

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Synagis 50 mg/0,5 ml injektionsvæske, opløsning
Synagis 100 mg/1 ml injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml Synagis opløsning indeholder 100 mg palivizumab*

Hvert 0,5 ml hætteglas indeholder 50 mg palivizumab.
Hvert 1 ml hætteglas indeholder 100 mg palivizumab.

* Palivizumab er et rekombinant humant monoklonalt antistof fremstillet ved DNA-teknologi i muse myelin-værtsceller.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Opløsningen er klar til let opaliserende.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Synagis er indiceret til forebyggelse af alvorlige, indlæggelseskrævende infektioner i de nedre luftveje forårsaget af respiratorisk syncytial-virus (RSV) hos børn med høj risiko for RSV-infektion:

- Børn født i 35. gestationsuge eller yngre, og som var yngre end 6 måneder ved begyndelsen af RSV-sæsonen.
- Børn under 2 år, som inden for de sidste 6 måneder har krævet behandling for bronkopulmonal dysplasi.
- Børn under 2 år, som har hæmodynamisk signifikant medfødt hjertesygdom.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosering af palivizumab er 15 mg/kg legemsvægt indgivet en gang om måneden i perioder med forventet RSV-risiko i befolkningen.

Palivizumab volumen (i ml), der skal administreres med intervaller på 1 måned = [patientens vægt i kg] multipliceret med 0,15.

Når det er muligt, bør den første dosis gives inden starten på RSV-sæsonen. De følgende doser bør gives hver måned igennem hele RSV-sæsonen. Palivizumabs virkning er ikke fastlagt ved andre doser end 15 mg pr kg eller anden dosering end månedligt i hele RSV-sæsonen.

Størstedelen af erfaringen med palivizumab inklusive de centrale fase III kliniske studier er opnået med 5 injektioner pr. sæson (se pkt. 5.1). Der er data, om end begrænsede, på mere end 5 doser (se pkt. 4.8 og 5.1), og fordelene ved beskyttelse udover 5 doser er derfor ikke fastlagt.

For at nedsætte risikoen for yderligere indlæggelse anbefales det, at børn, som får palivizumab, og som er indlagt med RSV, fortsætter med at få månedlige doser af palivizumab i hele RSV-sæsonens varighed.

Det anbefales, at børn, der skal hjerte by-pass-opereres, får en injektion på 15 mg palivizumab/kg legemsvægt, så snart patienten er stabil efter operationen, så der opnås tilstrækkelig plasmaniveau af palivizumab. Efterfølgende doser bør gives månedligt i den resterende del af RSV-sæsonen til børn, som fortsat har høj risiko for RSV-sygdom (se pkt. 5.2).

Administration

Palivizumab administreres intramuskulært, helst anterolateralt i låret. Glutealmuskulaturen bør ikke benyttes rutinemæssigt som injektionssted på grund af risiko for skade på iskiasnerven. Injektionen skal gives ved brug af standard aseptisk teknik.

Injektionsvolumina over 1 ml bør deles i to doser.

Synagis injektionsvæske, opløsning er klar til anvendelse. For instruktioner om lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for andre humaniserede monoklonale antistoffer.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres.

Allergiske reaktioner inklusive meget sjældne tilfælde af anafylaktiske reaktioner og anafylaktisk shock er blevet rapporteret efter administration af palivizumab. I visse tilfælde er dødsfald rapporteret (se pkt. 4.8)

Lægemidler til behandling af svære overfølsomhedsreaktioner, inklusive behandling af anafylaktiske reaktioner og anafylaktisk shock, skal være tilgængelige for umiddelbar brug ved administration af palivizumab.

En moderat til svær akut infektion eller febril sygdom kan berettige udsættelse af brugen af palivizumab med mindre udsættelsen efter lægens vurdering udgør en større risiko. En let febril sygdom, såsom let øvre luftvejsinfektion, er normalt ikke nogen grund til at udsætte administration af palivizumab.

Palivizumab bør gives med forsigtighed til patienter med trombocytopeni eller anden form for koagulationsforstyrrelse.

