněk Hep-2. Po 4-5denní inkubaci byl RSV antigen měřen pomocí testu s enzymem vázaným na imunosorbent (ELISA). Neutralizační titr (50% efektivní koncentrace [EC₅₀]) je vyjádřen jako koncentrace protilátek nutná ke snížení detekce RSV antigenu o 50% ve srovnání s neléčenými virem infikovanými buňkami. Palivizumab vykázal medián hodnot EC₅₀ 0,65 µg/ml (průměr [standardní odchylka] = 0,75 [0,53] µg/ml; n=69, rozmezí 0,07–2,89 µg/ml) a 0,28 µg/ml (průměr [standardní odchylka] = 0,35 [0,23] µg/ml; n=35, rozmezí 0,03–0,88 µg/ml) proti klinickým RSV A, resp. RSV B izolátům. Většina testovaných klinických RSV izolátů (n=96) byla shromážděna od subjektů ve Spojených státech amerických.

Rezistence

Palivizumab váže vysoce konzervovanou část extracelulární oblasti zralého RSV F proteinu, označovanou jako antigenní místo II nebo A antigenní místo, které obsahuje aminokyseliny 262 až 275. V analýze genotypu 126 klinických izolátů u 123 dětí, u kterých selhala imunoprofylaxe, bylo u všech RSV mutací, které vykazují rezistenci k palivizumabu (n=8), prokázáno, že obsahují změny aminokyselin v této části F proteinu. Nebyly prokázány žádné polymorfní nebo nepolymorfní změny sekvence mimo A antigenní místo na RSV F proteinu, které by dodaly RSV rezistenci k neutralizaci palivizumabem. Nejméně jedna ze substitucí spojená s rezistencí k palivizumabu, N262D, K272E/Q nebo S275F/L, byla identifikována v těchto 8 RSV klinických izolátech u subjektů, u kterých selhala imunoprofylaxe, což vedlo k frekvenci 6,3% kombinované mutace spojené s rezistencí. Přezkoumání klinických nálezů neodhalilo žádnou spojitost mezi změnami sekvence antigenního místa A a závažností RSV onemocnění mezi dětmi s imunoprofylaxí palivizumabem, u kterých se rozvinulo RSV onemocnění dolního dýchacího traktu. Analýza 254 klinických RSV izolátů shromážděných od subjektů bez imunoprofylaxe odhalila substituce spojené s rezistencí palivizumabu u 2 subjektů (1 s N262D a 1 s S275F), což vedlo k 0,79% frekvenci mutace spojené s rezistencí.

Imunogenita

Ve studii Impact-RSV byl výskyt protilátek proti palivizumabu pozorován přibližně u 1% pacientů v prvním cyklu léčby. Byl přechodný, s nízkými titry a ustoupil přesto, že bylo pokračováno v podávání (první a druhá sezóna). Ve druhé sezóně nebyly protilátky detekovatelné u 55 z 56 dětí (včetně 2 dětí s titry protilátek v první sezóně). Imunogenita nebyla ve studii u dětí s vrozenou srdeční vadou sledována. Protilátky k palivizumabu byly hodnoceny ve čtyřech dalších studiích u 4337 pacientů (v těchto studiích byly zahrnuty děti narozené v 35. týdnu gestace nebo dříve a ve věku 6 měsíců či méně, nebo 24 měsíců či méně s bronchopulmonální dysplazií, případně s hemodynamicky významnou vrozenou srdeční vadou) a byly pozorovány u 0 % - 1,5 % pacientů v různých časových obdobích studií. Nebyla pozorována příčinná souvislost mezi přítomností protilátek a výskytem nežádoucích účinků. Odpověď protilátek proti léčivu zřejmě tedy není klinicky významná.

Studie s palivizumabem ve formě lyofilizátu

V placebem kontrolované studii zaměřené na profylaxi onemocnění RSV (Impact-RSV studie) u 1502 vysoce rizikových dětí (1002 dětí dostávalo Synagis a 500 dětí placebo) snížilo 5 měsíčních dávek 15 mg/kg palivizumabu incidenci hospitalizací pro RSV o 55% (p = < 0,001). Frekvence hospitalizací u skupiny, která dostávala placebo byla 10,6%. Z toho vyplývá, že absolutní snížení rizika činilo 5,8%, to znamená, že při léčbě 17 pacientů je zabráněno jedné hospitalizaci. Závažnost onemocnění RSV u hospitalizovaných dětí, navzdory profylaxi palivizumabem, vyjádřená počtem dní strávených na JIP na 100 dětí a počtem dní na mechanické ventilaci na 100 dětí, nebyla ovlivněna.

Do dvou oddělených studií hodnotících bezpečnost palivizumabu podávaného ve druhé sezóně RSV bylo zařazeno celkem 222 dětí. Poprvé dostávalo 103 dětí injekce palivizumabu v měsíčním intervalu a 119 dětí dostávalo palivizumab ve dvou po sobě následujících sezónách. Z hlediska imunogenity nebyl ani v jedné studii pozorován žádný rozdíl mezi jednotlivými skupinami. Jelikož však účinnost palivizumabu po jeho podání pacientům jako druhý cyklus léčby během následující sezóny RSV nebyla výslovně sledována ve studii prováděné za tímto účelem, platnost těchto údajů z hlediska účinnosti není známa.

Farmakokinetické údaje zjištěné v otevřené prospektivní klinické studii, zaměřené na vyhodnocení farmakokinetiky, bezpečnosti a imunogenity po podání 7 dávek palivizumabu během jedné RSV sezóny ukázaly, že u všech 18 zařazených dětí byly dosaženy postačující průměrné koncentrace palivizumabu. Přechodné nízké hladiny protilátek proti palivizumabu byly pozorovány u 1 dítěte po druhé dávce palivizumabu, s poklesem na nedetekovatelné hladiny po páté a sedmé dávce.

V placebem kontrolované studii u 1287 pacientů ve věku ≤ 24 měsíců včetně s hemodynamicky významnou vrozenou srdeční vadou (639 pacientů léčeno přípravkem Synagis a 648 pacientů dostávalo placebo) snížilo 5 dávek přípravku Synagis (15 mg/kg) podávaných v měsíčních intervalech výskyt hospitalizací pro infekci RSV o 45% ($p = 0,003$) (studie u pacientů s vrozenou srdeční vadou). Ve skupinách byly rovnoměrně zastoupeny děti s cyanózou i bez cyanózy. Poměr hospitalizací byl ve skupině používající placebo 9,7% a ve skupině s přípravkem Synagis 5,3%. U sekundárních výsledných ukazatelů týkajících se účinnosti bylo prokázáno významné snížení ve skupině s přípravkem Synagis v porovnání s placebem, a to při sledování celkového počtu dní hospitalizace pro infekci RSV (snížení o 56%, $p = 0,003$) a celkového počtu dní s RSV, kdy byla zvýšená potřeba oxygenoterapie (snížení o 73%, $p = 0,014$) na 100 dětí.

U mladších dětí s hemodynamicky významným kongenitálním onemocněním srdce, (congenital heart disease (HSCHD)), byla provedena retrospektivní observační studie, která porovnávala výskyt primárně závažných nežádoucích účinků, (primary serious adverse events (PSAEs)), definovaných jako infekce, arytmie a úmrtí, mezi skupinami dětí před provedením korektivní operace, rozdělenými dle věku a typu srdeční léze, kterým buď byl (1009) nebo nebyl podán přípravek Synagis k profylaxi. Incidence arytmií a úmrtí jakožto PSAEs byly obdobné jak u dětí, kterým byla profylaxe podána, tak u dětí, kterým podána nebyla. Incidence infekcí jakožto PSAEs byla nižší u dětí, kterým byla profylaxe podána, v porovnání s těmi, jimž podána nebyla. Výsledky studie neprokázaly zvýšení rizika závažných infekcí, těžkých arytmií nebo úmrtí u dětí s HSCHD, jimž byl podán přípravek Synagis z důvodů profylaxe v porovnání s těmi, kterým profylaxe podána nebyla.

Studie s palivizumabem ve formě injekčního roztoku

Byly provedeny dvě klinické studie k přímému srovnání palivizumabu ve formě injekčního roztoku a lyofilizátu. V první studii dostávalo všech 153 předčasně narozených dětí obě formy v různém pořadí. Ve druhé studii dostávalo 211 a 202 předčasně narozených dětí nebo dětí s chronickým onemocněním plic injekční roztok, resp. lyofilizovaný palivizumab. Ve dvou dalších studiích byl injekční roztok palivizumabu použit jako aktivní kontrola (3918 pediatrických pacientů) k vyhodnocení zkoumané monoklonální protilátky pro profylaxi závažného RSV onemocnění u předčasně narozených dětí nebo dětí s BPD nebo hemodynamicky významným srdečním onemocněním (CHD) (viz níže další podrobnosti ohledně těchto dvou studií). Celkový výskyt a schéma nežádoucích reakcí, ukončení studie kvůli nežádoucím reakcím a počet úmrtí hlášených v těchto klinických studiích byly srovnatelné s údaji pozorovanými během klinických programů pro lyofilizovanou formu. Žádné úmrtí nebylo považováno za související s palivizumabem a žádné nové nežádoucí reakce nebyly během těchto studií identifikovány.

Předčasně narozené děti a děti s chronickým plicním onemocněním z důvodu nezralosti (CLDP): tato studie, provedená ve 347 centrech v Severní Americe, Evropské unii a 10 dalších zemích, studovala pacienty ve věku ≤ 24 měsíců s CLDP a pacienty předčasně narozené (v gestačním věku ≤ 35 týdnů), kterým bylo při vstupu do studie 6 měsíců nebo méně. Pacienti s hemodynamicky významným srdečním onemocněním byli z náboru do této studie vyloučeni a byli studováni ve zvláštní studii. V této studii byli pacienti randomizováni k aplikaci 5 měsíčních injekcí injekčního roztoku palivizumabu v dávce 15 mg/kg (N=3306) použitého jako aktivní kontrola zkoumané monoklonální protilátky (N=3329). Pacienti byli sledováni z hlediska bezpečnosti a účinnosti po dobu 150 dnů. 98% všech pacientů, kteří dostávali palivizumab, dokončilo studii a 97% dostalo všech 5 injekcí. Hlavním sledovaným cílem byla incidence hospitalizace v důsledku infekce RSV. Hospitalizace nemocných s RSV se vyskytly u 62 z 3306 (1,9%) pacientů ve skupině palivizumabu. Výskyt hospitalizací nemocných s RSV pozorovaný u pacientů zahrnutých s diagnózou CLDP byl 28/723 (3,9%) a u pacientů zahrnutých s diagnózou předčasného narození bez CLDP byl 34/2583 (1,3%).

