

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Synagis 50 mg/0,5 ml injektionsvätska, lösning.
Synagis 100 mg/1 ml injektionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml Synagis injektionsvätska innehåller 100 mg palivizumab*

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

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Lösningen är klar eller svagt opalescent.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Synagis är avsett för prevention av allvarliga sjukhuskrävande nedre luftvägsinfektioner orsakade av respiratoriskt syncytialvirus (RSV) hos barn som har ökad risk för RSV sjukdom:

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

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

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

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

Merparten av erfarenhet, inklusive data från avgörande kliniska fas III-studier med palivizumab, har erhållits med 5 injektioner under en säsong (se avsnitt 5.1). Data finns, dock begränsad, på mer än 5 doser (se avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2).

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

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

Administreringssätt

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

Överstiger injektionsvolymen 1 ml bör dosen ges som två injektioner.

Synagis injektionsvätska är redo att användas direkt. Anvisningar om hantering vid administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

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

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

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

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

Effekten av palivizumab när det ges en andra gång under nästföljande RSV-säsong, har inte studerats formellt i anpassade studier.

Hos patienter som behandlats med palivizumab under en säsong har risken för en allvarligare RSV-infektion under den nästföljande säsongen i nuläget inte kunnat uteslutas konklusivt med de studier som utförts.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Formella interaktionsstudier med andra läkemedel har inte utförts. I fas-III IMPact-RSV studien hos prematura barn med bronkopulmonell dysplasi, var andelen barn som fick rutinmässiga vaccinationer mot barnsjukdomar, influensavaccin samt barn som behandlades med bronkdilaterande läkemedel

eller kortikosteroider lika stor i placebo- och palivizumabgruppen. Biverkningsfrekvensen ökade inte hos de patienter som samtidigt behandlades med dessa produkter.

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Summering av biverkningsprofilen

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

Tabell över biverkningar

Biverkningarna både kliniskt och laborativt, är indelade enligt organsystem och frekvens (mycket vanliga $\geq 1/10$, vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$, mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$, sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) från pediatrika studier utförda på prematura barn och pediatrika patienter med bronkopulmonell dysplasi samt pediatrika patienter med kongenital hjärtsjukdom.

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

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

*För fullständig beskrivning av studier se avsnitt 5.1 "Kliniska studier".

Biverkningar som identifierats efter godkännande

Beskrivning av utvalda biverkningar

Erfarenhet efter godkännande för försäljning

De allvarliga oönskade händelser som rapporterats efter marknadsföring, under palivizumab-behandling mellan 1998 och 2002 täckandes fyra RSV-säsonger utvärderades. Totalt 1 291 allvarliga oönskade händelser rapporterades då palivizumab hade doserats enligt indikation under en säsong. Dessa oönskade händelser uppkom efter den sjätte eller senare dosen i endast 22 av dessa rapporter (15 efter den sjätte dosen, 6 efter den sjunde dosen och 1 efter den åttonde dosen). Dessa händelser är av liknande karaktär som de som uppkommer efter de första fem doserna.

Behandlingsschema för palivizumab samt inrapporterade oönskade händelser monitorerades i en grupp av nästan 20 000 spädbarn som spårades genom ett patientregister mellan 1998 och 2000. I denna grupp hade 1 250 spädbarn fått 6 injektioner, 183 spädbarn fått 7 injektioner och 27 spädbarn hade fått antingen 8 eller 9 injektioner. Oönskade händelser observerade hos patienter efter en sjätte eller senare injektion var av liknande karaktär och frekvens som de som uppkom efter de första fem doserna.

I en liten, öppen prospektiv studie på 14 försökspersoner, som fick 6 doser, överensstämde de rapporterade biverkningarna med den kända säkerhetsprofilen för palivizumab.

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

Rapportering av misstänkta biverkningar:

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

I kliniska studier fick tre barn en dos som översteg 15 mg/kg. Dosen i dessa fall var 20,25 mg/kg, 21,1 mg/kg och 22,27 mg/kg. I inget av fallen kunde några medicinska konsekvenser identifieras.