Virkingen af palivizumab administreret for anden gang til patienter i løbet af den efterfølgende RSV-sæson er ikke blevet undersøgt formelt i et studie gennemført med dette formål. Den mulige risiko for forværring af RSV-infektion i sæsonen efter den sæson hvori patienterne blev behandlet med palivizumab er ikke blevet modbevist af studier, der havde til formål at vise dette.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført egentlige interaktionsundersøgelser med andre lægemidler. I fase III-IMPact-RSV-studiet med præmature børn og børn med bronkopulmonal dysplasi var andelen af børn, som fik de sædvanlige børnevaccinationer, influenzavaccination, bronkodilatatorer eller kortikosteroider, ens i

placebo- og palivizumab-grupperne, og der blev ikke observeret en merstigning i bivirkninger hos børn, der fik disse lægemidler.

Da det monoklonale antistof er specifikt for RSV, forventes palivizumab ikke at interferere med immunrespons på vacciner.

Palivizumab kan påvirke immunbaserede diagnostiske RSV-tests, såsom antigen-detektionsbaserede analyser. Derudover hæmmer palivizumab virusreplikation i cellekulturer og kan derfor også påvirke analyser i viral kultur. Palivizumab påvirker ikke analyser baseret på revers transkriptase-polymerase-kæde-reaktion. Interferens med analyser kan føre til falsk-negative diagnostiske testresultater for RSV. Derfor skal diagnostiske testresultater altid bruges sammen med kliniske fund som vejledning for medicinske beslutninger.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Ikke relevant. Synagis er ikke indiceret til anvendelse til voksne. Der findes ingen dokumentation vedrørende fertilitet, graviditet og amning.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De alvorligste bivirkninger som ses ved behandling med palivizumab anafylaktiske og andre akutte hypersensitivitetsreaktioner. Almindelige bivirkninger som ses ved behandling med palivizumab er feber, udslæt og reaktion på injektionsstedet.

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger både klinisk og laboratoriemæssigt, er opført efter organklasser og hyppighed (meget almindelig $\geq 1/10$; almindelig $\geq 1/100$ til $\leq 1/10$; ikke almindelig $\geq 1/1.000$ til $\leq 1/100$; sjældent $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) fra studier med præmature børn og pædiatriske patienter med bronkopulmonal dysplasi samt pædiatriske patienter med medfødte hjertesygdomme.

Bivirkningerne, som er identificeret ved overvågning efter markedsføring, er rapporteret frivilligt fra en population af ukendt størrelse; det er ikke altid muligt at give et pålideligt skøn over hyppigheden eller fastslå en kausal sammenhæng med palivizumab-eksponering. Hyppigheden af disse "bivirkninger", som er vist i tabellen herunder, blev estimeret ved brug af sikkerhedsdata fra de to kliniske registreringsstudier. Der var ingen forskel i forekomsten af bivirkninger mellem palivizumab- og placebo-grupperne i studierne, og bivirkningerne var ikke lægemiddelrelateret.

Bivirkninger i kliniske studier* og rapporter efter markedsføring i pædiatriske patienter		
Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkning
Blod og lymfesystem	Ikke almindelig	Trombocytopeni [#]
Immunsystemet	Ikke kendt	Anafylaksi, anafylaktisk shock (i nogle tilfælde er der rapporteret om dødeligt udfald) [#]
Nervesystemet	Ikke almindelig	Krampe [#]
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Apnø [#]
Hud og subkutane væv	Meget almindelig Ikke almindelig	Udslæt Urtikaria [#]
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig Almindelig	Pyreksi Reaktion på injektionsstedet

*For fuld beskrivelse af studierne, se pkt. 5.1 Kliniske studier

[#] Bivirkninger identificeret ved overvågning efter markedsføring

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Post-marketing erfaring

Post-marketing alvorlige spontane bivirkningsrapporter efter behandling med palivizumab, som dækker fire RSV-sæsoner mellem 1998 og 2002 er blevet evalueret. Der er sammenlagt modtaget 1 291 rapporter, hvor palivizumab er blevet administreret efter indikationen, og behandlingens varighed var inden for en sæson. I kun 22 af disse rapporter forekom bivirkningerne efter den sjette eller flere doser (15 efter den sjette dosis, 6 efter den syvende dosis og 1 efter den ottende dosis). Disse bivirkninger er sammenlignelige med dem, som ses efter de initiale 5 doser.