Studie 2 u dětí s CHD: tato studie, provedená ve 162 centrech v Severní Americe, Evropské unii a 4 dalších zemích během dvou RSV sezón, studovala pacienty ve věku ≤ 24 měsíců s hemodynamicky významným CHD. V této studii byli pacienti randomizováni k aplikaci 5 měsíčních injekcí injekčního roztoku palivizumabu v dávce 15 mg/kg (N=612) použitého jako aktivní kontrola zkoumané monoklonální protilátky (N=624). Pacienti byli rozděleni podle srdečního poškození (cyanotické vs. ostatní) a byli sledováni z hlediska bezpečnosti a účinnosti po dobu 150 dnů. 98% všech pacientů, kteří dostávali palivizumab, dokončilo studii a 95% dostalo všech 5 injekcí. Hlavním sledovaným cílem bylo shrnutí nežádoucích reakcí a závažné nežádoucí reakce, a sekundárním sledovaným cílem byl výskyt RSV hospitalizací. Výskyt RSV hospitalizací byl 16 z 612 (2,6%) ve skupině palivizumabu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Palivizumab ve formě lyofilizátu

Ve studiích u dospělých dobrovolníků byl farmakokinetický profil palivizumabu obdobný jako u lidských IgG₁ protilátek co se týče distribučního objemu (průměrné hodnoty 57 ml/kg) a poločasu (průměrná délka 18 dní). Ve studiích zaměřených na profylaxi u předčasně narozených dětí a dětí s bronchopulmonální dysplazií byl průměrný poločas palivizumabu 20 dní a intramuskulární dávky 15 mg/kg palivizumabu podávané v měsíčních intervalech vedly ke středním hodnotám třicetidenní minimální sérové koncentrace léčivé látky přibližně 40 $\mu\text{g/ml}$ po první injekci, přibližně 60 $\mu\text{g/ml}$ po druhé injekci a přibližně 70 $\mu\text{g/ml}$ po třetí a čtvrté injekci. Ve studii u pacientů s vrozenou srdeční vadou intramuskulární dávky 15 mg/kg palivizumabu podávané v měsíčních intervalech vedly ke středním hodnotám třicetidenní minimální sérové koncentrace léčivé látky přibližně 55 $\mu\text{g/ml}$ po první injekci a přibližně 90 $\mu\text{g/ml}$ po čtvrté injekci.

U 139 dětí ve studii s vrozenou srdeční vadou, které používaly palivizumab a byl jim proveden kardiopulmonální bypass a byly u nich k dispozici párové vzorky séra, byla průměrná koncentrace palivizumabu v séru přibližně 100 $\mu\text{g/ml}$ před srdečním bypassesem a po provedení bypassu poklesla přibližně na 40 $\mu\text{g/ml}$.

Palivizumab ve formě injekčního roztoku

Farmakokinetika a bezpečnost palivizumabu kapalně a palivizumabu lyofilizované formy, po intramuskulárním podání 15 mg/kg, byly srovnávány ve zkřížené studii u 153 předčasně narozených (v gestačním věku ≤ 35 týdnů) dětí ve věku ≤ 6 měsíců. Výsledky této studie ukázaly, že minimální sérové koncentrace palivizumabu byly podobné u kapalně a lyofilizované formy, a byla demonstrována bioekvivalence formy roztoku a lyofilizátu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologické studie po podání jedné dávky léku byly prováděny u opic kmene cynomolgus (maximální dávka činila 30 mg/kg), u králíků (maximální dávka 50 mg/kg) a u potkanů (maximální dávka 840 mg/kg). Nebyly zjištěny žádné významné nálezy.

Studie prováděné u hlodavců neprokázaly při zvolených experimentálních podmínkách žádné známky zvýšení replikace RSV nebo patologických změn indukovaných RSV, případně tvorby unikových mutací virů v přítomnosti palivizumabu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.2 Seznam pomocných látek

Histidin

Glycin

Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Lahvičky k jednorázovému použití: objem 3 ml, čirá bezbarvá skleněná injekční lahvička (sklo typu I) s chlorobutylovou zátkou a odtrhávacím uzávěrem, obsahující 0,5 ml nebo 1 ml injekčního roztoku.

Balení po 1 ks.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Nemíchejte kapalnou a lyofilizovanou formu palivizumabu.

Neřed'te přípravek.

Lahvičkou netřepejte.

Obě injekční lahvičky 0,5 ml i 1 ml obsahují větší množství roztoku, což umožňuje odebrání přesné dávky 50 mg nebo 100 mg.

