

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Synagis Injektionslösung enthält 100 mg Palivizumab*.

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

Jede 1-ml-Durchstechflasche enthält 100 mg Palivizumab.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Die Lösung ist klar oder leicht opaleszent.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

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

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

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

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

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

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

Art der Anwendung

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

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

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

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

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

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Nebenwirkungstabelle

Nebenwirkungen, sowohl klinische als auch Laborwertveränderungen, sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt. Diese Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und ihrer Häufigkeit (sehr häufig $\geq 1/10$; häufig $\geq 1/100$ bis $< 1/10$; gelegentlich $\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$; selten $\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$) in Studien, die bei Frühgeborenen und an bronchopulmonaler Dysplasie erkrankten Kindern oder bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern durchgeführt wurden, gegliedert. Die aufgrund von Beobachtungen nach Markteinführung identifizierten Nebenwirkungen wurden freiwillig aus einer Patientenpopulation unbekannter Größe gemeldet; es ist nicht immer möglich, ihre Häufigkeit verlässlich zu schätzen oder einen kausalen Zusammenhang mit der Anwendung von Palivizumab herzustellen.

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

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

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

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erfahrungen nach Markteinführung

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

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das 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, Webseite: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Rahmen von klinischen Studien erhielten drei Kinder eine Dosis, die über der von 15 mg Palivizumab/kg KG lag. Die verabreichten Dosen 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 Überdosierungen von bis zu 85 mg/kg KG berichtet. Die in manchen Fällen berichteten Nebenwirkungen haben sich nicht von denen unterschieden, die unter 15 mg/kg KG beobachtet wurden (siehe Abschnitt 4.8).

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

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

In-vitro-Studien der antiviralen Aktivität

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

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

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

Resistenz

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

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

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

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

Immunogenität

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

Studien mit Palivizumab-Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

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

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

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

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

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

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

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

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

Studien mit Palivizumab-gebrauchsfertiger-Injektionslösung

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

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

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

In dieser Studie wurden die Patienten randomisiert und erhielten 5 monatliche Injektionen Palivizumab-fertige-Injektionslösung von 15 mg/kg KG ($N = 3\,306$) als aktive Kontrolle eines Prüfpräparats eines monoklonalen Antikörpers ($N = 3\,329$). Die Probanden wurden 150 Tage lang bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit beobachtet. 98 % aller Probanden, die Palivizumab verabreicht bekamen, haben die Studie abgeschlossen und 97 % erhielten alle fünf Injektionen. Primärer Endpunkt war die Häufigkeit von RSV-bedingten Krankenhausaufnahmen. Zu RSV-bedingter Hospitalisierung kam es bei 62 von 3 306 (1,9 %) Patienten in der Palivizumab-Gruppe. Die RSV-bedingte Hospitalisierungsrate, die bei Patienten beobachtet wurde, die mit Diagnose CLDP teilgenommen haben, lag bei 28/723 (3,9 %), bei frühgeborenen Patienten ohne CLDP bei 34/2 583 (1,3 %).

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Palivizumab-Pulver-Formulierung

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

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

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

Palivizumab-gebrauchsfertige-Injektionslösung

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Glycin
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packungsgröße: 1.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verdünnen.

Nicht schütteln.

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

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

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje

Schweden

7.a Parallel vertrieben und umgepackt:

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. August 1999
Datum der letzten Verlängerung: 27. Juli 2009

10. STAND DER INFORMATION
September 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG
Verschreibungspflichtig

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