Skema for palivizumab-behandling og bivirkninger blev monitoreret i en gruppe på næsten 20 000 børn fundet gennem et patient-komplians-register mellem 1998 og 2000. I denne gruppe fik 1 250 af de medvirkende børn 6 injektioner, 183 børn fik 7 injektioner, og 27 børn fik enten 8 eller 9 injektioner. De bivirkninger, som forekom hos patienterne efter den sjette eller flere doser, var sammenlignelige i karakter og frekvens med dem, som forekom efter de første 5 doser.

I et observations-databasestudie postmarketing blev der set en lille stigning i hyppigheden af astma blandt præmature, som fik palivizumab; årsagssammenhængen er imidlertid usikker.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I kliniske studier fik tre børn en dosis på mere end 15 mg/kg. Disse doser var 20,25 mg/kg, 21,1 mg/kg og 22,27 mg/kg. Der blev i disse tilfælde ikke konstateret nogen medicinske følger.

Efter markedsføring er der rapporteret om tilfælde af overdosering med doser på op til 85 mg/kg, hvor de rapporterede bivirkninger ikke adskilte sig fra de bivirkninger, som ses ved en dosis på 15 mg/kg (se pkt. 4.8). I tilfælde af overdosering anbefales det, at patienten overvåges for eventuelle tegn eller symptomer på utilsigtede hændelser eller bivirkninger og passende symptomatisk behandling straks påbegyndes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: immunsæra og immunoglobuliner, antivirale monoklonale antistoffer; ATC J06BD01.

Palivizumab er et humaniseret IgG_{1κ} monoklonalt antistof rettet mod en epitop på det A antigen site på fusionsproteinet af respiratorisk syncytial-virus (RSV). Dette humaniserede monoklonale antistof (er sammensat af humane (95%) og murine (5%) antistofsekvenser. Det har potent neutraliserende og fusionshæmmende aktivitet mod både RSV undertype A og B stammer.

Palivizumab-serumkoncentrationer på cirka 30 mikrog/ml er vist at medføre en 99% reduktion i pulmonal RSV-replikation i cotton-rat-modellen.

In vitro studier af antiviral aktivitet

Palivizumabs antivirale aktivitet er undersøgt i en mikroneutraliseringstest, hvor stigende koncentrationer af antistof blev inkuberet med RSV inden tilsætning af de humane epitel-celler HEP-2. Efter inkubation i 4-5 dage blev RSV-antigen målt i en ELISA-test (*enzym-linked immunosorbent assay*). Neutralisationstiter (50% effektiv koncentration [EC₅₀]) udtrykkes som den antistof-koncentration, der er nødvendig for at reducere detektion af RSV-antigen med 50% sammenlignet med ubehandlede virus-inficerede celler. Palivizumab viste mediane EC₅₀-værdier på henholdsvis 0,65 mikrog/ml (middelværdi [standardafvigelse] = 0,75 [0,53] mikrog/ml; n=69; interval 0,07-2,89 mikrog/ml) og 0,28 mikrog/ml (middelværdi [standardafvigelse] = 0,35 [0,23] mikrog/ml; n=35; interval 0,03-0,88 mikrog/ml) mod kliniske RSV-A- og RSV-B-isolater. Størstedelen af de testede kliniske RSV-isolater (n=96) blev indsamlet fra forsøgspersoner i USA.