Från erfarenhet efter marknadsföring har överdosering med doser upp till 85 mg/kg rapporterats och i vissa fall har biverkningsrapporteringen inte skiljt sig från den observerade biverkningsprofilen för

doseringen 15 mg/kg (se avsnitt 4.8). Vid överdosering rekommenderas övervakning av patienten för att kunna upptäcka eventuella tecken eller symtom på biverkningar och vid behov ska lämplig symtomatisk behandling påbörjas omedelbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsera och immunglobuliner, antivirala monoklonala antikroppar, ATC kod: J06BD01

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

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

In-vitro studier av antiviral aktivitet

Palivizumabs antivirala aktivitet har utvärderats i en mikroneutraliserings-analys där ökade koncentrationer av antikroppar inkuberades med RSV innan man tillsatte de mänskliga epitelcellerna HEp-2. RSV-antigen mättes med enzymkopplad immunadsorberande analys (ELISA) efter att ha inkuberats under 4-5 dagar. Neutraliseringstitratet (50 % effektiv koncentration [EC₅₀]) är uttryckt som den antikroppkoncentration som krävs för att reducera förekomsten av RSV-antigen med 50 %, jämfört med obehandlade virusinfekterade celler. Palivizumab uppvisade medianer av EC₅₀-värden på 0,65 µg/ml (medelvärde [standardavvikelse] = 0,75 [0,53] µg/ml; n=69, spridning 0,07-2,89 µg/ml) respektive 0,28 µg/ml (medelvärde [standardavvikelse] = 0,35 [0,23] µg/ml; n=35, spridning 0,03-0,88 µg/ml) mot kliniska RSV A- och RSV B-isolat. Majoriteten av kliniska RSV-isolat som testats (n=96) insamlades från patienter i USA.

Resistens

Palivizumab binder till ett mycket konservativt ställe på det extracellulära området av det mogna RSV F-proteinet, kallat antigen-ställe II eller antigen-ställe A, vilket omfattar aminosyror 262 till 275. I en genotypanalys av 126 kliniska isolat från 123 barn som ej svarade på immunoprophylax, hade alla de mutanta RSV som uppvisade resistens mot palivizumab (n=8) aminosyraförändringar inom detta område på F-proteinet.

Inga kända polymorfa eller icke-polymorfa sekvensändringar utanför antigen-ställe A på RSV F-proteinet har visat på RSV-resistens mot palivizumabneutralisering. Åtminstone en av de palivizumab-resistensassocierade substitutionerna, N262D, K272E/Q eller S275F/L identifierades i de 8 kliniska RSV-isolaten, vilket resulterade i en kombinerad resistensassocierad mutationsfrekvens på 6,3 % hos dessa patienter. En genomgång av kliniska observationer visade inte på något samband mellan antigen-ställe A-sekvensändringar och allvarlighetsgrad av RSV-sjukdom hos barn som fick palivizumab-immunoprophylax och som utvecklade RSV-orsakad nedre luftvägsinfektion. Analyser av 254 kliniska RSV-isolat insamlade från immunoprophylax-naïva patienter visade palivizumab-resistensassocierade substitutioner i 2 (1 med N262D och 1 med S275F), vilket resulterade i en resistensassocierad mutationsfrekvens på 0,79 %.

Immunogenicitet

Antikroppar mot palivizumab observerades hos cirka 1 % av patienterna i IMPact-RSV studien under första behandlingsperioden. Antikropparna var av övergående natur, låg titer och försvann trots fortsatt användning (första och andra säsongen) och kunde inte detekteras hos 55 av 56 spädbarn under andra säsongen (inklusive 2 med påvisbara titrar under första säsongen). Immunogenicitet studerades inte i den kongenitala hjärtsjukdomsstudien. Antikroppar mot palivizumab utvärderades i ytterligare fyra studier hos 4 337 patienter (barn födda vid vecka 35 eller tidigare och 6 månader gamla eller yngre, eller 24 månader gamla eller yngre med bronkopulmonär dysplasi, eller med hemodynamisk

signifikant kongenital hjärtsjukdom inkluderades i dessa studier) och observerades hos 0 % – 1,5 % av patienterna vid olika studietidpunkter. Det fanns ingen observerad relation mellan närvaron av antikroppen och biverkningar. Därför verkar antikroppssvaret mot palivizumab (Anti Drug Anti body, ADA) vara utan klinisk relevans.

Studier med frystorkad formulering av palivizumab

I en placebo-kontrollerad studie på RSV-profylax på (IMPact-RSV studien) 1 502 högriskbarn (1002 Synagis; 500 placebo), reducerade 5 månatliga doser (15 mg/kg) incidensen av RSV-relaterad sjukhusvistelse med 55 % ($p < 0,001$). I placebogrupperna var den RSV-relaterade sjukhusinläggningsfrekvensen 10,6 %. På basis av detta beräknas den absoluta riskreduktionen till 5,8 % vilket betyder att 17 patienter behöver behandling för att förhindra att en patient behöver läggas in på sjukhus. Svårighetsgraden av RSV-sjukdomen hos barn, som lagts in på sjukhus trots att de fått palivizumab profylaktiskt, beräknat som antalet dagar på intensivvårdsavdelning per 100 barn och antalet dagar med mekanisk ventilation per 100 barn påverkades inte.

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

I en öppen prospektiv klinisk studie utvärderades farmakokinetik och immunogenicitet efter 6 administrerade doser under en RSV säsong. Farmakokinetiska data indikerade att adekvata medelkoncentrationer av palivizumab uppnåddes hos alla 14 barn för vilka data om lägsta serumkoncentrationer 30 dagar efter den sjätte dosen fanns tillgängliga (se avsnitt 5.2). Inga signifikanta ökningarna av antipalivizumab-antikroppstiter observerades hos dessa 14 deltagare. Övergående, låga nivåer av antipalivizumab-antikroppar observerades hos ett barn efter den andra dosen av palivizumab, men dessa sjönk till omätbara nivåer vid den femte och sjunde dosen.

I en placebo-kontrollerad studie med 1287 patienter ≤ 24 månaders ålder med hemodynamiskt signifikant kongenital hjärtsjukdom (639 Synagis; 648 placebo), så minskade 5 månatliga doser med 15 mg/kg SYNAGIS frekvensen av sjukhusvister orsakade av RSV med 45 % ($p = 0,003$) (kongenital hjärtsjukdomsstudie). Grupperna var jämnt fördelade mellan cyanotiska och acyanotiska patienter. 9,7 % i placebogrupperna och 5,3 % i Synagisgruppen fick läggas in på grund av RSV. Sekundära effektvariabler visade signifikant minskning i Synagisgruppen i jämförelse med placebo när det gäller totalt antal dagar av sjukhusvistelse (56 % minskning, $p = 0,003$) och totala antal RSV dagar med ökad syretillförsel (73 % minskning, $p = 0,014$) per 100 barn.

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

Studier med flytande formulering av palivizumab

Två kliniska studier utfördes för att direkt jämföra injektionsvätskan och den frystorkade formuleringen av palivizumab. I den första studien med 153 prematura barn fick alla båda formuleringarna i olika ordning. I den andra studien fick 211 och 202 prematura barn eller barn med kronisk lungsjukdom injektionsvätskan av palivizumab respektive frystorkad palivizumab. I ytterligare två studier användes injektionsvätskan av palivizumab som en aktiv kontroll (3 918 pediatrika patienter) för att utvärdera en monoklonal antikropp för profylax mot allvarlig RSV-sjukdom hos prematura eller barn med bronkopulmonell dysplasi eller hemodynamiskt signifikant kongenital

hjärtssjukdom (se nedan för detaljer om dessa studier). Frekvensen och mönstren för biverkningar, studieavbrott till följd av biverkningar och antalet rapporterade dödsfall i dessa kliniska studier var likvärdiga med vad som observerats under det kliniska utvecklingsprogrammet för den frystorkade formuleringen. Inga dödsfall ansågs vara relaterade till administreringen av palivizumab och inga nya biverkningar identifierades under dessa studier.

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Frystorkad formulering av palivizumab

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

I den öppna prospektiva studien som utvärderade farmakokinetik vid administrering av 6 månatliga intramuskulära doser av 15 mg/kg palivizumab var genomsnittliga lägsta serumkoncentrationer cirka 40 µg/ml 30 dagar efter första dosen, 120 µg/ml 30 dagar efter fjärde dosen och 140 µg/ml 30 dagar efter sjätte dosen.

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

Flytande formulering av palivizumab

Farmakokinetiken och säkerheten för palivizumab flytande och frystorkad formulering, efter intramuskulär administrering 15 mg/kg, jämfördes i en cross-over studie med 153 spädbarn 6 månader

gamla eller yngre med en prematur historik (födda vecka 35 eller tidigare). Resultaten av denna studie indikerar att serumkoncentrationen av palivizumab var likartade mellan den flytande och frystorkade formuleringen vilket visade bioekvivalens mellan de två formuleringarna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Histidin

Glycin

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

En injektionsflaska per förpackning.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Späd inte denna produkt.