Pro podání odstraňte odtrhávací uzávěr lahvičky, pryžovou zátku očistěte 70% ethanolem nebo podobnou dezinfekcí. Injekční jehlou propíchněte zátku lahvičky a naberte do stříkačky příslušný objem roztoku.

Injekční roztok palivizumabu neobsahuje konzervační činidla, je určen k jednorázovému použití a má být použit okamžitě po nasátí dávky do stříkačky.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/99/117/003

EU/1/99/117/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. srpna 1999

Datum posledního prodloužení: 13. srpna 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky

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

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

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

AbbVie S.r.l.
104010 Campoverde di Aprilia (LT)
Itálie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v článku 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

50 mg - krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Synagis 50 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
palivizumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje palivizumabum 50 mg. Po naředění podle doporučení je koncentrace palivizumabum 100 mg/ml.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Také obsahuje histidin, glycin a mannitol.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Obsah:
1 injekční lahvička přípravku Synagis 50 mg
1 ampule s 1 ml vody na injekce

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Přidejte **pomalů** 0,6 ml vody na injekce.
Jemně otáčejte. **Netřepujte**. Nechte stát 20 minut.
Spotřebujte do 3 hodin po rekonstituci.

Intramuskulární podání.

Injekční lahvička k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Německo

12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/99/117/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Synagis 50 mg - etiketa na lahvičce

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Synagis 50 mg prášek pro přípravu injekčního roztoku
palivizumabum
IM

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

50 mg

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

100 mg - krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Synagis 100 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
palivizumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje palivizumabum 100 mg. Po rekonstituci podle doporučení je koncentrace palivizumabum 100 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje histidin, glycin a mannitol.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Obsah:
1 injekční lahvička přípravku Synagis 100 mg
1 ampulka s 1 ml vody na injekce

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Přidejte **pomal**u 1,0 ml vody na injekce.
Jemně otáčejte. **Netřepujte**. Nechte stát 20 minut.
Spotřebujte do 3 hodin po rekonstituci.

Intramuskulární podání.

Injekční lahvička k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**Uchovávejte v chladničce.****Chraňte před mrazem.**

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/99/117/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Synagis100 mg - etiketa na lahvičce

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Synagis 100 mg prášek pro přípravu injekčního roztoku
palivizumabum
IM

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

100 mg

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Synagis Voda na injekci – etiketa na lahvičce

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Rozpouštědlo pro Synagis

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

1 ml vody na injekci

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička injekční lahvičky 0,5 ml
Krabička injekční lahvičky 1 ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Synagis 100 mg/ml injekční roztok
palivizumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 0,5 ml injekční lahvička obsahuje palivizumabum 50 mg.
Jedna 1 ml injekční lahvička obsahuje palivizumabum 100 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje: histidin, glycin a vodu na injekce.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Netřepejte.

Intramuskulární podání.

Injekční lahvička k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/99/117/003

EU/1/99/117/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Synagis100 mg/ml injekční roztok 0,5 ml injekční lahvička
Synagis100 mg/ml injekční roztok 1 ml injekční lahvička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Synagis 100 mg/ml injekční roztok
palivizumabum
IM

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

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

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Synagis 50 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Léčivá látka: palivizumabum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vaše dítě začne tento přípravek používat, protože obsahuje důležité údaje pro Vás a Vaše dítě.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře nebo pokud si u Vašeho dítěte všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Synagis a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než bude Vašemu dítěti podán přípravek Synagis
3. Jak bude moje dítě dostávat přípravek Synagis
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Synagis uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Synagis a k čemu se používá

Synagis obsahuje léčivou látku, zvanou palivizumab, což je protilátka, která účinkuje specificky proti viru, který se nazývá respirační syncytiální virus, RSV.

U Vašeho dítěte je vysoké riziko onemocnění chorobou, která je způsobená virem nazývaným respirační syncytiální virus (RSV).

Děti, u kterých je velká pravděpodobnost, že onemocní závažným onemocněním RSV (vysoce rizikové děti), zahrnují děti narozené předčasně (35 týdnů nebo méně) nebo děti narozené s určitými srdečními nebo plicními problémy.

Synagis je lék, který pomáhá chránit Vaše dítě proti závažnému onemocnění RSV.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než bude Vašemu dítěti podán přípravek Synagis

Nepodávejte Vašemu dítěti přípravek Synagis

Pokud je alergické na palivizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Známky a příznaky závažné alergické reakce zahrnují:

- závažnou vyrážku, kopřivku nebo svědění kůže
- otok rtů, jazyka nebo obličeje
- zúžení v oblasti hrdla, obtížné polykání
- obtížné, rychlé nebo nepravidelné dýchání
- namodralé zabarvení kůže, rtů nebo pod nehty
- svalovou slabost nebo ochablost
- pokles krevního tlaku
- pasivitu.

Upozornění a opatření

Zvláštní opatření při použití přípravku Synagis je zapotřebí

- necítí-li se Vaše dítě dobře. Sdělte prosím Vašemu lékaři, že se Vaše dítě necítí dobře, a proto by podání přípravku Synagis mělo být odloženo.
- trpí-li Vaše dítě jakýmkoli krvácivým onemocněním, protože injekce přípravku Synagis se obvykle podává do stehenního svalu.

Další léčivé přípravky a přípravek Synagis

Není známo, že by se Synagis vzájemně ovlivňoval s jinými léky. Přesto však informujte svého lékaře před zahájením léčby přípravkem Synagis o všech lécích, které Vaše dítě v současné době užívá.

3. Jak bude moje dítě dostávat přípravek Synagis

Jak často bude moje dítě dostávat Synagis?

Synagis má Vaše dítě dostávat v dávce 15 mg/kg tělesné hmotnosti jednou měsíčně po celou dobu přetrvávání rizika infekce RSV. K zajištění nejlepší ochrany Vašeho dítěte je nezbytné, abyste dodržoval(a) pokyny Vašeho lékaře o tom, kdy si přijít pro další dávky přípravku Synagis.

Pokud Vaše dítě podstoupí operaci srdce (srdeční operaci typu bypassu), může po operaci dostat navíc další dávku přípravku Synagis. Poté se může Vaše dítě vrátit zpět k původně plánovanému dávkování.

Jak bude moje dítě dostávat Synagis?

Synagis bude podán Vašemu dítěti injekcí do svalu, nejčastěji na vnější straně stehna.

Co máte udělat, pokud Vaše dítě vynechá jednu injekci přípravku Synagis?

Pokud Vaše dítě vynechá jednu injekci, kontaktujte co nejdříve Vašeho lékaře. Jedna injekce přípravku Synagis dokáže ochránit Vaše dítě zhruba na dobu 1 měsíce, a pak je nezbytné podat další injekci.

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), jak bude tento přípravek Vašemu dítěti podáván, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Synagis může způsobovat závažné nežádoucí účinky včetně:

- závažných alergických reakcí, taková reakce může být život ohrožující nebo smrtelná (viz bod „Nepodávejte Vašemu dítěti přípravek Synagis“ pro seznam známek a příznaků).
- neobvyklých modřin nebo skupin drobných červených teček na kůži.

Zavolejte svému lékaři nebo si obstarajte lékařskou pomoc ihned, jakmile se u Vašeho dítěte po podání jakékoli dávky Synagisu objeví nežádoucí účinky uvedené výše.

Další nežádoucí účinky

Velmi časté (postihují nejméně 1 z 10 pacientů):

- vyrážka
- horečka

Časté (postihují 1 až 10 ze 100 pacientů):

- bolest, zarudnutí nebo otok v místě vpichu injekce
- vynechávání dechu nebo jiné dýchací obtíže

Méně časté (postihují méně než 1 pacienta ze 100):

- křeče
- kopřivka

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Synagis uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Po rekonstituci spotřebujte do 3 hodin.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Synagis obsahuje

- Léčivou látkou je palivizumabum. Z 50 mg v injekční lahvičce vznikne po rekonstituci dle návodu koncentrace palivizumabu 100 mg/ml.
- Dalšími složkami jsou - u prášku: histidin, glycin a mannitol.
 - u rozpouštědla: voda na injekci.

Jak přípravek Synagis vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Synagis je dodáván jako prášek a rozpouštědlo k přípravě injekčního roztoku (50 mg prášku v injekční lahvičce) + 1 ml roztoku v ampuli – balení po 1 ks.

Synagis tvoří bílý až téměř bílý povlak.

Držitel rozhodnutí o registraci

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Německo

Výrobce

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

Další informace o tomto léčivu získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

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

Lifepharm (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 22 319 12 00

Portugal

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

România

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

Slovenija

AbbVie Biofarmaceutvska 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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Chcete-li si tuto příbalovou informaci poslechnout, nebo chcete-li si vyžádat její kopii v Braillově písmu, velkým tiskem nebo ve formě audionahrávky, kontaktujte místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:

Návod k přípravě

Injekční lahvička o obsahu 50 mg má v sobě přepad, který umožňuje odebrání přesné dávky 50 mg, pokud je nařaděna podle následujících instrukcí, které jsou popsány níže.

Po naředění odstraňte odtrhávací uzávěr a pryžovou zátku očistěte 70% ethanolem nebo podobnou dezinfekcí.

Přidejte pomalu po vnitřní stěně injekční lahvičky 0,6 ml vody na injekce, aby se zamezilo pění roztoku. Po přidání vody injekční lahvičku mírně nakloňte a jemně jí otáčejte po dobu 30 vteřin.

Lahvičkou netřepejte.

Roztok palivizumabu ponechte nejméně 20 minut při pokojové teplotě, až se roztok vyjasní. Roztok palivizumabu neobsahuje konzervační látky a musí se aplikovat do 3 hodin od přípravy. K jednorázovému použití. Nepoužitý obsah musí být znehodnocen.

Po rekonstituci podle doporučení je konečná koncentrace 100 mg/ml.

Palivizumab se nesmí míchat s jinými léčivými přípravky nebo rozpouštědly kromě vody na injekci.

Palivizumab se podává jednou měsíčně nitrosvalově, přednostně do přední a zevní oblasti stehna. Injekce se nesmí podávat rutinně do hýžd'ového svalu, vzhledem k riziku poškození sedacího nervu. Injekce se musí podávat standardní aseptickou technikou. Je-li objem injekce větší než 1 ml, musí být podán v oddělených dávkách.

Celkový objem palivizumabu (udaný v ml) se podává v jednoměsíčních intervalech = tělesná hmotnost pacienta (v kg) znásobená koeficientem 0,15.

Například u dítěte o tělesné hmotnosti 3 kg bude kalkulace následující:
 $(3 \times 0,15) \text{ ml} = 0,45 \text{ ml}$ palivizumabu měsíčně

Příbalová informace: informace pro uživatele

Synagis 100 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Léčivá látka: palivizumabum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vaše dítě začne tento přípravek používat, protože obsahuje důležité údaje pro Vás a Vaše dítě.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře nebo pokud si u Vašeho dítěte všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Synagis a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než bude Vašemu dítěti podán přípravek Synagis
3. Jak bude moje dítě dostávat přípravek Synagis
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Synagis uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Synagis a k čemu se používá

Synagis obsahuje léčivou látku, zvanou palivizumab, což je protilátka, která účinkuje specificky proti viru, který se nazývá respirační syncytiální virus, RSV.

U Vašeho dítěte je vysoké riziko onemocnění chorobou, která je způsobená virem nazývaným respirační syncytiální virus (RSV).

Děti, u kterých je velká pravděpodobnost, že onemocní závažným onemocněním RSV (vysoce rizikové děti), zahrnují děti narozené předčasně (35 týdnů nebo méně) nebo děti narozené s určitými srdečními nebo plicními problémy.

Synagis je lék, který pomáhá chránit Vaše dítě proti závažnému onemocnění RSV.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než bude Vašemu dítěti podán přípravek Synagis

Nepodávejte Vašemu dítěti přípravek Synagis

Pokud je alergické na palivizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Známky a příznaky závažné alergické reakce zahrnují:

- závažnou vyrážku, kopřivku nebo svědění kůže
- otok rtů, jazyka nebo obličeje
- zúžení v oblasti hrdla, obtížné polykání
- obtížné, rychlé nebo nepravidelné dýchání
- namodralé zabarvení kůže, rtů nebo pod nehty
- svalovou slabost nebo ochablost
- pokles krevního tlaku
- pasivitu.

Upozornění a opatření

Zvláštní opatření při použití přípravku Synagis je zapotřebí

- necítí-li se Vaše dítě dobře. Sdělte prosím Vašemu lékaři, že se Vaše dítě necítí dobře, a proto by podání přípravku Synagis mělo být odloženo.
- trpí-li Vaše dítě jakýmkoli krvácivým onemocněním, protože injekce přípravku Synagis se obvykle podává do stehenního svalu.

Další léčivé přípravky a přípravek Synagis

Není známo, že by se Synagis vzájemně ovlivňoval s jinými léky. Přesto však informujte svého lékaře před zahájením léčby přípravkem Synagis o všech lécích, které Vaše dítě v současné době užívá.

3. Jak bude moje dítě dostávat přípravek Synagis

Jak často bude moje dítě dostávat Synagis?

Synagis má Vaše dítě dostávat v dávce 15 mg/kg tělesné hmotnosti jednou měsíčně po celou dobu přetrvávání rizika infekce RSV. K zajištění nejlepší ochrany Vašeho dítěte je nezbytné, abyste dodržoval(a) pokyny Vašeho lékaře o tom, kdy si přijít pro další dávky přípravku Synagis.

Pokud Vaše dítě podstoupí operaci srdce (srdeční operaci typu bypassu), může po operaci dostat navíc další dávku přípravku Synagis. Poté se může Vaše dítě vrátit zpět k původně plánovanému dávkování.

Jak bude moje dítě dostávat Synagis?

Synagis bude podán Vašemu dítěti injekcí do svalu, nejčastěji na vnější straně stehna.

Co máte udělat, pokud Vaše dítě vynechá jednu injekci přípravku Synagis?

Pokud Vaše dítě vynechá jednu injekci, kontaktujte co nejdříve Vašeho lékaře. Jedna injekce přípravku Synagis dokáže ochránit Vaše dítě zhruba na dobu 1 měsíce, a pak je nezbytné podat další injekci.

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), jak bude tento přípravek Vašemu dítěti podáván, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Synagis může způsobovat závažné nežádoucí účinky včetně:

- závažných alergických reakcí, taková reakce může být život ohrožující nebo smrtelná (viz bod „Nepodávejte Vašemu dítěti přípravek Synagis“ pro seznam známek a příznaků).
- neobvyklých modřin nebo skupin drobných červených teček na kůži.

Zavolejte svému lékaři nebo si obstarajte lékařskou pomoc ihned, jakmile se u Vašeho dítěte po podání jakékoli dávky Synagisu objeví nežádoucí účinky uvedené výše.

Další nežádoucí účinky

Velmi časté (postihují nejméně 1 z 10 pacientů):

- vyrážka
- horečka

Časté (postihují 1 až 10 ze 100 pacientů):

- bolest, zarudnutí nebo otok v místě vpichu injekce
- vynechávání dechu nebo jiné dýchací obtíže

Méně časté (postihují méně než 1 pacienta ze 100):

- křeče
- kopřivka

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Synagis uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Po rekonstituci spotřebujte do 3 hodin.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Synagis obsahuje

- Léčivou látkou je palivizumabum. Ze 100 mg v injekční lahvičce vznikne po rekonstituci dle návodu koncentrace palivizumabu 100 mg/ml.
- Dalšími složkami jsou - u prášku: histidin, glycin a mannitol.
 - u rozpouštědla: voda na injekci.

Jak přípravek Synagis vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Synagis je dodáván jako prášek a rozpouštědlo k přípravě injekčního roztoku (50 mg prášku v injekční lahvičce) + 1 ml roztoku v ampuli – balení po 1 ks.

Synagis tvoří bílý až téměř bílý povlak.

Držitel rozhodnutí o registraci

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Německo

Výrobce

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

Další informace o tomto léčivu získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

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 22 319 12 00

Portugal

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

România

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

Slovenija

AbbVie Biofarmaceutvska 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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Chcete-li si tuto příbalovou informaci poslechnout, nebo chcete-li si vyžádat její kopii v Braillově písmu, velkým tiskem nebo ve formě audionahrávky, kontaktujte místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:

Návod k přípravě

Injekční lahvička o obsahu 100 mg má v sobě přepad, který umožňuje odebrání přesné dávky 100 mg, pokud je naředěna podle následujících instrukcí, které jsou popsány níže.

Po naředění odstraňte odtrhávací uzávěr a pryžovou zátku očistěte 70% ethanolem nebo podobnou dezinfekcí.

Přidejte pomalu po vnitřní stěně injekční lahvičky 1,0 ml vody na injekce, aby se zamezilo pění roztoku. Po přidání vody injekční lahvičku mírně nakloňte a jemně jí otáčejte po dobu 30 vteřin.

Lahvičkou netřepejte.

Roztok palivizumabu ponechte nejméně 20 minut při pokojové teplotě, až se roztok vyjasní. Roztok palivizumabu neobsahuje konzervační látky a musí se aplikovat do 3 hodin od přípravy. K jednorázovému použití. Nepoužitý obsah musí být znehodnocen.

Po naředění podle doporučení je konečná koncentrace 100 mg/ml.

Palivizumab se nesmí míchat s jinými léčivými přípravky nebo rozpouštědly kromě vody na injekci.

Palivizumab se podává jednou měsíčně nitrosvalově, přednostně do přední a zevní oblasti stehna. Injekce se nesmí podávat rutinně do hýžd'ového svalu, vzhledem k riziku poškození sedacího nervu. Injekce se musí podávat standardní aseptickou technikou. Je-li objem injekce větší než 1 ml, musí být podán v oddělených dávkách.

Celkový objem palivizumabu (udaný v ml) se podává v jednoměsíčních intervalech = tělesná hmotnost pacienta (v kg) znásobená koeficientem 0,15.

Například u dítěte o tělesné hmotnosti 3 kg bude kalkulace následující:
 $(3 \times 0,15) \text{ ml} = 0,45 \text{ ml}$ palivizumabu měsíčně

Příbalová informace: informace pro uživatele

Synagis 100 mg/ml injekční roztok

Léčivá látka: palivizumabum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vaše dítě začne tento přípravek používat, protože obsahuje důležité údaje pro Vás a Vaše dítě.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře nebo pokud si u Vašeho dítěte všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Synagis a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než bude Vašemu dítěti podán přípravek Synagis
3. Jak bude moje dítě dostávat přípravek Synagis
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Synagis uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Synagis a k čemu se používá

Synagis obsahuje léčivou látku, zvanou palivizumab, což je protilátka, která účinkuje specificky proti viru, který se nazývá respirační syncytiální virus, RSV.

U Vašeho dítěte je vysoké riziko onemocnění chorobou, která je způsobená virem nazývaným respirační syncytiální virus (RSV).

Děti, u kterých je velká pravděpodobnost, že onemocní závažným onemocněním RSV (vysoce rizikové děti), zahrnují děti narozené předčasně (35 týdnů nebo méně) nebo děti narozené s určitými srdečními nebo plicními problémy.

Synagis je lék, který pomáhá chránit Vaše dítě proti závažnému onemocnění RSV.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než bude Vašemu dítěti podán přípravek Synagis

Nepodávejte Vašemu dítěti přípravek Synagis

Pokud je alergické na palivizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Známky a příznaky závažné alergické reakce zahrnují:

- závažnou vyrážku, kopřivku nebo svědění kůže
- otok rtů, jazyka nebo obličeje
- zúžení v oblasti hrdla, obtížné polykání
- obtížné, rychlé nebo nepravidelné dýchání
- namodralé zabarvení kůže, rtů nebo pod nehty
- svalovou slabost nebo ochablost
- pokles krevního tlaku
- pasivitu.

Upozornění a opatření

Zvláštní opatření při použití přípravku Synagis je zapotřebí

- necítí-li se Vaše dítě dobře. Sdělte prosím Vašemu lékaři, že se Vaše dítě necítí dobře, a proto by podání přípravku Synagis mělo být odloženo.
- trpí-li Vaše dítě jakýmkoli krvácivým onemocněním, protože injekce přípravku Synagis se obvykle podává do stehenního svalu.

Další léčivé přípravky a přípravek Synagis

Není známo, že by se Synagis vzájemně ovlivňoval s jinými léky. Přesto však informujte svého lékaře před zahájením léčby přípravkem Synagis o všech lécích, které Vaše dítě v současné době užívá.

3. Jak bude moje dítě dostávat přípravek Synagis

Jak často bude moje dítě dostávat Synagis?

Synagis má Vaše dítě dostávat v dávce 15 mg/kg tělesné hmotnosti jednou měsíčně po celou dobu přetrvávání rizika infekce RSV. K zajištění nejlepší ochrany Vašeho dítěte je nezbytné, abyste dodržoval(a) pokyny Vašeho lékaře o tom, kdy si přijít pro další dávky přípravku Synagis.

Pokud Vaše dítě podstoupí operaci srdce (srdeční operaci typu bypassu), může po operaci dostat navíc další dávku přípravku Synagis. Poté se může Vaše dítě vrátit zpět k původně plánovanému dávkování.

Jak bude moje dítě dostávat Synagis?

Synagis bude podán Vašemu dítěti injekcí do svalu, nejčastěji na vnější straně stehna.

Co máte udělat, pokud Vaše dítě vynechá jednu injekci přípravku Synagis?

Pokud Vaše dítě vynechá jednu injekci, kontaktujte co nejdříve Vašeho lékaře. Jedna injekce přípravku Synagis dokáže ochránit Vaše dítě zhruba na dobu 1 měsíce, a pak je nezbytné podat další injekci.

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý/á, jak bude tento přípravek Vašemu dítěti podáván, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Synagis může způsobovat závažné nežádoucí účinky včetně:

- závažných alergických reakcí, taková reakce může být život ohrožující nebo smrtelná (viz bod „Nepodávejte Vašemu dítěti přípravek Synagis“ pro seznam známek a příznaků).
- neobvyklých modřin nebo skupin drobných červených teček na kůži.

Zavolejte svému lékaři nebo si obstarajte lékařskou pomoc ihned, jakmile se u Vašeho dítěte po podání jakékoli dávky Synagisu objeví nežádoucí účinky uvedené výše.

Další nežádoucí účinky

Velmi časté (postihují nejméně 1 z 10 pacientů):

- vyrážka
- horečka

Časté (postihují 1 až 10 ze 100 pacientů):

- bolest, zarudnutí nebo otok v místě vpichu injekce
- vynechávání dechu nebo jiné dýchací obtíže

Méně časté (postihují méně než 1 pacienta ze 100):

- křeče
- kopřivka

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Synagis uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Synagis obsahuje

- Léčivou látkou je palivizumabum. Jeden ml injekčního roztoku Synagis obsahuje palivizumabum 100 mg.
- Jedna 0,5ml injekční lahvička obsahuje palivizumabum 50 mg.
- Jedna 1ml injekční lahvička obsahuje palivizumabum 100 mg.
- Dalšími složkami jsou histidin, glycin a voda na injekci.

Jak přípravek Synagis vypadá a co obsahuje toto balení

Synagis injekční roztok je čirý nebo mírně opalizující roztok a je dostupný v 0,5ml nebo 1ml injekčních lahvičkách.

Balení po 1 ks.

Držitel rozhodnutí o registraci

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Německo

Výrobce

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

Další informace o tomto léčivu získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

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

Lifepharm (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 22 319 12 00

Portugal

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

România

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

Slovenija

AbbVie Biofarmaceutvska 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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

Chcete-li si tuto příbalovou informaci poslechnout, nebo chcete-li si vyžádat její kopii v Braillově písmu, velkým tiskem nebo ve formě audionahrávky, kontaktujte místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:

Návod k přípravě

Palivizumab se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky nebo rozpouštědly.

Obě injekční lahvičky 0,5 ml i 1 ml obsahují větší množství roztoku, což umožňuje odebrání přesné dávky 50 mg nebo 100 mg.

Neřeďte přípravek.

Lahvičkou netřepejte.

Pro podání odstraňte odtrhací uzávěr lahvičky a pryžovou zátku očistěte 70% ethanolem nebo podobnou dezinfekcí. Injekční jehlou propíchněte zátku lahvičky a naberte do stříkačky příslušný objem roztoku.

Injekční roztok palivizumabu neobsahuje konzervační činidla, je určen k jednorázovému použití a má být použit okamžitě po nasátí dávky do stříkačky.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Palivizumab se podává jednou měsíčně intramuskulárně, přednostně do anterolaterální oblasti stehna. Injekce se nesmí podávat rutinně do hýžděového svalu, vzhledem k riziku poškození sedacího nervu. Injekce se musí podávat standardní aseptickou technikou.

Je-li objem injekce větší než 1 ml, musí být podán v oddělených dávkách.

Při používání palivizumabu 100 mg/ml se celkový objem palivizumabu (udáný v ml) podává v jednoměsíčních intervalech = tělesná hmotnost pacienta (v kg) znásobená koeficientem 0,15.

Například u dítěte o tělesné hmotnosti 3 kg bude kalkulace následující:

$(3 \times 0,15) \text{ ml} = 0,45 \text{ ml}$ palivizumabu měsíčně.