Resistens

Palivizumab binder til et specifikt område på det ekstracellulære domæne på det modne RSV-F-protein, som benævnes antigen-site II eller antigen-site A, der omfatter aminosyre 262 til 275. I en genotype-analyse af 126 kliniske isolater fra 123 børn, som ikke responderede på immunprofylakse, indeholdt alle RSV-mutanter, som udviste resistens mod palivizumab (n=8), aminosyreændringer i dette område på F-proteinet. Ingen polymorfe eller non-polymorfe sekvensvariationer udenfor antigen-site A på RSV-F-protein har vist at kunne gøre RSV resistent mod neutralisering af palivizumab. Mindst en af de palivizumab-resistens-associerede substitutioner N262D, K272E/Q eller S275F/L blev identificeret i disse 8 kliniske RSV-isolater, hvilket resulterede i en kombineret resistens-associeret mutationsfrekvens på 6,3% hos disse patienter. En gennemgang af de kliniske fund viste ingen association mellem sekvensændringer på antigen-site A og sværhedsgraden af RSV-sygdom blandt børn, der fik palivizumab-immunprofylakse, og som udviklede RSV-sygdom i de nedre luftveje. Analyse af 254 kliniske RSV-isolater indsamlet fra immunprofylakse-naive forsøgspersoner viste palivizumab-resistens-associerede substitutioner hos 2 (1 med N262D og 1 med S275F), hvilket giver i en resistens-associeret mutationsfrekvens på 0,79%.

Immunogenicitet

Palivizumab-antistof blev observeret hos ca. 1% af patienterne i IMPact-RSV-studiet i løbet af første behandlingsforløb. Det var forbigående, af lav titer, og forsvandt trods fortsat behandling (første og anden sæson) og kunne ikke spores hos 55 ud af 56 børn i løbet af anden sæson (inklusive 2 med titer-værdier i løbet af første sæson). Immunogenicitet blev ikke undersøgt i studiet med børn med medfødt hjertesygdom. Antistoffer mod palivizumab blev evalueret i fire supplerende studier med 4 337 patienter (børn født i 35. gestationsuge eller derunder og i alderen 6 måneder eller derunder, eller børn i alderen 24 måneder eller derunder med bronkopulmonal dysplasi eller med hæmodynamisk signifikant medfødt hjertesygdom blev inkluderet i disse studier) og blev fundet hos 0%-1,5 % af patienterne på forskellige tidspunkter i studierne. Der blev ikke fundet nogen association mellem tilstedeværelse af antistoffer og bivirkninger. Derfor synes anti-lægemiddel-antistof-reaktioner ikke at have klinisk relevans.

Kliniske studier med frysetørret palivizumab

I et placebokontrolleret studie af RSV-profylakse på (Impact-RSV-studier) af 1502 højrisikobørn (1002 Synagis; 500 placebo), nedsatte 5 månedlige doser på 15 mg/kg hyppigheden af RSV-relaterede indlæggelser med 55% ($p = <0,001$). RSV-indlæggelsesgraden var 10,6% i placebogruppen. På basis af dette er den absolutte risiko reduktion 5,8%, hvilket betyder, at det nødvendige antal der skal behandles, er 17 for at forebygge én indlæggelse. Sværhedsgraden af RSV-sygdom hos indlagte børn til trods for profylakse med palivizumab angivet som dage på intensivafdeling pr. 100 børn og dage i respirator per 100 børn var ikke påvirket.

I alt 222 børn deltog i to separate studier til undersøgelse af sikkerheden af palivizumab, når dette gives som behandling i to sæsoner for RSV. Eethundredeogtre (103) børn fik månedlige injektioner af palivizumab for første gang, og 119 børn fik behandling med palivizumab i 2 på hinanden følgende sæsoner. Der blev ikke observeret forskelle i immunogenicitet i nogen af studierne. Da virkningen af palivizumab, når den gives til patienter for anden gang i løbet af en RSV-sæson, ikke er blevet formelt undersøgt i et studie gennemført med dette formål, er relevansen af disse data fra et effektsynspunkt ikke kendte.

I et åben-label prospektivt studie designet til evaluering af farmakokinetik, sikkerhed og immunogenitet efter administration af 7 doser palivizumab i en enkelt RSV-sæson, tydede farmakokinetiske data på, at tilstrækkelige gennemsnitlige palivizumab-niveauer blev opnået hos alle 18 børn som deltog. Kortvarige lave niveauer af antipalivizumab-antistof blev observeret hos et barn efter den anden dosis af palivizumab, men niveauet faldt til ikke målbart efter den femte og syvende dosis.

