

## 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.

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

Die 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,

#### Art und Dauer der Anwendung

##### Empfohlene 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. Wenn möglich, sollte die erste Dosis vor Beginn der RSV-Saison verabreicht werden, die nachfolgenden Dosen monatlich während der RSV-Saison.

Die meiste Erfahrung, einschließlich der klinischen Phase-III-Zulassungsstudie, mit Palivizumab 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 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 monatlich in einer Dosis von 15 mg Palivizumab/kg KG intramuskulär verabreicht; vorzugsweise in die anterolaterale Seite des Oberschenkels. Auf Grund des Risikos einer Schädigung des Ischiassnervs 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.

Informationen über die Zubereitung von SYNAGIS siehe Abschnitt 6.6.

### 4.3 Gegenanzeigen

Bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1) oder gegen andere humanisierte monoklonale Antikörper.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Über allergische Reaktionen, einschließlich sehr seltener Fälle von Anaphylaxie, nach der Verabreichung von Palivizumab wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Es sollten Medikamente zur sofortigen Behandlung von schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, nach der Verabreichung von Palivizumab vorhanden 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.

Wie alle intramuskulären Injektionen sollte auch Palivizumab 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

Studien, um Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu untersuchen, wurden nicht durchgeführt. Jedoch wurden bisher auch keine Wechselwirkungen beschrieben. In der Phase-III-IMPACT-RSV-Studie bei Frühgeborenen und an bronchopulmonaler Dysplasie erkrankten Kindern wurde 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, und es wurde keine Zunahme der Nebenwirkungen beobachtet.

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

## 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

Nicht zutreffend.

## 4.8 Nebenwirkungen

In den pädiatrischen Studien zur Prophylaxe traten sowohl in den Placebo- als auch in den Palivizumab-Gruppen vergleichbare Nebenwirkungen auf. Die meisten beobachteten Nebenwirkungen waren vorübergehend und nur leicht bis mittelschwer.

Nebenwirkungen, sowohl klinische als auch Laborwertveränderungen, die zumindest in einem möglichen kausalen Zusammenhang mit Palivizumab stehen, sind in den nachfolgenden Tabellen aufgeführt. Diese Nebenwirkungen sind nach der Organ-System-Klassifizierung und ihrer Häufigkeit (häufig  $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ; gelegentlich  $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ) in Studien, die bei Frühgeborenen und an bronchopulmonaler Dysplasie erkrankten Kindern oder bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern durchgeführt wurden (Tabellen 1 und 2), gegliedert. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Virale Infektionen der oberen Atemwege
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Leukopenie
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Nervosität

Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums	Gelegentlich	Keuchen Rhinitis Husten
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	Häufig Gelegentlich	Diarrhoe Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes	Gelegentlich	Exanthem
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort	Häufig Gelegentlich	Fieber Reaktionen an der Injektions- stelle Schmerzen
Unter- suchungen	Gelegentlich	Erhöhung der AST Erhöhung der ALT Veränderungen beim Leber- funktionstest

Weder beim Kind-Kind-Vergleich noch bei der Einteilung der Kinder in Untergruppen (nach klinischen Gesichtspunkten, Geschlecht, Alter, Schwangerschaftswoche, Herkunftsland, ethnischen Unterschieden) oder bei Senkung der Serum-Palivizumab- konzentration auf ein Viertel konnten medi- zinisch relevante Unterschiede in den Pro- phylaxe-Studien bei Frühgeborenen und an bronchopulmonaler Dysplasie erkrank- ten Kindern beobachtet werden. Im Sicher- heitsprofil konnten zwischen Kindern mit latenter RSV-Infektion und Kindern, die we- gen RSV hospitalisiert waren, keine signifi- kanten Unterschiede beobachtet werden. Ein Abbruch der Palivizumab-Prophylaxe aufgrund von Nebenwirkungen war selten (0,2%). Todesfälle waren nicht arzneimittel- bedingt und traten in den Placebo- und Palivizumab-Gruppen mit gleicher Häufigkeit auf.

Tabelle 2  
Nebenwirkungen in der klinischen Studie zur Prophylaxe bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Gastroenteritis Infektionen der oberen Atem- wege
Psychische Erkrankungen	Gelegentlich	Nervosität
Erkrankungen des Nerven- systems	Gelegentlich	Somnolenz Hyperkinesie
Gefäß- erkrankungen	Gelegentlich	Hämorrhagie
Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums	Gelegentlich	Rhinitis
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	Gelegentlich	Erbrechen Diarrhoe Obstipation

Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes	Gelegentlich	Exanthem Ekzem
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort	Häufig Gelegentlich	Fieber Reaktionen an der Injektions- stelle Astenie

In der Studie zu angeborenen Herzfehlern wurden keine medizinisch relevanten Unter- schiede bei den unerwünschten Arzneimit- telwirkungen hinsichtlich des Körpersys- tems oder der klinischen Kategorie bei der Auswertung in den Untergruppen der Kinder festgestellt. Die Inzidenz von schwerwiegen- den Ereignissen war in der Palivizumab- Gruppe, verglichen mit der Placebo-Gruppe, signifikant niedriger. Im Zusammenhang mit Palivizumab wurden keine schwerwiegen- den Ereignisse berichtet. Die Inzidenzen von Herzoperationen, die als geplant, früher als geplant oder als dringend klassifiziert wurden, waren zwischen den Gruppen aus- geglichen. Mit RSV-Infektionen assoziierte Todesfälle traten bei 2 Patienten in der Palivizumab-Gruppe und bei 4 Patienten in der Placebo-Gruppe auf und standen nicht im Zusammenhang mit dem Arzneimittel.

Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen: Über die folgenden Ereignisse wurde nach dem Inverkehrbringen von Palivizumab be- richtet.

Da diese Ereignisse freiwillig aus einer Pa- tientenpopulation unbekannter Größe ge- meldet wurden, ist es nicht immer möglich, ihre Häufigkeit verlässlich zu schätzen oder einen kausalen Zusammenhang mit der An- wendung von Palivizumab herzustellen.

Erkrankungen des Blutes und des Lymph- systems: Thrombozytopenie  
Erkrankungen des Immunsystems: Anaphy- laxis  
Erkrankungen des Nervensystems: Krämpfe  
Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums: Apnoe  
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes: Urtikaria

Die nach dem Inverkehrbringen berichteten schwerwiegenden spontanen unerwünsch- ten Ereignisse während der Behandlung mit Palivizumab zwischen 1998 und 2002, dies deckt vier RSV-Saisons ab, wurden ausge- wertet. Insgesamt wurden 1.291 schwerwie- gende Berichte bekannt, bei denen Palivi- zumab wie angezeigt verabreicht wurde und die Therapiedauer innerhalb einer Saison lag. Die unerwünschten Ereignisse traten bei nur 22 dieser Berichte (15 nach der sechsten Dosis, 6 nach der siebten Dosis und 1 nach der achten Dosis) nach der sechsten oder weiteren Dosen auf. Diese Ereignisse waren ähnlicher Art wie jene nach den ersten 5 Dosen.

Das Palivizumab-Therapieschema und die unerwünschten Ereignisse wurden bei na- hezu 20.000 Kleinkindern, die durch ein „Patienten Compliance Register“ zwischen 1998 und 2000 erfasst wurden, überwacht. 1250 erfasste Kleinkinder dieser Gruppe erhielten 6 Injektionen, 183 Kleinkinder er- hielten 7 Injektionen und 27 Kleinkinder er-

hielten 8 oder 9 Injektionen. Die bei den Patienten nach der sechsten oder weiteren Dosen beobachteten unerwünschten Ereig- nisse waren in Art und Häufigkeit ähnlich wie die unerwünschten Ereignisse nach den ersten 5 Dosen.

Immunogenes Potential von Palivizumab: 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 ver- schwanden trotz fortgesetzter Behandlung mit Palivizumab (1. und 2. Saison), so dass sie während der zweiten Saison in 55/56 Kindern nicht mehr nachgewiesen werden konnten, obwohl 2 Kinder während der er- sten Saison einen positiven Befund hatten. Deshalb scheint die Bildung menschlicher Antikörper keine klinische Relevanz zu besit- zen. Immunogenität wurde in der Studie zu angeborenen Herzfehlern nicht untersucht.

#### 4.9 Überdosierung

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

Nach dem Inverkehrbringen gemeldete Überdosierungen von bis zu 60 mg/kg KG blieben ohne medizinisch relevante Folgen.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGEN- SCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Spezifi- sche Immunglobuline  
ATC-Code: J06BB16

Palivizumab ist ein humanisierter monoklo- naler IgG<sub>1κ</sub>-Antikörper, der das A-Epitop des Fusionsproteins des Respiratory Syncytial Virus (RSV) bindet. Der humanisierte mono- klonale Antikörper setzt sich aus humanen (95 %) und murinen (5 %) Antikörperse- quenzen zusammen. Er besitzt eine neutra- lisierende 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-Replika- tion.

#### Klinische Studien

In einer placebokontrollierten Studie zur Prophylaxe der RSV-Erkrankung (IMpact- RSV-Studie) bei 1.502 Kindern mit erhöhtem Infektionsrisiko (1.002 SYNAGIS; 500 Place- bo) führten 5 monatliche Dosen von 15 mg Palivizumab/kg KG in 55 % der Fälle (p ≤ 0,001) zu einer Reduzierung der RSV-be- dingten Krankenhausaufnahmen. In der Pla- cebogruppe betrug die RSV-Hospitalisie- rungsrate 10,6 %. Auf der Basis dieser Da- ten beträgt die absolute Risikoreduzierung 5,8 %, woraus folgt, dass 17 Kinder behan- delt werden müssen, um einer Krankenhau- saufnahme vorzubeugen. Die Schwere der RSV-Erkrankung bei hospitalisierten Kin-

dem 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. Einhundertunddrei (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 Placebo-kontrollierten Studie mit 1287 Patienten im Alter von  $\leq 24$  Monaten mit hämodynamisch signifikanten, angeborenen Herzfehlern (639 SYNAGIS; 648 Placebo) reduzierte eine monatliche Dosis von 15 mg/kg SYNAGIS über 5 Monate die Inzidenz der RSV-bedingten Krankenhausaufnahme um 45 % ( $p = 0,003$ ) (angeborene Herzfehler-Studie). 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.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In klinischen Studien mit erwachsenen Probanden zeigte Palivizumab ein, in Bezug auf das Verteilungsvolumen (Durchschnitt 57 ml/kg) und die Halbwertszeit (Durchschnitt 18 Tage), einem humanen IgG<sub>1</sub>-Antikörper ähnliches pharmakologisches Profil. 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 zwei-

ten 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 Serumkonzentrationen ermittelt. Die gemessenen mittleren Werte lagen hierbei 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 kardiopulmonalen 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), Kaninchen (maximale Dosis 50 mg/kg) und Ratten (maximale Dosis 840 mg/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

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

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 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 (2 °C–8 °C) lagern. Nicht einfrieren.  
In der Originalverpackung aufbewahren.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

100 mg Pulver in einer 10-ml-Durchstechflasche (Glastyp I) mit Brombutyl-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

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.

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Abbott Laboratories Ltd  
Abbott House  
Vanwall Business Park  
Vanwall Road  
Maidenhead  
Berkshire  
SL6 4XE  
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

Dezember 2009

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin