

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Synagis 100 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Palivizumab*. Dies entspricht 100 mg/ml Palivizumab nach Zubereitung gemäß Anweisung.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Das Pulver ist eine weiße bis cremefarbige Substanz.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

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

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

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

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

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

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

Die meiste Erfahrung mit Palivizumab, einschließlich der klinischen Phase-III-Zulassungsstudie, wurde mit 5 Injektionen während einer Saison gesammelt (siehe Abschnitt 5.1). Es stehen nur begrenzt Daten für mehr als 5 Dosen zur Verfügung (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1), folglich ist der Nutzen hinsichtlich des Schutzes über 5 Dosen hinaus nicht gesichert.

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

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

Art der Anwendung

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

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

Zur Sicherstellung des richtigen Volumens bei der Zubereitung von Synagis siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

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

Die Wirksamkeit von Palivizumab in einem zweiten Behandlungszyklus während einer darauffolgenden RSV-Saison wurde nicht

formell in einer Studie mit dieser Zielsetzung untersucht.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

Nicht zutreffend.

4.8 NebenwirkungenZusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Nebenwirkungstabelle

Nebenwirkungen, sowohl klinische als auch Laborwertveränderungen, sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt. Diese

Nebenwirkungen sind nach Systemorgan-
klassen und ihrer Häufigkeit (sehr häufig
≥ 1/10; häufig ≥ 1/100 bis < 1/10; ge-
legentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100; selten
≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) in Studien, die
bei Frühgeborenen und an bronchopulmo-
naler Dysplasie erkrankten Kindern oder bei
Kindern mit angeborenen Herzfehlern durch-
geführt wurden, gegliedert.

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

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

Siehe Tabelle unten

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkun- gen

Erfahrungen nach Markteinführung

Es wurden nach Markteinführung gemeldete
schwerwiegende spontane Nebenwirkun-
gen während der Behandlung mit Palivizu-
mab zwischen 1998 und 2002, dies deckt
vier RSV-Saisons ab, ausgewertet. Insgesamt
wurden 1.291 schwerwiegende Berich-
te übermittelt, bei denen Palivizumab wie
indiziert verabreicht wurde und die Therapie-
dauer innerhalb einer Saison lag. Neben-
wirkungen traten nach der sechsten oder
weiteren Dosen bei nur 22 dieser Berichte
auf (15 nach der sechsten Dosis, 6 nach der
siebten Dosis und 1 nach der achten Dosis).
Diese Nebenwirkungen waren ähnlicher Art
wie jene nach den ersten 5 Dosen.

Das Palivizumab-Therapieschema und die
Nebenwirkungen wurden bei nahezu 20.000
Kleinkindern, die durch ein „Patienten
Compliance Register“ zwischen 1998 und

2000 erfasst wurden, überwacht. 1.250 er-
fasste Kleinkinder dieser Gruppe erhielten
6 Injektionen, 183 Kleinkinder erhielten 7 In-
jektionen und 27 Kleinkinder erhielten 8 oder
9 Injektionen. Die bei den Patienten nach der
sechsten oder weiteren Dosen beobachte-
ten Nebenwirkungen waren in Art und Häu-
figkeit ähnlich wie die Nebenwirkungen nach
den ersten 5 Dosen.

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkun- gen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwir-
kungen nach der Zulassung ist von großer
Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-
liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Ver-
hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von
Gesundheitsberufen sind aufgefordert, je-
den Verdachtsfall einer Nebenwirkung über
das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Deutschland

Bundesinstitut für Impfstoffe und
biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: + 49 6103 77 0
Fax: + 49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

4.9 Überdosierung

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

Nach dem Inverkehrbringen wurden Über-
dosierungen von bis zu 85 mg/kg KG be-
richtet. Die in manchen Fällen berichteten
Nebenwirkungen haben sich nicht von de-

nen unterschieden, die unter 15 mg/kg KG
beobachtet wurden (siehe Abschnitt 4.8).
Im Fall einer Überdosierung wird empfohlen,
den Patienten auf Anzeichen oder Sympto-
me von Nebenwirkungen zu beobachten
und eine entsprechende symptomatische
Behandlung sofort einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGEN- SCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Immunsera und Immunglobuline, Spezifische
Immunglobuline
ATC-Code: J06BB16

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

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

In-vitro-Studien der antiviralen Aktivität

Die antivirale Aktivität von Palivizumab wur-
de mittels eines Mikroneutralisations-As-
says untersucht, bei dem zunächst anstei-
gende Antikörperkonzentrationen mit RSV
inkubiert und dann humane Epithelzellen
(HEp-2) zugefügt wurden.