I et placebokontrolleret studie med 1 287 patienter ≤ 24 måneder gamle med hæmodynamisk signifikant medfødt hjertesygdom (639 Synagis, 648 placebo), 5 månedlige doser med 15 mg/kg Synagis mindskedes forekomsten af sygehusindlæggelser på grund af RSV med 45% ($p = 0,003$) (medfødt hjertesygdomsstudie). Grupperne var jævnt fordelt mellem cyanotiske og ikke-cyanotiske patienter. Antallet af indlæggelser på grund af RSV var 9,7% i placebogruppen og 5,3% i Synagis-gruppen. Sekundære effektparametre viste signifikant reduktion i Synagis-gruppen sammenlignet med placebo i totale indlæggelsesdage (56% reduktion, $p = 0,003$) og totale RSV-dage med øget mængde sygdom hos børn (73% reduktion, $p = 0,014$) pr 100 børn.

Der er udført et retrospektivt observationsstudie med mindre børn med hæmodynamisk signifikant medfødt hjertesygdom (HSCHD), som sammenlignede forekomst af primære utilsigtede hændelser (PSAEs: infektion, arytmie og død) mellem dem, som fik (1 009), og dem som ikke fik Synagis profylakse (1 009) matchede på alder, type af hjertelæsion og tidligere korrigerende kirurgi. Forekomsten af de primære utilsigtede hændelser arytmie og død var sammenlignelig hos børn, der fik og ikke fik profylakse. Forekomsten af den primære utilsigtede hændelse infektion var lavere hos børn, som fik profylakse sammenlignet med de børn, som ikke fik profylakse. Resultatet af forsøget indikerer, at der, sammenlignet med børn, som ikke fik profylakse, ikke er en øget risiko for alvorlig infektion, alvorlig arytmie eller død i forbindelse med Synagis-profylakse hos børn med HSCHD.

Kliniske studier med flydende palivizumab

Der er udført direkte sammenligning af flydende og frysetørrede formuleringer af palivizumab i to kliniske studier. I det første studie, fik alle 153 præmature spædbørn begge formuleringer i forskellig rækkefølge. I det andet studie, fik 211 og 202 præmature spædbørn eller børn med kronisk lungesygdom henholdsvis flydende eller frysetørret palivizumab. I yderligere to studier, blev flydende palivizumab anvendt som aktiv kontrol-gruppe (3 918 pædiatriske forsøgspatienter) i et forsøg, hvor forsøgsmedicinen var et monoklonalt antistof udviklet til profylakse af alvorlig RSV-sygdom hos præmature spædbørn eller børn med BPD eller hæmodynamisk signifikant CHD (se nedenfor for yderligere detaljer om de 2 studier). I disse kliniske studier var den samlede forekomst og mønsteret af bivirkninger, seponering af studie-medicin på grund af bivirkninger, og antallet af rapporterede dødsfald i overensstemmelse med dem, som blev observeret, under det kliniske udviklingsprogram for den frysetørrede formulering. I disse studier blev ingen dødsfald betragtet som relateret til palivizumab, og ingen nye bivirkninger blev identificeret.

Præmature spædbørn og børn med kronisk lungesygdom præmaturo (CLDP): i dette studie, som blev gennemført på 347 centre i Nordamerika, den Europæiske Union og 10 andre lande, blev der rekruteret patienter på 24 måneder eller yngre med CLDP og patienter født præmaturo (yngre eller svarende til 35. gestationsuge), og som var yngre end eller svarende til 6 måneders alderen ved studiestart. Patienter med hæmodynamisk signifikant medfødt hjertesygdom blev udelukket fra optagelse i dette studie og blev undersøgt i et separat studie. I dette studie, blev patienterne randomiseret til at modtage 5 månedlige injektioner af 15 mg/kg flydende palivizumab (N=3 306) anvendt som aktiv kontrol overfor forsøgsproduktet et monoklonalt antistof (N=3 329). Forsøgspatienterne blev fulgt i 150 dage og bivirkninger og virkning blev registreret. 98 % af alle forsøgspatienter, som fik palivizumab, gennemførte studiet, og 97% fik alle 5 injektioner. Det primære endepunkt var incidensen af RSV-indlæggelser. RSV-indlæggelser forekom hos 62 ud af 3 306 (1,9%) patienter i palivizumab-gruppen. RSV-indlæggelsesraten hos patienter inkluderet med diagnosen CLDP var 28/723 (3,9%), og 34/2 583 (1,3%) hos patienter inkluderet med diagnosen præmaturo uden CLDP.

CHD-studie 2: i dette studie, som blev gennemført på 162 centre i Nordamerika, den Europæiske Union og 4 andre lande i to RSV-sæsoner, blev patienter på 24 måneder eller yngre med hæmodynamisk signifikant CHD inkluderet. I dette studie, blev patienterne randomiseret til at modtage 5 månedlige injektioner af 15 mg/kg flydende palivizumab (N=612) anvendt som aktiv kontrol overfor forsøgsproduktet et monoklonalt antistof (N=624). Forsøgspatienterne blev inddelt efter hjerteskrade (cyanotisk *versus* andre) og blev fulgt i 150 dage, hvor bivirkninger og virkning blev registreret. 97% af alle forsøgspatienter, som fik palivizumab, gennemførte studiet, og 95% fik alle fire injektioner. Det primære endepunkt var en sammenfatning af bivirkninger og alvorlige bivirkninger, og det sekundære endepunkt var incidensen af RSV-indlæggelser. Incidensen af RSV-indlæggelser var 16 ud af 612 (2,6%) i palivizumab-gruppen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Palivizumab frysetørret formulering

I studier hos voksne frivillige havde palivizumab en farmakokinetisk profil som lignede humant IgG₁ antistof med hensyn til fordelingsvolumen (gennemsnitlig 57 ml/kg) og halveringstid (gennemsnitlig 18 dage). I profylaktiske studier af undersøgelser med præmature og børn med bronkopulmonal dysplasi var den gennemsnitlige halveringstid af palivizumab 20 dage, og månedlige intramuskulære doser på 15 mg/kg gav efter gennemsnitligt 30 dages brug laveste serumkoncentrationer af aktivt stof på cirka 40 mikrog/ml efter den første injektion, cirka 60 mikrog/ml efter den anden injektion, cirka 70 mikrog/ml efter den tredje injektion og efter den fjerde injektion. I studiet af medfødt hjertesygdom gav intramuskulære doser 1 gang om måneden på 15 mg/kg en middelværdi over 30 dage med serumkoncentrationer af aktivt stof på 55 mikrog/ml efter den første injektion og på 90 mikrog/ml efter den fjerde injektion.

Hos 139 børn i studiet med patienter med medfødt hjertesygdom, som undergik kardio-pulmonal bypass og fik palivizumab, og hvis serumprøver var tilgængelige, lå den gennemsnitlige serumkoncentration af palivizumab på 100 mikrog/ml før bypass-operationen og faldt til 40 mikrog/ml efter bypass-operationen.

Flydende formulering af Palivizumab

Palivizumabs farmakokinetik og sikkerhed i flydende og frysetørret formulering, efter intramuskulær administration af 15 mg/kg, blev sammenlignet i et cross-over forsøg med 153 spædbørn yngre end eller svarende til 6 måneders alderen, som var født for tidligt (yngre eller svarende til 35. gestationsuge). Resultaterne fra dette studie viste, at de laveste serumkoncentrationer af palivizumab var sammenlignelige mellem den flydende og den frysetørrede formulering, og der blev vist bioækvivalens mellem flydende og den frysetørrede formulering.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Enkeltdosis toksikologiske forsøg har været gennemført i cynomolgus aber (maksimal dosis 30 mg/kg), kaniner (maksimal dosis 50 mg/kg) og rotter (maksimal dosis 840 mg/kg). Der blev ikke påvist signifikante forandringer.

Forsøg, som blev udført på gnavere, viste ikke under de givne forsøgsbetingelser at der var nogen forstærkning af RSV-replikationen, RSV-induceret patologi eller dannelse af virus escape mutanter i nærværelse af palivizumab.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Histidin
Glycin
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C til 8°C).
Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Engangshætteglas: 3 ml klar farveløs type I glas hætteglas med en butylgummi-prop og en forsegling til afrivning, som indeholder enten 0,5 ml eller 1 ml injektionsvæske, opløsning.

Pakningsstørrelse på 1.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Dette lægemiddel må ikke fortyndes.

Hætteglasset må ikke rystes.

Både hætteglasset med 0,5 ml og 1 ml indeholder et overskud for at sikre at henholdsvis 50 mg eller 100 mg kan udtages.

Ved administration fjernes plastik fra hættens på hætteglasset og gummiproppen renses med 70% etanol eller lignende. Stik kanylen i hætteglasset og træk en passende mængde opløsning op.

Palivizumab injektionsvæske, opløsning indeholder ikke konserveringsmiddel og er til engangsbrug og skal administreres straks efter, at dosis er trukket op i sprøjten.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 13. august 1999
Dato for seneste fornyelse: 27. juli 2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

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

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.emea.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre karton til 0,5 ml hætteglas

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Synagis 50 mg/0,5 ml injektionsvæske, opløsning
palivizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert 0,5 ml hætteglas indeholder 50 mg palivizumab. Koncentration på 100 mg/ml injektionsvæske, opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder: histidin, glycin og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
50 mg/0,5 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Må ikke rystes.

Intramuskulær anvendelse.

Engangshætteglas.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER(-NUMRE)

EU/1/99/117/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENERAL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget for krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre karton til 1,0 ml hætteglas

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Synagis 100 mg/1 ml injektionsvæske, opløsning
palivizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert 1 ml hætteglas indeholder 100 mg palivizumab. Koncentration på 100 mg/ml injektionsvæske, opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder: histidin, glycin og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
100 mg/ 1 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Må ikke rystes.

Intramuskulær anvendelse.

Engangshætteglas.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER(-NUMRE)

EU/1/99/117/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENERAL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget for krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTE KRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Etiket 0,5 ml hætteglas

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(S)

Synagis 50 mg/0,5 ml injektionsvæske, opløsning
palivizumab
i.m.

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

100 mg/ml

6. ANDET

MINDSTE KRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Etiket 1,0 ml hætteglas

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(S)

Synagis 100 mg/1 ml injektionsvæske, opløsning
palivizumab
i.m.

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

100 mg/ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren
Synagis 50 mg/0,5 ml injektionsvæske, opløsning
Synagis 100 mg/1 ml injektionsvæske, opløsning
Aktivt stof: palivizumab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden dit barn får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før dit barn får Synagis
3. Sådan får dit barn Synagis
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Synagis indeholder det aktive stof palivizumab, som er et antistof, der virker specielt mod en virus kaldet respiratorisk syncytial-virus (RSV).

Dit barn har høj risiko for at få en sygdom forårsaget af den såkaldte respiratoriske syncytialvirus (RSV). For tidligt fødte børn (35 uger eller yngre) eller børn født med visse hjerte- eller lungeproblemer er mere tilbøjelige til at få alvorlig RSV-sygdom.

Synagis er et lægemiddel, der kan hjælpe med at beskytte dit barn mod alvorlig RSV-sygdom.

2. Det skal du vide, før dit barn får Synagis

Dit barn må ikke få Synagis

hvis hun/han er allergisk over for det aktive stof palivizumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel angivet i pkt. 6. Tegn og symptomer på en alvorlig allergisk reaktion kan omfatte:

- alvorlig udslæt, nældefeber eller hudklø
- hævelse af læber, tunge eller ansigt
- lukning af svælget, synkebesvær
- besværet, hurtig og uregelmæssig vejrtrækning
- blåfarvning af hud, læber eller under fingerneglene
- muskelsvaghed eller slaphed
- fald i blodtrykket, som er svært at behandle
- reagerer ikke på stimuli

Advarsler og forsigtighedsregler

Vær særlig forsigtig med Synagis

- hvis dit barn er sygt. Fortæl lægen, hvis dit barn er sygt, da brugen af Synagis i så fald eventuelt må udsættes.
- hvis dit barn har nogen form for blødningsforstyrrelse, da Synagis sædvanligvis sprøjtes ind i låret.

Brug af anden medicin sammen med Synagis:

Synagis har ingen kendte interaktioner med andre lægemidler, men du bør dog informere din læge før start af Synagis om al medicin, som dit barn får i øjeblikket.

3. Sådan får dit barn Synagis

Hvor ofte vil mit barn få Synagis?

Dit barn vil få Synagis en gang om måneden i en dosis på 15 mg/kg legemsvægt, så længe risikoen for RSV-infektion er til stede. For at dit barn får den bedste beskyttelse, er det nødvendigt at følge lægens råd om, hvornår dit barn skal have yderligere doser Synagis.

Hvis dit barn skal have en hjerteoperation (hjerte by-pass), kan han eller hun få en ekstra dosis Synagis efter operationen. Derefter kan dit barn vende tilbage til de oprindelig planlagte injektioner.

Hvordan vil mit barn få Synagis?

Dit barn vil få Synagis som injektion i en muskel, sædvanligvis på ydersiden af låret.

Hvad skal du gøre, hvis dit barn mangler at få en injektion med Synagis?

Hvis dit barn mangler at få en injektion, skal du kontakte din læge så hurtigt som muligt. Hver injektion Synagis kan kun beskytte dit barn i cirka en måned, hvorefter en ny injektion er nødvendig.

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt som angivet af lægen eller apotekspersonalet. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om vedrørende anvendelsen af dette lægemiddel til dit barn.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Synagis kan give alvorlige bivirkninger inklusive:

- alvorlige allergiske reaktioner, sådanne reaktioner kan være livstruende eller dødelige (Se "Dit barn må ikke få Synagis" for en liste med tegn og symptomer).
- Usædvanlige blå mærker eller grupper af små røde pletter på huden.

Ring til lægen eller få lægehjælp med det samme, hvis dit barn får nogen af de alvorlige bivirkninger, som er anført ovenfor efter at have fået en dosis Synagis.

Yderligere bivirkninger

Meget almindelige (forekommer hos mindst 1 ud af 10 patienter):

- udslæt
- feber

Almindelige (forekommer hos 1 til 10 ud af 100 patienter):

- smerte, rødme og opsvulming på injektionsstedet
- en pause i vejrtrækningen eller andet vejrtrækningsbesvær

Ikke almindelige (forekommer hos færre end 1 ud af 100 patienter):

- krampeanfald
- nældefeber

Indberetning af bivirkninger

Hvis dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på æsken og hætteglasset efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2°C til 8°C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Synagis indeholder

- Det aktive stof er palivizumab. En ml Synagis injektionsvæske, opløsning indeholder 100 mg palivizumab.
- Hvert 0,5 ml hætteglas indeholder 50 mg palivizumab.
- Hvert 1 ml hætteglas indeholder 100 mg palivizumab.
- De øvrige indholdsstoffer er histidin, glycin og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Synagis injektionsvæske, opløsning er en klar eller let opaliserende opløsning, som er tilgængelig i hætteglas på enten 0,5 ml eller 1 ml.

Pakningsstørrelser på 1.

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Fremstiller:

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Administrationsinstruktioner

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres.

Palivizumab må ikke blandes med andre lægemidler eller fortyndingsmidler.

Både hætteglasset med 0,5 ml og 1 ml indeholder et overskud for at sikre at henholdsvis 50 mg eller 100 mg kan udtages.

Fortynd ikke produktet.

Ryst ikke hætteglasset.

Ved administration, fjern hættedelen fra hætteglassets låg og rens proppen med 70% etanol eller lignende. Stik kanylen ind i hætteglasset og træk et passende volumen opløsning op i sprøjten. Palivizumab injektionsvæske, opløsning indeholder ikke konserveringsmiddel og er til engangsbrug og skal administreres straks efter, at dosis er trukket op i sprøjten.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

Palivizumab indgives en gang om måneden intramuskulært, helst anterolateralt i låret. Glutalmuskulaturen bør ikke benyttes rutinemæssigt som injektionssted på grund af risiko for skade på iskiasnerven. Ved injektion anvendes standard aseptisk teknik. Injektionsvolumina på over 1 ml bør gives i to doser.

Når palivizumab 100 mg/1 ml bruges, er palivizumab-volumet (angivet i ml) der skal administreres med intervaller på 1 måned = [patientens vægt i kg] multipliceret med 0,15

For eksempel, for en baby der vejer 3 kg, bliver udregningen:

$(3 \times 0,15) \text{ ml} = 0,45 \text{ ml palivizumab pr. måned}$