Skaka inte flaskan.

Båda injektionsflaskorna (0,5 ml och 1 ml) är överfyllda så att 50 mg respektive 100 mg kan dras upp. Vid administrering, avlägsna locket från injektionsflaskan och rengör gummiproppen med 70 % etanol eller liknande. För in nålen i injektionsflaskan och dra upp lämplig mängd lösning i sprutan.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13 augusti.1999
Datum för den senaste förnyelsen: 27 juli 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN
(SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH
TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

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

- **Riskhanteringsplan**

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong injektionsflaska 0,5 ml

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Synagis 50 mg/0,5 ml injektionsvätska, lösning
palivizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En 0,5 ml injektionsflaska innehåller 50 mg palivizumab. Koncentration 100 mg/ml injektionsvätska, lösning.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också histidin, glycin och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
50 mg/0,5 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Får inte skakas.

Intramuskulär användning.

Injektionsflaska för engångsbruk.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

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

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/117/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong injektionsflaska 1 ml

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Synagis 100 mg/1 ml injektionsvätska, lösning
palivizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En 1 ml injektionsflaska innehåller 100 mg palivizumab. Koncentration 100 mg/ml injektionsvätska, lösning.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också histidin, glycin och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
100 mg/1 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Får inte skakas.

Intramuskulär användning.

Injektionsflaska för engångsbruk.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

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

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/117/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Etikett för injektionsflaska 0,5 ml

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Synagis 50 mg/0,5 ml injektionsvätska, lösning.
palivizumab
I.M.

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

100 mg/ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Etikett för injektionsflaska 1 ml

1. LÄKEMEDELET NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Synagis 100 mg/1 ml injektionsvätska, lösning.
palivizumab
I.M.

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

100 mg/ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Synagis 50 mg/0,5 ml injektionsvätska, lösning

Synagis 100 mg/1 ml injektionsvätska, lösning

Aktiv substans: palivizumab

Läs noga igenom denna bipacksedel innan ditt barn får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig och ditt barn.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.
- Om någon av biverkningarna blir värre eller om du märker att ditt barn har några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Synagis är och vad det används för

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

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

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

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

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

Ditt barn bör inte använda Synagis

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

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

Varningar och försiktighet

Var särskilt försiktig med Synagis

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

Andra läkemedel och Synagis:

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

3. Hur kommer ditt barn att få Synagis

Hur ofta kommer mitt barn att få Synagis?

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

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

Hur kommer Synagis att ges till mitt barn?

Synagis kommer att ges via injektion i en muskel, som regel på lårets utsida.

Vad ska jag göra om barnet missar en injektion med Synagis?

Om barnet missar en injektion, bör du kontakta din läkare så snart som möjligt. Varje Synagis-injektion är verksamt i ca en månad, varefter nästa injektion måste ges.

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

4. Eventuella biverkningar

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

Synagis kan orsaka allvarliga biverkningar som inkluderar:

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

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

Ytterligare biverkningar

Mycket vanliga (förekommer hos minst 1 av 10 användare)

- utslag
- feber

Vanliga (förekommer hos 1 till 10 av 100 användare)

- smärta, rodnad eller svullnad på injektionsstället
- andningspauser eller andra andningsproblem

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

- krampanfall
- nässelutslag

Rapportering av biverkningar

Om ditt barn får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Synagis ska förvaras

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

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

Synagis utseende och förpackningsstorlekar

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

En injektionsflaska per förpackning.

Innehavare av godkännande för försäljning

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tillverkare

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

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

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 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

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

Följande uppgifter är uteslutande för läkare och hälsovårdspersonal:

Bruksanvisning

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Pavilizumab får inte blandas med andra läkemedel eller spädningsvätskor.

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

Späd inte denna produkt.

Skaka inte flaskan.

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

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

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

Vid användning av palivizumab 100 mg/1 ml är volymen (uttryckt i ml) av palivizumab som ska ges en gång i månaden = [patientvikt i kg] multiplicerat med 0,15.

Till exempel för ett barn som väger 3 kg beräknas följande:
 $(3 \times 0,15) \text{ ml} = 0,45 \text{ ml}$ palivizumab per månad.