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

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

Resistenz

Palivizumab bindet an eine hochkonser-
vierte Region der extrazellulären Domäne
des reifen RSV-F-Proteins, die als Epitop II
oder Epitop A bezeichnet wird und die Ami-
nosäuren 262 bis 275 umfasst.

Bei einer Genotypen-Analyse 126 klinischer
Isolate von 123 Kindern, bei denen die Im-
munprophylaxe versagt hatte, konnte ge-
zeigt werden, dass alle RSV-Mutanten, die
eine Resistenz gegen Palivizumab gezeigt
hatten (n = 8), Änderungen der Aminosäu-
ren in diesem Bereich des F-Proteins auf-
wiesen. Für keine bekannten polymorphen
oder nicht-polymorphen Variationen der
Sequenz außerhalb des Epitops A des

Bei Kindern aufgetretene Nebenwirkungen aus klinischen Studien* und aus Meldun- gen nach Markteinführung

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Thrombozytopenie [#]
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Anaphylaxie, anaphylaktischer Schock (in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang) [#]
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Krampfanfälle [#]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Apnoe [#]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig Gelegentlich	Hautausschlag Urtikaria [#]
Allgemeine Erkrankungen und Be- schwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig Häufig	Pyrexie Reaktionen an der Injektionsstelle

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

[#] Diese Nebenwirkungen wurden im Rahmen von Beobachtungen nach Markteinführung iden-
tifiziert.

RSV-F-Proteins konnte gezeigt werden, dass sie zu gegen die Neutralisation durch Palivizumab resistenten RS-Viren führen. Bei diesen 8 klinischen RSV-Isolaten wurde mindestens eine der mit einer Palivizumab-Resistenz assoziierten Substitutionen, N262D, K272E/Q oder S275F/L, nachgewiesen; das ergibt eine mit Resistenzen assoziierte Mutationsrate von 6,3 % bei diesen Patienten.

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

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

Immunogenität

Im Verlauf der ersten Behandlung konnten Antikörper gegen Palivizumab in annähernd 1 % der Patienten in der Impact-RSV-Studie nachgewiesen werden. Die in geringem Ausmaß vorhandenen Antikörper waren nur vorübergehend vorhanden und verschwanden trotz fortgesetzter Behandlung mit Palivizumab (1. und 2. Saison), so dass sie während der zweiten Saison bei 55 von 56 Kindern nicht mehr nachgewiesen werden konnten, obwohl 2 Kinder während der ersten Saison einen positiven Befund hatten. In der Studie zu angeborenen Herzfehlern wurde die Immunogenität nicht untersucht. Antikörper gegen Palivizumab wurden in vier weiteren Studien mit insgesamt 4337 Patienten untersucht. In diesen Studien waren Kinder, die in der 35. Schwangerschaftswoche oder früher geboren und zu Beginn der RSV-Saison bis zu sechs Monate alt waren, Kinder mit einem Alter von bis zu 24 Monaten mit bronchopulmonaler Dysplasie oder solche mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern, eingeschlossen. Bei 0 % bis 1,5 % der Patienten wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Studien Antikörper gegen Palivizumab festgestellt. Es wurde kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Antikörpern und dem Auftreten von Nebenwirkungen beobachtet. Deshalb scheint die Bildung von menschlichen Antikörpern keine klinische Relevanz zu besitzen.

