



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N°

5642

BUENOS AIRES, 06 AGO 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001470-14-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A. solicita la autorización de nuevos prospectos para la Especialidad Medicinal denominada SYNAGIS/ PALIVIZUMAB, 100 mg, Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE, autorizado por el Certificado N° 47774.

§ Que el prospeto presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición 6077/97.

Que a fojas 78 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación favorable del Departamento de Productos Biológicos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1271/13.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N°

5642

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A. el cambio de prospecto presentado para la especialidad medicinal denominada SYNAGIS/ PALIVIZUMAB, 100 mg, Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE, autorizada por el Certificado N° 47774 y Disposición N° 1242/99, cuyos textos constan a fojas 53-58, 59-64, 65-70, desglosándose las fojas 53-58.

ARTÍCULO 2º.- Sustituyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1242/99 el prospecto autorizado por las fojas 53-58 aprobadas en el artículo 1º.

ARTÍCULO 3º.- Acéptese el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 47774 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTICULO 4º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con el prospecto y Anexo, gírese al Departamento de Registro a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-001470-14-1

DISPOSICIÓN N°

5642

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **5642** a los efectos de su anexo al Certificado de autorización de especialidad medicinal N 47774 y de acuerdo a lo solicitado por ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A. , la modificación de los datos característicos, que figuran al pie, del produjo inscripto en el registro de Especialidades medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Genérico/s: SYNAGIS/ PALIVIZUMAB, 100 mg

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1242/99

Tramitado por expediente N° 1-0047-0000-011909-98-9

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
PROSPECTOS	Anexo de Disposición N° 4154/13	Prospectos de fojas 53-58, 59-64, 65-70, desglosándose los correspondientes a fojas 53-58

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al Certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende, el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 47774 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de.....**06 AGO 2014**.....

Expediente N° 1-0047-0000-001470-14-1

DISPOSICION N°

5642

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

5642


PROYECTO DE PROSPECTO**SYNAGIS****LISTA Nº: A496****PALIVIZUMAB 100 mg/ml**

Anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado (Inyección intramuscular) - Polvo para solución inyectable - Venta bajo receta archivada - Industria Alemana

COMPOSICIÓN

Cada ml de solución reconstituida de SYNAGIS/PALIVIZUMAB contiene: Palivizumab 100 mg; 47 mM de histidina, 3.0 mM de glicina, 5.6 % P/V de manitol.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anticuerpo monoclonal contra el virus sincicial respiratorio.

DESCRIPCIÓN

SYNAGIS/PALIVIZUMAB es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado dirigido a un epítipo en el sitio antigénico A de la proteína de fusión del virus sincicial respiratorio (VSR). Este anticuerpo monoclonal humanizado está compuesto por secuencias de aminoácidos humanos (95%) y murinos (5%). SYNAGIS/PALIVIZUMAB está formado por dos cadenas pesadas y dos livianas, y posee un peso molecular de aproximadamente 148.000 daltons. SYNAGIS/PALIVIZUMAB se suministra como un producto liofilizado estéril para su reconstitución con agua estéril para inyección intramuscular. El aspecto de la solución reconstituida deberá ser claro o levemente opalescente, con un pH de 6.0.

INDICACIONES

SYNAGIS/PALIVIZUMAB está indicado para la prevención de la enfermedad severa del tracto respiratorio inferior provocada por el virus sincicial respiratorio (VSR) en pacientes pediátricos con alto riesgo de contraer la infección. La seguridad y eficacia fueron establecidas en lactantes con displasia bronco-pulmonar, lactantes con una historia de prematuridad (35 ó menos semanas de edad gestacional), y niños con una enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente significativa (CHD).

FARMACOLOGÍA CLÍNICA**Mecanismo de Acción:** SYNAGIS/PALIVIZUMAB presenta una actividad neutralizante e inhibitoria de la fusión frente al VSR. Esta actividad inhibe la replicación del VSR en los ensayos de laboratorio. Si bien se pueden aislar cepas resistentes de VSR en estudios de laboratorio, SYNAGIS/PALIVIZUMAB neutralizó un panel completo de 57 aislados clínicos de VSR. Concentraciones séricas de 40 mcg/ml de SYNAGIS/PALIVIZUMAB demostraron producir una reducción de media del 99% en la replicación pulmonar de VSR en el modelo de rata algodonera. La actividad neutralizante *in vivo* del principio activo en SYNAGIS/PALIVIZUMAB se evaluó en un estudio aleatorizado, controlado contra placebo, llevado a cabo en 35 pacientes pediátricos intubados traquealmente debido a enfermedad por VSR. SYNAGIS/PALIVIZUMAB redujo significativamente la cantidad de VSR en el tracto respiratorio inferior de estos pacientes en comparación con los pacientes control.**Farmacocinética:** En pacientes pediátricos de menos de 24 meses de edad sin cardiopatía congénita, la vida media promedio de SYNAGIS/PALIVIZUMAB fue de 20 días y dosis intramusculares mensuales de 15 mg/kg alcanzaron concentraciones mínimas medias \pm DS de 30 días en suero de 37 ± 21 mcg/ml después de la primera inyección, de 57 ± 41 mcg/ml después de la segunda inyección, de 68 ± 51 mcg/ml después de la tercera inyección y de 72 ± 50 mcg/ml al cabo de la cuarta inyección. Después de la primera y cuarta dosis de SYNAGIS/PALIVIZUMAB, las concentraciones mínimas fueron similares tanto en niños con cardiopatía congénita como en pacientes no cardíacos. En pacientes pediátricos que recibieron SYNAGIS/PALIVIZUMAB en una segunda estación, las concentraciones séricas medias \pm DS después de la primera y de la cuarta inyección fueron de 61 ± 17 mcg/ml y de 86 ± 31 mcg/ml, respectivamente. En 139 pacientes pediátricos de hasta 24 meses de edad con cardiopatía congénita (CC) hemodinámicamente significativa, que recibieron Synagis® y fueron sometidos a un by-pass cardiopulmonar en cirugía a corazón abierto, la concentración sérica media \pm DS de Synagis® fue de 98 ± 52 mcg/ml antes del by-pass y de 41 ± 33 mcg/ml después del mismo, registrándose así una reducción del 58% (Ver Posología y Forma de Administración). Se desconoce la significación clínica de esta reducción. No se realizaron estudios específicos para evaluar los efectos de los parámetros demográficos sobre la exposición sistémica a SYNAGIS/PALIVIZUMAB. Sin embargo, no se observaron efectos relacionados con el sexo, la edad, el peso corporal o la raza en las concentraciones séricas mínimas de SYNAGIS/PALIVIZUMAB en un estudio clínico en 639 pacientes pediátricos con enfermedad cardíaca congénita (= 24 meses de edad) que recibieron cinco inyecciones intramusculares mensuales de 15 mg/kg de SYNAGIS/PALIVIZUMAB. Un estudio abierto prospectivo fase II diseñado para evaluar la farmacocinética, seguridad e inmunogenicidad luego de la administración de 7 dosis de Palivizumab dentro de una única estación VSR (estudio de dosis extendida), indicó que se alcanzaron niveles medios de Palivizumab *adecuados y comparables a los*

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Eliana Krieger
Farmacéutica - Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.



niveles alcanzados en el estudio *Impact-RSV*, en todos los 18 niños enrolados.

Eficacia: La eficacia y seguridad de la profilaxis de la enfermedad por VSR con palivizumab en niños prematuros y niños con broncodisplasia pulmonar fue evaluada en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (estudio *Impact-RSV*) en 1502 niños de alto riesgo (1002 tratados con Synagis/Palivizumab; 500 con placebo) dosis mensuales de 15 mg/kg redujeron la incidencia de hospitalizaciones por VSR en un 55% ($p < 0.001$). En otro estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (estudio *CHD*), en el que participaron 1287 pacientes con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa, se observó una disminución en la incidencia de internaciones de los pacientes tanto cianóticos como no cianóticos que recibieron SYNAGIS/PALIVIZUMAB, comparados con los que recibieron placebo. Los estudios clínicos no sugieren que la infección por VSR fuera menos severa entre los pacientes hospitalizados con VSR que recibieron Synagis® en comparación con los que recibieron placebo.

POSOLOGÍA - FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de SYNAGIS/PALIVIZUMAB es de 15 mg/kg de peso corporal, administrada una vez al mes durante los períodos anticipados de riesgo de VSR en la comunidad. La primera dosis deberá administrarse antes del comienzo de la estación de VSR y las dosis subsiguientes en forma mensual durante toda la estación. En zonas con clima templado, como la nuestra, la estación de VSR habitualmente se inicia con el otoño y se extiende hasta finalizar la primavera, aunque se han reportado también casos en verano. En ciertas comunidades la actividad del virus puede comenzar antes o persistir más tiempo. La eficacia de SYNAGIS/PALIVIZUMAB en dosis menores de 15 mg/kg o en una frecuencia menor a la mensual no ha sido establecida.

Los niveles séricos de Synagis® disminuyen después de un by-pass cardiopulmonar (Ver Farmacología Clínica). Los pacientes sometidos a by-pass cardiopulmonar deben recibir una dosis de SYNAGIS/PALIVIZUMAB tan pronto como sea posible después de la intervención (aunque no haya pasado un mes de la inyección anterior). Posteriormente, las dosis deberán administrarse mensualmente.

SYNAGIS/PALIVIZUMAB se administra en una dosis de 15 mg/kg una vez al mes por vía intramuscular, preferiblemente en la zona anterolateral del muslo. No se deberá emplear en forma rutinaria el músculo glúteo como sitio de inyección debido al riesgo de daño al nervio ciático. La inyección deberá administrarse empleando técnica aséptica estándar. Dosis mensual = peso del paciente (kg) x 15 mg/kg + 100 mg/ml de SYNAGIS/PALIVIZUMAB. Los volúmenes que superen 1 ml deberán inyectarse en dosis divididas.

SYNAGIS/PALIVIZUMAB reconstituido deberá administrarse únicamente por inyección intramuscular.

SYNAGIS/PALIVIZUMAB no deberá mezclarse con ninguna medicación o diluyente que no sea agua estéril para inyección.

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas, se deberán emplear jeringas y agujas estériles descartables. No volver a usar jeringas y agujas.

Preparación del Producto Liofilizado para la Administración

Nota: El frasco-ampolla de 100 mg contiene un espacio excedente para permitir el aspirado de 100 mg una vez reconstituido siguiendo las instrucciones debajo:

- ✓ Para reconstituir, retirar la lengüeta de la tapa del frasco-ampolla y limpiar el tapón de goma con alcohol al 70% o equivalente.
- ✓ Lentamente agregar 1 ml de agua estéril para inyección a un frasco-ampolla de 100 mg. Inclinar ligeramente el frasco y girarlo suavemente durante 30 segundos para evitar la formación de espuma. NO SACUDIR NI AGITAR ENERGICAMENTE EL FRASCO. Esto es muy importante para evitar la presencia prolongada de espuma.
- ✓ SYNAGIS/PALIVIZUMAB reconstituido deberá dejarse reposar a temperatura ambiente por un mínimo de 20 minutos hasta que la solución se aclare.
- ✓ Una vez reconstituido, SYNAGIS/PALIVIZUMAB deberá inspeccionarse visualmente para detectar partículas suspendidas o decoloración antes de su administración. La solución reconstituida deberá ser clara o ligeramente opalescente (una fina capa de microburbujas en la superficie es normal y no afectará la posología). No emplear si se observan partículas suspendidas o si la solución está decolorada.
- ✓ SYNAGIS/PALIVIZUMAB reconstituido no contiene conservantes y deberá administrarse dentro de las 6 horas de su reconstitución. Administrar inmediatamente después de extraer del frasco. SYNAGIS/PALIVIZUMAB se presenta en frasco-ampolla de dosis única. NO volver a ingresar al frasco. Descartar el contenido no utilizado.

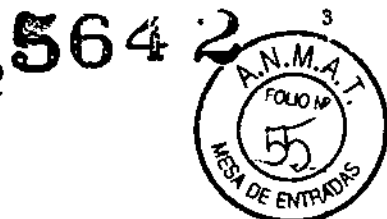
Cuando se reconstituye en la forma indicada, la solución contiene 100 mg/ml de SYNAGIS/PALIVIZUMAB.

CONTRAINDICACIONES

SYNAGIS/PALIVIZUMAB esta contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad al Palivizumab o a alguno de

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Eliana Krieger
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.



Ju



...sus excipientes como así también a otros anticuerpos monoclonales humanos.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Luego de la administración de SYNAGIS/PALIVIZUMAB, se ha informado de reacciones alérgicas incluyendo muy raros casos de anafilaxia y shock anafiláctico. Casos fatales han sido reportados en algunos casos. (ver Reacciones Adversas / experiencias Post- Comercialización). También se ha informado de reacciones severas de hipersensibilidad aguda con la primera administración o administraciones repetidas de SYNAGIS/PALIVIZUMAB. Si se presentara una reacción severa de hipersensibilidad, se deberá discontinuar permanentemente el tratamiento con SYNAGIS/PALIVIZUMAB. Si se presentara una reacción leve de hipersensibilidad, se deberá tener precaución al volver a administrar el medicamento. En presencia de reacciones alérgicas severas incluyendo anafilaxia y shock anafiláctico, administrar las medicaciones del caso (por ejemplo, epinefrina) (las cuáles deben estar disponibles para su uso en forma inmediata luego de la administración del producto) e instituir las medidas de apoyo pertinentes, según necesidad.

Como ocurre con cualquier inyección intramuscular, SYNAGIS/PALIVIZUMAB deberá administrarse con precaución a pacientes con trombocitopenia o trastornos de la coagulación.

No se ha demostrado la seguridad y eficacia de SYNAGIS/PALIVIZUMAB en el tratamiento de la enfermedad por VSR declarada.

El frasco-ampolla de dosis única de SYNAGIS/PALIVIZUMAB no contiene conservantes. Las inyecciones deberán administrarse dentro de las 6 horas de su reconstitución. La administración de SYNAGIS/PALIVIZUMAB reconstituido o solución líquida debe realizarse inmediatamente después de su extracción del frasco-ampolla. No volver a ingresar al frasco-ampolla. Descartar todo sobrante no utilizado.

Carcinogenicidad, Mutagenicidad y daño a la Fertilidad: No se han realizado estudios carcinogénicos, mutagénicos ni de toxicidad reproductiva.

Embarazo: Embarazo categoría C - SYNAGIS/PALIVIZUMAB no está indicado para su empleo en adultos y no se han llevado a cabo estudios de reproducción en animales. Se desconoce si SYNAGIS/PALIVIZUMAB puede producir daño fetal al ser administrado a una mujer embarazada o si podría afectar la capacidad reproductora.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se realizaron estudios formales de interacciones farmacológicas. Sin embargo, hasta la fecha no se describieron interacciones. En el estudio Impact VSR, la proporción de pacientes en los grupos tratados con placebo y SYNAGIS/PALIVIZUMAB que recibieron las vacunas infantiles habituales, vacunas antigripales, broncodilatadores o corticoides fue similar, no observándose un mayor aumento de las reacciones adversas entre los pacientes que recibían dichos agentes, en ninguno de los dos grupos.

SYNAGIS/PALIVIZUMAB puede interferir con las pruebas diagnósticas inmunomediadas para el VSR, tales como los ensayos basados en detección de antígenos. Además, dado que el palivizumab inhibe la replicación viral en cultivos celulares, puede interferir con los ensayos basados en cultivos virales. Palivizumab no interfiere con las pruebas de reacción de polimerasa en cadena con transcriptasa inversa. La interferencia en las pruebas diagnósticas podría inducir resultados falsos negativos para VSR, por tal motivo, los resultados diagnósticos que se obtengan deberían ser utilizados en combinación con los hallazgos clínicos para guiar las decisiones médicas.

REACCIONES ADVERSAS

Los eventos adversos relacionados al menos posiblemente con palivizumab (EARs), se muestran por sistema orgánico y por frecuencia (muy frecuentes $\geq 1/10$; frecuentes $> 1/100$ a $< 1/10$; infrecuentes $> 1/1000$ a $< 1/100$; raros $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), en estudios realizados en prematuros con displasia broncopulmonar y pacientes pediátricos con cardiopatías congénitas (Tablas 1 y 2 respectivamente). Las reacciones adversas informadas en los estudios pediátricos de profilaxis fueron similares en los grupos con placebo y con Palivizumab. La mayoría de estas reacciones fueron transitorias y de severidad leve a moderada.

Estudio Impact-VSR: En este estudio sobre infantes prematuros y niños con displasia broncopulmonar no se observaron diferencias medicamente importantes en términos de reacciones adversas por sistema orgánico o por subgrupos categorizados según edad, género, edad gestacional, país, raza/etnia o concentraciones séricas de palivizumab. No se observó ninguna diferencia significativa en el perfil de seguridad entre niños sin infección activa por VSR y niños que fueron hospitalizados por VSR. La discontinuación permanente del palivizumab debido a reacciones adversas fue rara (0,2%). Las muertes estuvieron balanceadas entre los grupos con placebo y palivizumab y no fueron relacionadas a la droga.

Tabla 1 - Resumen de reacciones adversas en Estudios Clínicos Profilácticos en Poblaciones Pediátricas de Prematuros con Displasia Broncopulmonar (Estudio Impact-VSR)

Infecciones e infestaciones	Infrecuente	Rinitis Infección del tracto respiratorio superior
-----------------------------	-------------	---

M. Blanc

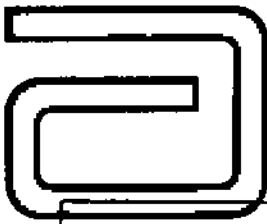
Dra. María Alejandra Blanc
 Farmacéutica - Co-Directora Técnica
 Abbott Laboratories Argentina S.A.

E. Krieger

Dra. Eliana Krieger
 Farmacéutica - Co-Directora Técnica
 Abbott Laboratories Argentina S.A.



Handwritten signature/initials



Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Infección viral
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Infrecuente	Nerviosismo
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Infrecuente	Tos
Trastornos gastrointestinales	Infrecuente	Sibilancias
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Frecuente	Erupción
	Infrecuente	Diarrea
Investigaciones	Infrecuente	Vómitos
		Reacción en el sitio de inyección
		Pirexia
		Dolor
		Aumento de TGP
		Aumento de TGO
		Tests de función hepática anormales

Estudio CHD: En este estudio sobre cardiopatías congénitas no se observaron diferencias médicamente importantes en las reacciones adversas cuando se evaluaron los sistemas orgánicos o en los subgrupos de niños según la categoría cardiológica (cianótica o acianótica). La incidencia de efectos adversos serios fue significativamente menor en el grupo con palivizumab comparado con el grupo placebo. Ningún efecto adverso serio relacionado con Palivizumab fue informado. La incidencia de las cirugías cardíacas clasificadas como programada, anticipada o urgente estuvieron balanceadas entre los grupos. Los casos fatales relacionadas con la infección por VSR ocurrieron en 2 pacientes en el grupo con Palivizumab y en 4 pacientes en el grupo placebo y no estuvieron relacionadas a la droga.

Tabla 2
 Resumen de Reacciones Adversas en el Estudio Pediátrico Profiláctico en Pacientes con Cardiopatía Congénita

Infecciones e Infestaciones	Infrecuente	Gastroenteritis
Trastornos Psiquiátricos	Infrecuente	Rinitis
Trastornos del sistema Nervioso	Infrecuente	Infección del tracto respiratorio superior
Trastornos vasculares	Infrecuente	Nerviosismo
Trastornos gastrointestinales	Infrecuente	Hiperquinesia
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Infrecuente	Somnolencia
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Frecuente	Hemorragia
	Infrecuente	Constipación
		Diarrea
		Vómitos
		Eczema
		Erupción
		Reacción en el sitio de la inyección
		Pirexia
		Astenia

Estudio de extensión de dosis: En este estudio, no se informaron eventos adversos considerados en relación al palivizumab, ni tampoco se informaron muertes.

Inmunogenicidad: En el estudio Impact-VSR, la incidencia de anticuerpos antipalivizumab luego de la cuarta inyección, fue del 1.1% en el grupo placebo y de 0.7% en el grupo SYNAGIS. En pacientes pediátricos que recibieron SYNAGIS/PALIVIZUMAB para una segunda estación, uno de los 56 pacientes tuvo una reactividad de baja titulación transitoria. Esta reactividad no estuvo asociada con eventos adversos o alteraciones en las concentraciones séricas de Palivizumab. La inmunogenicidad no estuvo evaluada en el estudio CHD. En el estudio de extensión de dosis, se observaron bajos niveles, transitorios de anticuerpos antipalivizumab en un niño después de la segunda dosis de palivizumab, los que cayeron a niveles indetectables a la quinta y a la séptima dosis. La presencia de anticuerpos contra Palivizumab fue evaluada en 4 estudios adicionales, sobre un total de 4337 pacientes tratados con Palivizumab (estudios que incluyeron niños nacidos con 35 semanas de gestación o menos y no más de 6 meses de edad, o menores de 24 meses de edad con displasia broncopulmonar o cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa), observándose en 0% a 1,5% de los casos en diferentes momentos del estudio. No hubo asociación entre la presencia de dichos anticuerpos y los efectos adversos. Por lo tanto, las respuestas de anticuerpos contra Palivizumab no parecen ser de relevancia clínica.

Experiencia Post-Comercialización: Las siguientes reacciones adversas han sido informadas muy raramente durante la terapia con Palivizumab. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar fehacientemente su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a palivizumab (ver también la sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

- ✓ Trastornos del sistema hemolinfático:
- ✓ Trombocitopenia

Handwritten signature of Dra. María Alejandra Blanc

Dra. María Alejandra Blanc
 Farmacéutica - Co-Directora Técnica
 Abbott Laboratories Argentina S.A.

Handwritten signature of Dra. Eliana Krieger

Dra. Eliana Krieger
 Farmacéutica - Co-Directora Técnica
 Abbott Laboratories Argentina S.A.



- ✓ Trastornos del sistema inmune:
- ✓ Anafilaxia, shock anafiláctico (casos fatales han sido reportados en algunos casos)
- ✓ Trastornos del sistema nervioso:
- ✓ Convulsión
- ✓ Trastornos de piel y de tejido subcutáneo:
- ✓ Urticaria

Los eventos adversos en un esquema de tratamiento con PALIVIZUMAB fueron monitoreados en un grupo de cerca de 20,000 lactantes seguidos a través de un registro de cumplimiento de pacientes, el programa REACH. De este grupo, 1250 lactantes recibieron 6 inyecciones, 183 recibieron 7 inyecciones y 27 recibieron 8 ó 9 inyecciones, cada uno respectivamente. Los eventos adversos observados luego de una sexta dosis o más de este registro, así como a través de la vigilancia de rutina post-comercialización, fueron similares en características y frecuencia a aquellos luego de las cinco dosis iniciales.

MICROBIOLOGÍA

Actividad antiviral: La actividad antiviral del Palivizumab fue evaluada en un ensayo de microneutralización en el cual dosis crecientes del anticuerpo fueron incubadas con el VSR previo a ser agregados a las células epiteliales humanas HEp-2. Luego de 4-5 días de incubación, el antígeno del VSR fue medido con una prueba de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA). El título de neutralización (concentración efectiva al 50% o EC50) expresa la concentración de anticuerpos requerida para reducir la detección del antígeno del VSR en un 50% comparado con un cultivo celular infectado sin tratamiento. Palivizumab exhibió una EC50 mediana (rango) de 0,65 mcg/mL (0,07-2,89 mcg/mL) y una media (desviación estándar) de 0,75 (0,53) mcg/mL contra aislamientos clínicos de VSR tipo A (n = 69), y una EC50 mediana (rango) de 0,28 mcg/mL (0,03-0,88 mcg/mL) y una media (desviación estándar) de 0,35 (0,23) mcg/mL contra aislamientos clínicos de VSR tipo B (n = 35). La mayoría de los aislamientos clínicos del VSR evaluados (n = 96) fueron recogidos de sujetos de los Estados Unidos de Norteamérica, siendo los restantes de Japón (n = 1), Australia (n = 5) e Israel (n = 2). Estos aislamientos codificaban las secuencias de polimorfismos de la proteína F del VSR más comunes encontradas a nivel mundial.

Resistencia: el Palivizumab se une a una región altamente conservada del dominio extracelular de la proteína F de las partículas del VSR maduras, conocida como sitio antigénico II o sitio antigénico A, la cual comprende la secuencia de aminoácidos del 262 al 275. Todas las variantes mutantes del VSR que muestran resistencia al Palivizumab presentan cambios en la secuencia de aminoácidos en esta región de la proteína F. Ninguna variación polimórfica o no polimórfica conocida por fuera del sitio antigénico A se ha demostrado que lleve al VSR a ser resistente a la neutralización por Palivizumab. Por lo menos una de las sustituciones asociadas a resistencia (N262D, K272E/Q o S275F/L) fue identificada en 8 de 126 aislamientos clínicos del VSR de sujetos que fallaron a la inmunoprofilaxis, resultando en una frecuencia combinada de mutaciones asociadas a resistencia del 6,3%. Una revisión de hallazgos clínicos reveló que no existía asociación entre los cambios de la secuencia del sitio antigénico A y el grado de severidad de la enfermedad por VSR en niños que recibieron profilaxis con Palivizumab y que desarrollaron una enfermedad de las vías respiratorias inferiores por VSR. Un análisis de 254 aislamientos clínicos de VSR recogidos de sujetos vírgenes de inmunoprofilaxis reveló la presencia de sustituciones asociadas a resistencia en 2 casos (1 con N262D y 1 con S275F), lo cual resultó en una frecuencia de mutaciones de resistencia del 0,79%.

SOBREDOSIFICACIÓN

En estudios clínicos, tres niños recibieron una sobredosis de más de 15 mg/kg. Dichas dosis fueron de 20-25 mg/kg, 21.1 mg/kg y de 22.7 mg/kg. En dichas instancias, no se identificaron consecuencias médicas. De la experiencia post comercialización, se han informado sobredosis tan altas como **85 mg/kg, y en algunos casos, las reacciones adversas informadas no fueron diferentes a aquellas observadas con la dosis de 15 mg/kg (ver REACCIONES ADVERSAS)**. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse las 24 horas del día en Argentina con los Centros de Toxicología:

- ✓ Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez - Ciudad de Buenos Aires - Teléfono: (011) 4962-6666 / 2247
- ✓ Hospital A. Posadas - Provincia de Buenos Aires - Teléfono: (011) 4654-6648 / 4658-7777
- ✓ Hospital de Niños Pedro Elizalde - Ciudad de Buenos Aires - Teléfono: (011) 4300-2115
- ✓ Hospital de Niños Sor María Ludovica - La Plata - Teléfono: (0221) 451-5555
- ✓ Sanatorio de Niños - Rosario - Teléfono: (0341)-448-0202

Opcionalmente otros Centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIÓN

SYNAGIS/PALIVIZUMAB 100 mg se presenta en un frasco-ampolla de dosis única de vidrio tipo I incoloro transparente de

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Eliana Krieger
Farmacéutica - Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.



10 ml con tapón y precinto flip-off conteniendo 100 mg de polvo para solución inyectable. Después de su reconstitución, el frasco-ampolla de 100 mg contiene 100 mg de Synagis en 1 ml.

CONSERVACIÓN

Conservar entre 2 °C y 8 °C. No congelar. Mantener en el envase original. No emplear después de la fecha de vencimiento.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47774.

Elaborado por: Boehringer Ingelheim Pharma KG, Planta Industrial: Birkendorfer Str. 65, 88397 Biberach, Alemania, para Abbott Laboratories - Importado y distribuido por: Abbott Laboratories Argentina S.A. – Ing. E. Butty 240, Piso 13 (C1001AFB), Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989 (B1891EUE), Ingeniero Allan, Partido de Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires - Directora Técnica: Mónica E. Yoshida – Farmacéutica

Fecha de última revisión: Enero 2014.

Faint diagonal watermark text: 'A. N. M. A. T.' and 'MESA DE ENTRADAS'.

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Eliana Krieger
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.