Studien mit Palivizumab-Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

In einer placebokontrollierten Studie zur Prophylaxe der RSV-Erkrankung (Impact-RSV-Studie) bei 1.502 Kindern mit erhöhtem Infektionsrisiko (1.002 Synagis; 500 Placebo) führten 5 monatliche Dosen von 15 mg Palivizumab/kg KG in 55 % der Fälle ($p < 0,001$) zu einer Reduzierung der RSV-bedingten Krankenhausaufnahmen. In der Placebo-Gruppe betrug die RSV-Hospitalisierungsrate 10,6 %. Auf der Basis dieser Daten beträgt die absolute Risikoreduzierung 5,8 %, woraus folgt, dass 17 Kinder behandelt werden müssen, um eine Krankenhausaufnahme zu vermeiden. Die Schwere der RSV-Erkrankung bei hospitalisierten

Kindern bezogen auf den Aufenthalt (Tage) auf der Intensivstation pro 100 Kinder und Tage unter künstlicher Beatmung pro 100 Kinder wurde durch die Prophylaxe mit Palivizumab nicht beeinflusst.

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

In einer offenen prospektiven Studie zur Beurteilung der Pharmakokinetik, der Sicherheit und der Immunogenität nach Verabreichung von 7 Dosen Palivizumab während einer RSV-Saison zeigten die pharmakokinetischen Daten, dass bei allen 18 erfassten Kindern ausreichende mittlere Palivizumabspiegel erreicht wurden. Vorübergehend wurden bei einem Kind, nach der zweiten Dosis Palivizumab, niedrige Spiegel von Antipalivizumab-Antikörpern beobachtet, die nach der fünften und siebenten Dosis unter die Nachweisgrenze absanken.

In einer placebokontrollierten Studie mit 1.287 Patienten im Alter von ≤ 24 Monaten mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern (639 Synagis; 648 Placebo) reduzierte eine monatliche Dosis von 15 mg/kg KG Synagis über 5 Monate die Inzidenz der RSV-bedingten Krankenhausaufnahmen um 45 % ($p = 0,003$). Die Gruppen waren hinsichtlich der zyanotischen und azyanotischen Patienten ausgeglichen. Die RSV-Hospitalisierungsrate lag bei 9,7 % in der Placebo-Gruppe und 5,3 % in der Synagis-Gruppe. Sekundäre Endpunkte der Wirksamkeit zeigten eine signifikante Reduzierung in der Synagis-Gruppe verglichen mit Placebo hinsichtlich der Gesamtzahl der Tage eines RSV-bedingten Krankenhausaufenthaltes (56 % Reduzierung, $p = 0,003$) und der Gesamtzahl der RSV-Tage mit einem erhöhten zusätzlichen Sauerstoffbedarf (73 % Reduzierung, $p = 0,014$) pro 100 Kinder.

Eine retrospektive Beobachtungsstudie wurde an Kindern mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern durchgeführt, in der hinsichtlich des Auftretens primärer schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (PSAEs: Infektion, Arrhythmie und Tod) Kinder verglichen wurden, die mit Palivizumab behandelt wurden (1009) und solchen, die keine Palivizumab-Prophylaxe erhielten (1009).

Die Kinder wurden nach Alter, Art der Herzschädigung und vorausgegangenen korrekiven Herzoperationen eingeteilt. Die Inzidenz schwerwiegender Arrhythmien und Tod war gleich bei prophylaktisch behandelten bzw. nicht behandelten Kindern. Die Inzidenz schwerwiegender Infektionen war

bei Kindern mit Prophylaxe geringer verglichen mit denjenigen, die keine Prophylaxe erhielten.

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

Studien mit Palivizumab-gebrauchsfertiger-Injektionslösung

Es wurden zwei klinische Studien durchgeführt, um die beiden Formulierungen von Palivizumab (Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und gebrauchsfertige Injektionslösung) direkt zu vergleichen. In der ersten Studie erhielten alle 153 Frühgeborenen beide Formulierungen in unterschiedlicher Reihenfolge. In der zweiten Studie erhielten 211 Frühgeborene oder Kinder mit chronischen Lungenerkrankungen die fertige Injektionslösung von Palivizumab, 202 Frühgeborene oder Kinder mit chronischen Lungenerkrankungen die Palivizumab-Pulver-Formulierung. In zwei zusätzlichen Studien zur Evaluierung eines Prüfpräparats eines monoklonalen Antikörpers zur Prophylaxe von schwerwiegenden RSV-Erkrankungen bei Frühgeborenen oder Kindern mit bronchopulmonaler Dysplasie oder hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern (weitere Details siehe weiter unten), wurde die fertige Injektionslösung als aktive Kontrolle verwendet (3918 pädiatrische Probanden). Gesamtrate und Profil der Nebenwirkungen, Abbrüche der Studien wegen Nebenwirkungen, sowie die Anzahl von Todesfällen, die während dieser Studien berichtet wurden, haben denen entsprochen, die während des klinischen Entwicklungsprogramms der Pulver-Formulierung beobachtet wurden. Bei keinem der Todesfälle konnte ein Zusammenhang zu Palivizumab hergestellt werden. Es wurden keine neuen Nebenwirkungen in diesen Studien identifiziert.

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

Diese Studie, die in 347 Zentren in Nordamerika, in der EU und in 10 weiteren Ländern durchgeführt wurde, untersuchte Patienten im Alter von bis zu 24 Monaten mit CLDP und Frühgeborene (in der 35. Schwangerschaftswoche oder früher geboren), die bei Eintritt in die Studie nicht älter als 6 Monate waren. Patienten mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern waren von der Teilnahme an dieser Studie ausgeschlossen und wurden in einer separaten Studie untersucht.

In dieser Studie wurden die Patienten randomisiert und erhielten 5 monatliche Injektionen Palivizumab-fertige-Injektionslösung von 15 mg/kg KG ($N = 3306$) als aktive Kontrolle eines Prüfpräparats eines monoklonalen Antikörpers ($N = 3329$). Die Probanden wurden 150 Tage lang bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit beobachtet. 98 % aller Probanden, die Palivizumab verabreicht bekamen, haben die Studie abgeschlossen und 97 % erhielten alle fünf Injek-

tionen. Primärer Endpunkt war die Häufigkeit von RSV-bedingten Krankenhausaufnahmen. Zu RSV-bedingter Hospitalisierung kam es bei 62 von 3306 (1,9 %) Patienten in der Palivizumab-Gruppe. Die RSV-bedingte Hospitalisierungsrate, die bei Patienten beobachtet wurde, die mit Diagnose CLDP teilgenommen haben, lag bei 28/723 (3,9 %), bei frühgeborenen Patienten ohne CLDP bei 34/2583 (1,3 %).

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Palivizumab-Pulver-Formulierung

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:
Histidin
Glycin
Mannitol (E 421)

Lösungsmittel:
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf, außer mit sterilem Wasser für Injektionszwecke, nicht mit anderen Arzneimitteln oder Lösungsmitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

Das Arzneimittel sollte sofort nach Zubereitung verwendet werden. Dessen ungeachtet wurde die Anbruchstabilität für 3 Stunden bei 20–24 °C belegt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

100 mg Pulver in einer 10-ml-Durchstechflasche (Glastyp I) mit Butyl-Gummi-Stopfen und Hochklappversiegelung aus Aluminium.

1 ml Wasser für Injektionszwecke in einer Ampulle (Glastyp I).

Packungsgröße: 1.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die 100-mg-Durchstechflasche enthält eine Überfüllung, um die Entnahme von 100 mg nach Rekonstitution gemäß den unten stehenden Angaben sicherzustellen.

Für die Rekonstitution entfernen Sie den oberen Teil des Deckels der Durchstechflasche und reinigen den Gummistopfen mit 70%igem Ethanol oder etwas Gleichwertigem.

1,0 ml Wasser für Injektionszwecke sollte langsam entlang der inneren Wand der

Durchstechflasche injiziert werden, um die Bildung von Schaum zu vermindern. Nachdem das Wasser injiziert wurde, die Durchstechflasche leicht schräg halten und langsam 30 Sekunden lang leicht schwenken. Nicht schütteln. Die zubereitete Palivizumab-Injektionslösung sollte, bis die Lösung klar ist, bei Raumtemperatur mindestens 20 Minuten stehen.

Die Palivizumab-Lösung enthält keine Konservierungsmittel. Daher muss die Injektionslösung innerhalb von 3 Stunden nach der Zubereitung verabreicht werden.

Die nach Vorschrift zubereitete Injektionslösung enthält eine Konzentration von 100 mg/ml.

Die zubereitete Lösung ist klar bis leicht opaleszent.

Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den örtlichen Vorschriften zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbbVie Ltd
M Maidenhead
SL6 4UB
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/117/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
13. August 1999
Datum der letzten Verlängerung:
13. August 2009

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2015

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt